



A.C. Camargo Cancer Center
Especializado em Vida

**ANÁLISE DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DE
VANCOMICINA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS DE UM HOSPITAL
TERCIÁRIO**

DIÓGENES COELHO JÚNIOR

Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente
– A.C. Camargo Cancer Center como parte do Curso de
Mestrado Profissional para obtenção do título de
Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: oncologia

Orientador: Prof. Dr. Ivan Leonardo Avelino França e
Silva

Coorientador: Prof. Dr. João Paulo Marochi Telles

**SÃO PAULO - SP
2024**

Coelho Júnior, Diógenes .

**ANÁLISE DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DE
VANCOMICINA EM PACIENTES ONCOLÓGICOS DE UM HOSPITAL
TERCIÁRIO. / Diógenes Coelho Júnior. São Paulo, 2024.**

38f.

**Dissertação de Mestrado - Fundação Antônio Prudente.
Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:
Oncologia.**

Orientador: Ivan Leonardo Avelino França e Silva.

**1. Farmacocinética de vancomicina, 2. Monitoramento, 3.
Oncologia**

CDU 616

Diógenes Coelho Júnior

**Análise dos parâmetros farmacocinéticos de vancomicina em
pacientes oncológicos de um hospital terciário**

Aprovado em: 12/09/2024

Banca Examinadora

Orientador: Prof. Dr. Ivan Leonardo Avelino França e Silva

Instituição: Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo Cancer Center

Membro da banca: Dra. Marjorie Vieira Batista

Instituição: Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo Cancer Center

Membro da banca: Fabrício Rodrigues Torres de Carvalho

Instituição: Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo Cancer Center

DEDICATÓRIA

Aos pacientes do A.C.Camargo Cancer Center, por dividirem as suas chagas e o seu viver, fontes inspiradoras para a constante vontade de melhoria e crescimento do “eu” enquanto ser humano e médico.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Ivan França, pela apoio que foi além da orientação deste projeto, seguindo como médico, infectologista, coordenador e ser humano que inspiram mais do que a mim, servindo de apoio a toda uma equipe.

Ao Dr. João Paulo Telles, pelos ensinamentos diários, com discussões profundas que extrapolaram, em muitas vezes, o que a medicina e os pacientes nos trazem como desafio, servindo, também, como apoio nos momentos de dificuldade impostos pelo dia a dia e nas intercorrências que foram surgindo ao longo deste trabalho.

Aos meus pais, Fátima e Diógenes, e irmão, Fábio, que sempre foram o tripé no qual me sustentei, incentivando idealizações, projetos e a construção de um futuro enquanto ser humano, em busca de ser alguém capaz de respeitar e compreender a figura do outro.

À família que eu escolhi, que fizeram e fazem parte da minha história, auxiliando, cada um da sua forma, na realização pessoal, concretização de sonhos, apoio sentimental e guias nas escolhas certas e erradas da vida, presentes também nos meus momentos de ausência, em especial: Let's, Nilo, Bernardo, Lary, Nati, Carol, Sam, Júlia, Ka, Morgs, Celso, Mari Diegues, João, Cassi e vários outros queridos cuja memória falhou momentaneamente nesta declaração, mas seguem comigo e com carinho.

Ao A.C.Camargo Cancer Center, instituição que cuida com respeito, ética e dignidade dos seus pacientes, prezando por um cuidado multidisciplinar individualizado, apoiando estudos como este e muitos outros, estimulando sempre a qualidade e segurança do atendimento fornecido.

Aos envolvidos no Programa de Pós Graduação do A.C.Camargo Cancer Center, por terem proporcionado o ambiente ideal para a realização deste projeto e, principalmente, aos professores, pelos ensinamentos, auxílio e apoio durante o processo.

Aos queridos amigos da Interconsulta em Infectologia e do Serviço de Controle de infecção Hospitalar do A.C.Camargo Cancer Center, presentes diariamente na rotina vivida, com humor e compartilhando a vivência de um grupo que faz o seu melhor para uma população que vivencia um momento frágil de sua história.

Aos colegas do Mestrado Profissional, pela troca de experiência, convivência e aprendizado conjunto e, em especial, à Anna Turdo e ao Marcos Idério, atores principais que foram ponto de apoio e amizade dentro dessa convivência compartilhada.

Aos profissionais que fazem e fizeram parte do A.C.Camargo Cancer Center, em especial às equipes de farmácia clínica e enfermagem, cuja excelência profissional foi destaque não apenas para a realização deste projeto, mas também para a qualidade e segurança fornecida diariamente aos pacientes da instituição: vocês são demais!

Aos citados e às muitas e muitas outras pessoas que entrelaçam a complexa rede da vida, cada um da sua forma, e que foram necessários para a conclusão de um sonho que se concretizou neste estudo: muito obrigado!

RESUMO

Coelho-Junior D, Silva ILAF, Telles JPM. Análise dos parâmetros farmacocinéticos de vancomicina em pacientes oncológicos de um hospital terciário. [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo Cancer Center; 2024.

INTRODUÇÃO: O conhecimento da farmacocinética e o monitoramento de vancomicina, importante antimicrobiano no tratamento de bactérias Gram positivas, surge como principal estratégia para a individualização terapêutica, eficácia clínica e redução da toxicidade renal associada à droga. A farmacocinética da droga é variável de acordo com diferentes perfis populacionais, tornando o seu conhecimento importante parte do tratamento. Através de modelos de estudo *in vitro* e *in vivo*, determinou-se que a razão da área sob a curva de tempo-concentração e a concentração inibitória mínima do microrganismo em 24h mantida entre 400 e 600mg.h/L é o principal preditor de sucesso terapêutico. Surgem, assim, estratégias capazes de estimar este cálculo, com destaque para as estimativas Bayesianas, através da individualização terapêutica por comparação com uma população conhecida e distribuição de probabilidades. **JUSTIFICATIVA:** O estudo se justificou pela necessidade de ampliar o conhecimento da farmacocinética de vancomicina na população oncológica, assim como compreender o impacto de seu monitoramento na redução da sua toxicidade e agregar maior segurança no seu uso, de acordo com as atuais diretrizes. **OBJETIVOS:** Descrever os parâmetros de farmacocinéticos de vancomicina na população oncológica em unidades de terapia intensiva e enfermarias, considerando neoplasias hematológicas e tumores sólidos. Avaliar a variabilidade de Cmin com o alvo de AUC 24h entre 400 e 500mg.h/L. Identificar e caracterizar causas prováveis de lesão renal aguda pela vancomicina. Propor regimes de dosagem com base em características clínicas e parâmetros farmacocinéticos através de regressão linear múltipla. **MÉTODOS:** Uma coorte observacional prospectiva, descritiva e de não intervenção, com inclusão de 406 ciclos de vancomicina em pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico oncológico, excluindo dialíticos e gestantes. Foi realizado o monitoramento de vancomicina através da ferramenta DoseMeRx®, com o fornecimento de informações necessárias para a definição dos parâmetros analisados. **RESULTADOS:** Entre os achados principais após o ajuste de dose para obtenção dos parâmetros adequados, foi observada uma

mediana de vale de 13,12 mg/L (11,37 - 14,76), com uma nefrotoxicidade global após 24h de uso da droga de 10,09% e uma toxicidade associada ao uso de vancomicina de 4,9%. A regressão linear múltipla mostrou que a depuração de creatinina, a admissão na UTI e o tipo de neoplasia influenciaram de forma independente os parâmetros farmacocinéticos. Com base nessas descobertas, propusemos um regime de dosagem de manutenção adequado para cenários sem monitoramento rotineiro de medicamentos terapêuticos. **CONCLUSÕES:** Foram descritos os parâmetros farmacocinéticos da população oncológica analisada, além de identificada a taxa de nefrotoxicidade associada à droga e elaborado um regime de dosagens de manutenção para serem introduzidos após uma dose de ataque. **PALAVRAS-CHAVE:** 1. Vancomicina. 2. Monitoramento. 3. Área sob a curva acima da concentração inibitória mínima. 4. Bayesiano. 5. Câncer. 6. Oncologia. 7. Toxicidade renal.

ABSTRACT

Coelho-Junior D, Silva ILAF, Telles JPM. Analysis of the vancomycin pharmacokinetic parameters in oncology patients at a tertiary hospital. [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo Cancer Center; 2024.

INTRODUCTION: The knowledge of the pharmacokinetics and monitoring of vancomycin, an important antimicrobial in the treatment of Gram-positive bacteria, emerges as the main strategy for therapeutic individualization, clinical efficacy and reduction of renal toxicity associated with the drug. The pharmacokinetics of the drug varies according to different population, making its knowledge an important part of the treatment. Based in *in vitro* and *in vivo* study models it was known that the ratio of the area under the time-concentration curve and the minimum inhibitory concentration of the microorganism in 24 hours maintained between 400-600mg.h/L is the best predictor of therapeutic success. Thus, strategies capable of estimating this parameter emerge, with emphasis on Bayesian method, through therapeutic individualization by comparison with a known population and probability distribution. **BACKGROUND:** The study was justified by the need to expand knowledge of vancomycin pharmacokinetics in the oncology population, as well as understand the impact of its monitoring on reducing the toxicity and adding greater safety to its use in accordance with current evidence. **PURPOSE:** Describe the pharmacokinetic parameters of vancomycin in the oncology population in intensive care units and wards, considering hematologic malignancies and solid tumors. Evaluate the variability of C_{min} with the 24h AUC target between 400 and 500mg.h/L. Identify and characterize probable causes of acute kidney injury by vancomycin. Propose dosage regimens based on clinical characteristics and pharmacokinetic parameters through multiple linear regression. **METHODS:** A prospective, descriptive and non-intervention observational cohort, including 406 cycles of vancomycin in patients over 18 years of age with an oncological diagnosis, excluding dialysis patients and pregnant. The vancomycin monitoring was by the DoseMeRx® tool, that provided the necessary information to define the parameters. **RESULTS:** After dose adjustment to obtain adequate parameters, a median trough of 13.12 mg/L (11.37 - 14.76) was observed, with overall nephrotoxicity after 24 hours of drug use of 10.09% and a toxicity associated with the

use of vancomycin of 4.9%. Multiple linear regression showed that creatinine clearance, ICU admission and type of neoplasia independently influenced the pharmacokinetic parameters. Based on these findings, we proposed a maintenance dosing regimen suitable for scenarios without routine monitoring of therapeutic drugs. **CONCLUSIONS:** The pharmacokinetic parameters of the oncological population analyzed were described, the rate of nephrotoxicity associated with the drug was identified and a maintenance dosage regimen to be introduced after a loading dose was elaborated.

KEYWORDS: 1. Vancomycin. 2. Monitoring. 3. Area under the curve above the minimum inhibitory concentration. 4. Bayesian. 5. Cancer. 6. Oncology. 7. Kidney toxicity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Curva de farmacocinética de um antimicrobiano.....	3
Figura 2 – Curva de farmacocinética de um antimicrobiano no estado de equilíbrio da droga.....	5

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Análise descritiva das variáveis quantitativas e qualitativas participantes.....	18
Tabela 2 – Variáveis qualitativas e quantitativas das doses de vancomicina referentes ao momento antes da análise farmacocinética e correção de doses.....	18
Tabela 3 – Variáveis farmacocinéticas de vancomicina.....	19
Tabela 4 – Descrição da análise das doses após a correção.....	19
Tabela 5 – Descrição das taxas de lesão renal aguda após a introdução de vancomicina.....	20
Tabela 6 – Descrição das doses após a correção de acordo com o <i>clearance</i> de creatinina dos participantes.....	21
Tabela 7 – Análise comparativa dos parâmetros farmacocinéticos de vancomicina de acordo com o <i>clearance</i> de creatinina em pacientes oncológicos.....	21
Tabela 8 – Análise múltipla de regressão linear de fatores independentes relacionados aos parâmetros de vancomicina em pacientes oncológicos.....	24
Tabela 9 – Dose de manutenção diária (mg/kg/dia) nos pacientes oncológicos após avaliação.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC – Área sob a curva

AUC_{24h} – Área sob a curva em 24 horas

AUC/MIC_{24h} – Área sob a curva em 24 horas acima da concentração inibitória mínima

CGP – Cocos gram positivos

CL – *Clearence* da droga

CLCr – *Clearence* de creatinina

C_{max} – Concentração máxima ou pico de concentração

C_{min} – Concentração mínima ou vale de concentração

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

KeI – Constante de eliminação

LRA – lesão renal aguda

MIC – Concentração inibitória mínima

MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina

OMS – Organização Mundial de Saúde

PIB – Produto interno bruto

PD – Farmacodinâmica

PK – Farmacocinética

RAM – Resistência antimicrobiana

RIFLE – *Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease*

SCN – *Staphylococcus* coagulase negativo

*t*_{1/2} – Tempo de meia vida

TFG – Taxa de filtração glomerular

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TDM – Monitoramento terapêutico de drogas

UTI – Unidade de terapia intensiva

VD – Volume de distribuição

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 CENÁRIO GLOBAL ATUAL.....	1
1.2 MONITORAMENTO DE DROGAS COMO OTIMIZAÇÃO TERAPÊUTICA ANTIMICROBIANA	2
1.2.1 Farmacocinética de antimicrobianos.....	3
1.2.2 Farmacodinâmica de antimicrobianos.....	5
1.2.3 Índices farmacocinéticos/farmacodinâmicos.....	6
1.3 VANCOMICINA.....	6
1.3.1 Princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos da vancomicina.....	7
1.3.2 Monitoramento da vancomicina.....	7
1.4 FARMACOCINÉTICA DE ANTIMICROBIANOS NA POPULAÇÃO ONCOLÓGICA	8
2 JUSTIFICATIVA.....	9
3 OBJETIVOS.....	10
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	10
3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	10
4 METODOLOGIA.....	11
4.1 DESENHO DO ESTUDO	11
4.2 LOCAL DO ESTUDO	11
4.3 AMOSTRA DO ESTUDO.....	11
4.3.1 Critérios de inclusão	11
4.3.2 Critério de exclusão.....	12
4.4 DEFINIÇÕES.....	12
4.5 COLETA DE DADOS	12
4.6 OBTENÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE VANCOMICINA.....	13
4.7 CÁLCULO DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DE VANCOMICINA	13
4.8 SOBRE A FERRAMENTA DOSEMERX®	14
4.9 ARMAZENAMENTO DOS DADOS.....	14
4.10 ANÁLISE DOS DADOS.....	15

4.11 ASPECTOS ÉTICOS.....	15
4.12 ASPECTOS LEGAIS.....	16
5 RESULTADOS.....	17
5.1 ANÁLISE DESCRITIVA	17
5.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA	21
6 DISCUSSÃO	26
7 CONCLUSÃO.....	33
REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

1.1 CENÁRIO GLOBAL ATUAL

A resistência antimicrobiana (RAM) emerge no mundo moderno como uma ameaça global à saúde pública, com magnitude minimamente equiparada com doenças de relevância mundial, como a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana e a malária (Murray et al. 2022). Infecções bacterianas de difícil tratamento trazem à tona um cenário com claro aumento do número de quadros infecciosos graves e internações prolongadas, além do aumento de gastos com medicações de primeira e segunda linha, bem como maior número de tratamentos com falha terapêutica (Dadgostar 2019).

A RAM impacta diretamente na questão sócio econômica mundial, com estimativas atuais de um déficit acima de US\$ 3 trilhões anuais no produto interno bruto americano (PIB) na década de 2020, além de influenciar diretamente para que mais de 24 milhões de pessoas atinjam o patamar da extrema pobreza nos próximos anos. Ademais, estimativas demonstram que no ano de 2019 a RAM foi responsável por mais de 4 milhões de mortes, enquanto estimativas prospectivas predizem um cenário global na qual a RAM pode levar até 10 milhões de óbitos por ano até a metade do século XXI (Coque et al. 2023).

Dada a relevância da necessidade de discutir estratégias e ações para minimizar o impacto da RAM, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu um plano de ação com cinco objetivos, sendo: 1) ampliar o conhecimento sobre a RAM, incluindo abordagem educacional; 2) diminuir a incidência de infecções através da melhoria da condição de vida da população, abordando às áreas de saneamento e higiene; 3) adoção e ampliação de medidas de vigilância em saúde; 4) maior investimento econômico para o desenvolvimento de tecnologias diagnósticas, novas drogas, vacinas e ferramentas em saúde; e 5) promover a otimização terapêutica antimicrobiana no tratamentos de quadros infecciosos (World Health Organization-WHO 2015).

No contexto da necessidade de otimização terapêutica antimicrobiana e no desenvolvimento de tecnologias em saúde como medidas de combate à RAM, o monitoramento terapêutico de drogas (TDM, do inglês *Therapeutic Drug Monitoring*) antimicrobianas e o uso de ferramentas de precisão de dose baseadas em modelos

matemáticos emergem como importantes recursos no uso racional de antimicrobianos (Wicha et al 2021).

1.2 MONITORAMENTO DE DROGAS COMO OTIMIZAÇÃO TERAPÊUTICA ANTIMICROBIANA

O tratamento de um quadro infeccioso, principalmente em pacientes graves e sob risco de óbito, é dependente de uma abordagem pautada em três grandes fatores: a) o microrganismo alvo do tratamento, com seus mecanismos de resistência e fatores de virulência; b) o paciente e suas condições individuais, como função renal, porcentagem de gordura corpórea, presença de situações que interfiram na farmacocinética das drogas (ex. estados hiper inflamatórios, como na sepse), entre outros, e c) o antimicrobiano selecionado, pautado no seu mecanismo de ação, parâmetros farmacológicos, vias de administração, entre outros (Wicha et al. 2021).

Na prática clínica é possível identificar que a maioria das doses de antimicrobianos indicadas pela literatura e utilizadas no pacientes são baseadas em estudos que não levam em consideração a variabilidade da farmacocinética (PK) das observadas nos diferentes cenários apresentados pelos pacientes. Assim, dada a necessidade de otimização terapêutica em busca de uma melhor resposta clínica diante do tratamento proposto, principalmente em pacientes graves, onde é necessária a individualização terapêutica (Mabilat et al. 2020).

Como principais recursos na individualização do tratamento, principalmente nessa população gravemente enferma, surgem o TDM de antimicrobianos e a dosagem de precisão baseada em modelos matemáticos. Essas ferramentas, inicialmente propostas para reduzir a toxicidade de antimicrobianos, têm sido mais amplamente utilizadas na prática clínica com o objetivo adicional de melhorar os resultados terapêuticos e desfechos clínicos dos pacientes através de um tratamento individualizado (Abdul-Aziz et al. 2020).

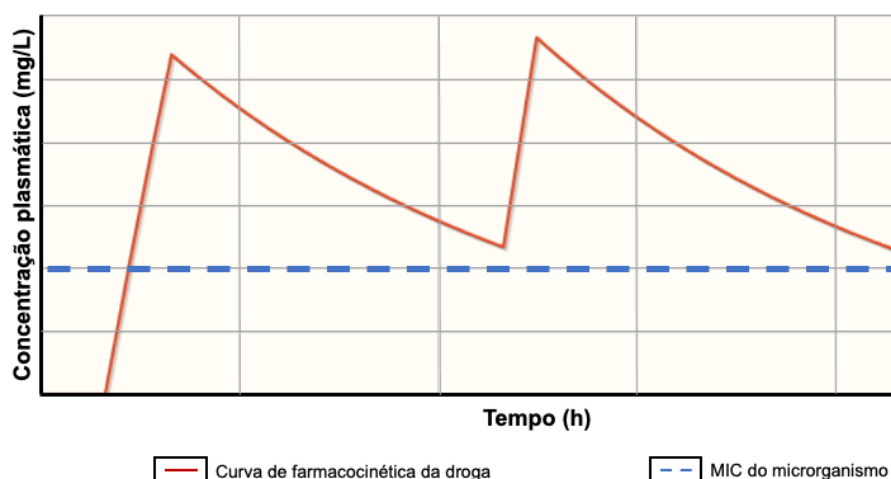
O TDM é pautado em dosagens séricas ou plasmáticas da droga monitorada para que se consiga garantir uma exposição antimicrobiana ideal no tratamento infeccioso. Assim, é importante destacar que as análises e interpretação das dosagens são pautadas em estudos prévios de PK populacional e farmacodinâmica (PD) (Mabilat et al. 2020). Apesar de um nível sérico isolado trazer informações importantes, é necessário contextualizar e interpretar o resultado conforme o perfil cinético esperado do paciente, para poder prever parâmetros como concentração máxima ou pico (C_{max}), concentração mínima ou vale (C_{min}), volume de

distribuição (VD), *clearance* (CL) e tempo de meia vida ($t_{1/2}$). Portanto, estudos de cinética populacional associados a modelagem e simulação de regime pautado em PK/PD, auxiliam na melhor compreensão da PK individualizada do paciente, permitindo, finalmente, a otimização da droga e seu efeito antimicrobiano, bem como reduzindo o risco associado de levar à RAM sub-exposição terapêutica e os efeitos colaterais e toxicidade (NielsenI e Friberg 2013).

O tratamento individualizado proposto pelo TDM tem impacto não apenas na toxicidade medicamentosa e na eficácia terapêutica, mas também na RAM. Surge, neste contexto, um importante recurso capaz de ser utilizado no cenário global atual de uma RAM progressivamente mais presente e de opções terapêuticas limitadas diante dos diferentes mecanismos de resistência que os microrganismos têm apresentado (Mabilat et al. 2020).

1.2.1 Farmacocinética de antimicrobianos

A PK é o ramo da farmacologia que estuda a relação da administração do fármaco e a variação da concentração plasmática e tecidual da droga no organismo, passando do momento de administração até a sua depuração (Roberts et al. 2012), conforme pode-se observar na figura 1. Assim, segundo Mabilat et al. (2020), a PK pode ser melhor compreendida como o estudo do que o “organismo faz com um medicamento”, ou de como um medicamento de comporta em nosso organismo.



Fonte: adaptado de DoseMeRx® 2024.

Legenda: MIC: Concentração inibitória mínima.

Figura 1 – Curva de farmacocinética de um antimicrobiano

A PK se altera constantemente, principalmente em situações nas quais há rápidas mudanças fisiológicas, como alteração da função renal, alteração da função hepática, sepse, diálise, choque, alteração na taxa de ligação proteica, entre outras (Abdul-Aziz et al. 2020). Assim, é importante a conceituação da PK e de seus determinantes estudados, com destaque para:

- **Estado de equilíbrio**

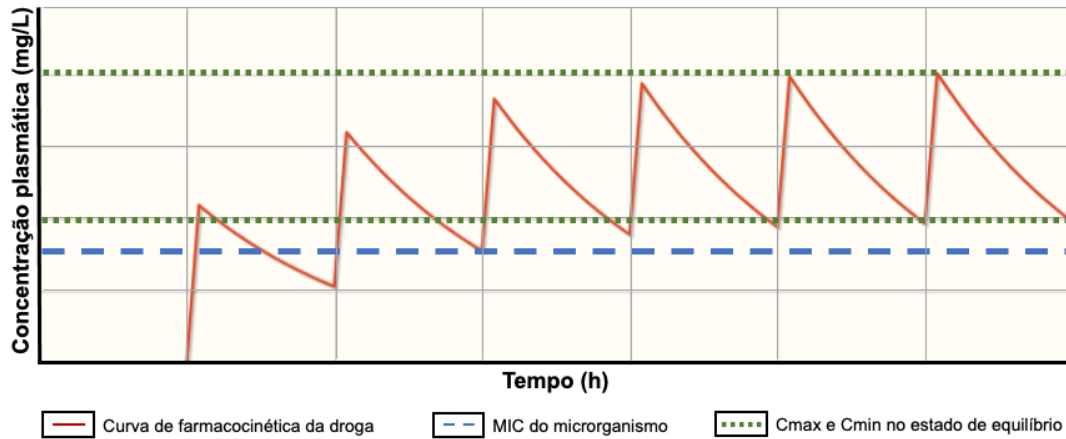
O estado de equilíbrio de uma droga, também conhecido como estado estacionário ou *steady-state*, pode ser definido como o momento durante o qual a concentração de um medicamento permanece estável ou consistente quando o medicamento segue administrado de forma repetida ou contínua (Miniaci e Gupta 2024). Este estado é facilmente identificado da curva de PK, conforme representado na figura 2.

- **Volume de distribuição**

Segundo Wadhwa e Cascella (2024) o VD é um conceito teórico que representa o volume de líquido necessário para que a quantidade de uma droga administrada esteja na mesma concentração que a plasmática. O seu cálculo é realizado através da quantidade de droga administrada (Q) e da concentração plasmática da droga ([P]), através da fórmula $VD = Q / [P]$.

- **Clearance**

O CL ou depuração de uma droga pode ser definido como a taxa de eliminação de um fármaco e a sua concentração plasmática. Assim, representa o volume de sangue ou plasma na qual houve eliminação da droga administrada em um intervalo de tempo determinado. Ressalta-se que a droga depurada é uma associação entre a eliminação direta, como pelas vias renal e hepática, e sua metabolização em componentes sem efeito (Ferreira et al. 2021).



Fonte: adaptado de DoseMeRx®, 2024.

Legenda: MIC: concentração inibitória mínima. Cmax: concentração sérica máxima ou pico da droga.

Cmin: concentração sérica mínima ou vale da droga.

Figura 2 – Curva de farmacocinética de um antimicrobiano no estado de equilíbrio da droga

• Tempo de meia-vida

O $t_{1/2}$ é definido como o tempo necessário para que ocorra a redução de 50% da concentração plasmática da droga administrada. O $t_{1/2}$ pode ser estipulado através da relação entre o VD e o CL, através da fórmula $t_{1/2} = 0,693 \times (VD / CL)$ (Wadhwa e Cascella 2024, Miniaci e Gupta 2024).

1.2.2 Farmacodinâmica de antimicrobianos

A PD é um ramo da farmacologia que estuda a interação entre uma droga e o microrganismo, bem como as consequências dessa interação, sejam os efeitos esperados e os não esperados (Roberts et al. 2012; Mabilat et al. 2020, Nielsen e Friberg 2013). No caso dos antimicrobianos, a PD capaz de avaliar a relação entre a concentração da droga e seu efeito no patógeno-alvo, seja com uma atividade bactericida ou bacteriostática (Roberts et al. 2012, Wicha et al. 2021).

O principal parâmetro farmacodinâmico de antimicrobianos, representativo da interação entre uma droga e o patógeno, é concentração inibitória mínima (MIC), sendo através dela que se determina a susceptibilidade ou resistência do microrganismo ao antimicrobiano avaliado (Li et al. 2017). Este parâmetro assume grande importância e usualmente está

presente na curva de PK de um antimicrobiano para entender a relação da concentração plasmática do paciente *versus* a MIC do patógeno alvo (figura 1).

1.2.3 Índices farmacocinéticos/farmacodinâmicos

Apesar da MIC ser a principal característica dos antimicrobianos, a interpretação de seu valor isolado não é o suficiente para a eficácia terapêutica da droga destinada ao tratamento infeccioso. Assim, a análise de parâmetros de PK e PD, através da aplicação de modelos matemáticos, surge também como uma ferramenta para melhor compreensão de doses e efeito antimicrobiano ao longo de um intervalo de tempo (Nielsen et al. 2011).

Através de modelos *in vitro* e em modelos animais, com avaliação de diferentes doses e em diferentes intervalos de tempo, foi-se possível estabelecer uma classificação dos antimicrobianos, baseado na sua eficácia, em três índices de PK/PD, sendo: (i) tempo acima da MIC ($T > MIC$), ou seja, antimicrobianos com atividade baseada no tempo em que a concentração da droga permanece acima da MIC; (ii) concentração dependentes ($C_{max} > MIC$), cuja atuação é baseada na razão entre C_{max} de medicamento não ligados às proteínas e a MIC e (III) baseados na razão da área sob a curva de tempo-concentração (AUC) e a MIC (AUC/MIC_{24h}), cuja eficácia terapêutica não depende da concentração da droga, mas sim do cálculo da AUC em um intervalo de 24h (Ambose et al. 2007, Bergman 2007, Pereira et al. 2022.)

1.3 VANCOMICINA

A vancomicina é um antibiótico da classe dos glicopeptídeos, produzida pelo actinomiceto *Ammycolatopsis orientalis* (Kang e Park 2015). Sua prática clínica se iniciou em 1958 e segue como a primeira linha de tratamento de infecções graves ocasionadas por cocos gram positivos (CGP) resistentes à outras drogas, sendo *Staphylococcus aureus* resistente à Metilicina (MRSA), *Staphylococcus coagulase negativos* (SCN) e *Enterococcus* resistentes à ampicilina (Kang e Park, 2015 e Cristallini et al. 2016). Apesar de descoberta há mais de 50 anos, a vancomicina se mantém como um antibiótico muito utilizado, com baixa taxa de resistência antimicrobiana documentada (Kang e Park 2015).

1.3.1 Princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos da vancomicina

A taxa de ligação proteica da vancomicina é de aproximadamente 50%, com VD de 0,4 a 1,0L/kg e eliminação renal de forma não metabolizada, com consequente $t_{1/2}$ variável de acordo com a função renal, sendo estimada de 3 a 6h em pessoas com função inalterada (Filippone et al. 2017).

Através de estudos de PK/PD, demonstrou-se que o alvo de AUC_{24h} varia de 400mg.h/L (Moise-Broder et al. 2004), exposição a qual é ideal para efeito bactericida e melhora de desfecho clínico, até 600mg.h/L, exposição na qual ocorre um aumento significativo do risco de efeitos colaterais, como a lesão renal aguda (LRA) (Zasowski et al. 2018). Assim, pode-se observar que a atividade bactericida da vancomicina é dependente tanto do tempo de exposição à droga, quanto de sua concentração, uma vez que é calculada uma AUC_{24h} . Entretanto, é bem conhecido que o aumento da C_{max} da droga, bem como de AUC_{24h} acima de 600mg.h/L, não amplia a sua atividade bactericida para *S. aureus* (Filippone et al. 2017).

1.3.2 Monitoramento da vancomicina

A vancomicina se mantém como a droga de escolha e principal estratégia no tratamento das infecções por MRSA. Entretanto, apesar de utilizada há mais de 50 anos, ainda não é definida a melhor estratégia para o seu monitoramento (Pai et al. 2014).

As evidências iniciais sugeriam que o monitoramento de vancomicina fosse realizado através da dosagem de C_{min} de vancomicina no *steady-state* da droga, no qual valores entre 15 a 20mg/L eram associados à obtenção de AUC_{24h} entre 400 a 600mg.h/L (Finch et al. 2017). Entretanto, após publicação do *guideline* no qual houve ampla divulgação desta orientação houve uma série de estudos que comprovaram que a AUC_{24h} alvo era alcançada em muitos pacientes com C_{min} inferiores a 15mg/L, além de $C_{min} \geq 15$ mg/L estar associada a um maior risco de toxicidade renal pela droga e, também, pela possibilidade de AUC_{24h} acima de 600mg.h/L (Golenia 2013, Rosini et al. 2015, Finch et al. 2017, Rybak et al. 2020, Flanerry et al. 2021).

Neste contexto, a melhor estratégia de monitoramento do uso da droga é através do cálculo de sua AUC_{24h}/MIC e individualização terapêutica (Rybak et al. 2020). Assim, surge duas principais estratégias para monitoramento de vancomicina, sendo: (i) estratégia baseada em equações, na qual a dosagem de C_{max} e C_{min} no *steady-state* da droga são utilizadas no cálculo de equações aritméticas simples para caracterização de uma curva monoexponencial simples e

cálculo das próximas doses que levam a AUC_{24h}/MIC esperada; (ii) estratégia baseada em modelo com estimativas Bayesianas, com necessidade de uso de tecnologia validada, na qual os parâmetros de PK do paciente são individualizados e comparados com uma população definida, fornecendo dados antes da introdução da droga e após à sua introdução e coleta de nível sérico, fornecendo parâmetros inferidos e doses sugeridas através da comparação populacional e distribuição de probabilidades (Pai et al. 2014, Rybak et al. 2020).

1.4 FARMACOCINÉTICA DE ANTIMICROBIANOS NA POPULAÇÃO ONCOLÓGICA

Pacientes com doença oncológica possuem padrões fisiológicos diferentes quando comparado a demais populações. Características como a caquexia e a sarcopenia, neutropenia febril, hipoalbuminemia, cirurgias de grande porte, lise tumoral, e doença onco hematológica, por exemplo, são capazes de alterar a homeostase corpórea e acarretar a mudança de diversos parâmetros de PK (Buelga et al. 2005, Theuretzbacher 2012, Nakayama et al. 2019). Em geral, espera-se que, pacientes com doença oncológica ativa apresentem um VD maior (Alqahtani et al. 2020), tendo como consequência uma menor exposição antimicrobiana do que o esperado, enquanto também apresentam uma maior dificuldade para predição de concentrações séricas baseadas na função renal expressa em *clearance* de creatinina (CLCr), independente da metodologia do cálculo utilizado, uma vez que usualmente são encontrados CL menores do que o esperado (Telles et al. 2021). Portanto, uma vez que a característica de pacientes com doença oncológica não é contemplada para embasar as doses de bulas de antimicrobianos, as quais foram estudadas em pacientes sem as condições fisiológicas especiais citadas, é frequente encontrar concentrações antimicrobianas fora do alvo terapêutico esperado e em níveis capazes de agregar toxicidade associada a droga.

2 JUSTIFICATIVA

As características fisiológicas de pacientes oncológicos não dão suporte às doses padrões encontradas na literatura. Assim, é preciso um cuidado pormenorizado e individualizado para essa população.

Neste contexto, conhecer mais a fundo o perfil de PK dos pacientes do A.C.Camargo Cancer Center permite que o uso da droga ocorra através de doses comparativas com a própria cinética populacional da instituição. Assim, é necessária a ampliação dos conhecimentos da PK da vancomicina na população oncológica, bem como reduzir os danos ocasionados pelo seu uso.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Descrever os parâmetros de PK de vancomicina em pacientes oncológicos que necessitaram de cuidados em UTI e naqueles em internação sem cuidados intensivos, considerando o tipo de neoplasia (hematológica ou tumor sólido).

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar a variabilidade do C_{min} com o alvo de AUC_{24h} entre 400 a 500mg.h/L, conforme protocolo institucional.

Identificar e caracterizar as caudas prováveis de LRA nos pacientes em uso de vancomicina.

Propor regimes de dosagem com base em características clínicas e parâmetros farmacocinéticos.

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

O estudo foi uma coorte observacional prospectiva, descritiva e de não intervenção.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

A pesquisa foi realizada no A.C.Camargo Cancer Center, hospital terciário e de referência para o tratamento de pacientes com doença oncológica.

4.3 AMOSTRA DO ESTUDO

No estudo foram incluídos um total 334 participantes entre os meses de agosto de 2022 e maio de 2023. É importante destacar que alguns participantes foram expostos a mais de um ciclo de uso da medicação, com intervalos mínimos entre suspensão e reintrodução suficientes para que a droga tenha atingido níveis séricos presumidamente indetectáveis. Assim, foram incluídos como objeto de pesquisa neste estudo um total de 406 ciclos de uso de vancomicina.

4.3.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão dos participantes neste estudo foram:

- Maiores ou iguais a 18 anos de idade.
- Internação no A.C.Camargo Cancer Center.
- Diagnóstico oncológico confirmado.
- Uso de vancomicina intravenosa por pelo menos 48h.

4.3.2 Critério de exclusão

Os critérios de exclusão dos participantes neste estudo foram:

- Gestantes.
- Pacientes com doença renal crônica dialítica.
- Pacientes com LRA dialítica.

4.4 DEFINIÇÕES

- Internação hospitalar: o paciente que permaneceu por mais de 24h no A.C.Camargo Cancer Center, em unidades de enfermagem e/ou unidade de terapia intensiva, após emissão de laudo de autorização de internação hospitalar.
- Parâmetros de farmacocinética: VD, $t_{1/2}$, CL, AUC_{24h}, Ke , C_{max} (resultado de vancocinemia após 1 a 2 horas após o término da infusão) e C_{min} (resultado da vancocinemia 1 hora antes da infusão da próxima dose).
- Infecção por CGP: presença de sinais ou sintomas clínicos associados a pelo menos uma hemocultura positiva para *S. aureus*, *S. pneumoniae* ou *Enterococcus* spp. ou duas hemoculturas do mesmo dia com identificação de mesa espécie de SCN ou outro CGP.
- LRA: foi utilizada a classificação de *Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease* (do inglês, RIFLE – anexo 1).
- AUC_{24h} alvo: utilizou-se o alvo de AUC_{24h} entre 400 e 600mg.h/L quando isolado CGP sensível a vancomicina ou uso empírico quando não houve agente isolado.
- Ciclo de uso de vancomicina: uso da medicação por um intervalo mínimo de 48h. Em caso de uso prévio, o intervalo mínimo entre suspensão e reintrodução foi o suficiente para que a droga tenha atingido níveis séricos presumidamente indetectáveis.

4.5 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados através da análise do prontuário eletrônico, sistema Philips Tasy®, utilizado na instituição.

Após a inclusão dos participantes, foram coletados os seguintes dados não identificáveis: sexo, data de nascimento, peso, altura, creatinina sérica, comorbidades - hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM), diagnóstico oncológico (tumor sólido e/ou neoplasia hematológica), exposição a tratamento oncológico medicamentoso no último mês e níveis séricos de vancomicina. Vale destacar que considerou-se tratamento oncológico a administração de quimioterapia, imunoterapia, terapia-alvo, hormonioterapias, terapia celular e transplante de células tronco hematopoiéticas.

4.6 OBTENÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE VANCOMICINA

As dosagens de níveis séricos de vancomicina ocorreram conforme o protocolo institucional. Sendo um nível sérico de vancomicina coletado após 24h completas do início do regime, podendo ocorrer em qualquer momento, desde que tenha se passado pelo menos 6h da última infusão.

Os níveis séricos foram quantificados pelo laboratório Fleury Medicina e Saúde[®]. O teste *in vitro* utilizado foi o VANC3[®] do Sistema Roche/Hitachi Cobas[®], capaz de quantificar o nível sérico de vancomicina através da metodologia de imunoensaio com interação cinética de micropartículas em solução, no qual anticorpos antivancomicina são acoplados de forma covalente a micropartículas, enquanto derivados do fármaco são ligados a macromoléculas. Ocorre interação cinética das micropartículas em soluções, induzida pela ligação do conjugado da droga ao anticorpo e inibida pela presença de vancomicina na amostra. Ocorre uma reação competitiva na ligação entre o anticorpo antivancomicina e o conjugado da droga ou com a vancomicina da amostra de soro. Esta interação é fotometricamente detectada por medição de turbidez, na qual esta é indiretamente proporcional à quantidade de droga presente na amostra.

4.7 CÁLCULO DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DE VANCOMICINA

Os cálculos dos parâmetros de PK da vancomicina foram realizados através da ferramenta DoseMeRx[®]. O ajuste de doses conforme a PK dos pacientes ocorreram independente do estudo atual, através do protocolo institucional, com AUC alvo aproximada de 450mg.h/L.

4.8 SOBRE A FERRAMENTA DOSEMERX®

O DoseMeRx® é software online da Dot.Lib Information LLC (1200 Brickell Avenue, Suite 1220. Miami, FL, 33131. EUA.), atualmente utilizado no monitoramento do uso de vancomicina no A.C.Camargo Cancer Center, independente desta pesquisa.

A ferramenta utiliza métodos Bayesianos de modelos de PK clinicamente validados do medicamento vancomicina, utilizando características do paciente e concentração farmacológica para otimização de dose. O sistema é capaz de realizar análises *a priori* e *a posteriori* à administração da droga, auxiliando de forma prática o seu monitoramento. Assim, temos que: a) *a priori*, antes da administração da droga, o software é capaz de avaliar dados que possam interferir na curva de PK da pessoa analisada e, assim, auxiliar na decisão das melhores doses até a avaliação da PK, incluindo a quantificação de um ou mais níveis séricos. b) *a posteriori*, após a administração da droga, o software utiliza os dados individuais de forma comparativa com uma população. Assim, a ferramenta é capaz de realizar uma revisão e distribuição de probabilidades, com determinação dos parâmetros de PK do indivíduo.

É importante ressaltar que a ferramenta fornece diferentes grupos populacionais para análise referida, além de julgar se o indivíduo em análise possui ou não parâmetros de PK que sejam semelhantes aos da população na qual esteja sendo comparado.

Após estabelecimento do melhor modelo populacional comparativo, o software é capaz de determinar os parâmetros individuais, com definições de valores de VD, $t_{1/2}$, CL, Kel , AUC_{24h}, C_{max} e C_{min}, além de auxiliar na definição e otimização das doses futuras.

4.9 ARMAZENAMENTO DOS DADOS

Os dados coletados foram armazenados e geridos através do software REDCap®, plataforma para coleta, gerenciamento e disseminação de dados de pesquisas utilizada pela gestão das bases de dados do A.C.Camargo Cancer Center.

4.10 ANÁLISE DOS DADOS

As análises dos dados foram realizadas pelo SPSS® Statistics 29, software comercializado pela IBM®, empresa com sede nos Estados Unidos (1 New Orchard Road. Armonk, New York 10504-1722. EUA).

As variáveis clínicas e epidemiológicas foram expressas através de médias, medianas, desvio padrão e intervalos interquartílicos (IQR), comparadas usando o teste T de Student ou teste U de Mann-Whitney, dependendo da normalidade dos dados distribuição com base no teste de Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas foram expressas por frequências absolutas e proporções, comparadas pelo teste do Qui-quadrado com ou sem correção de Yates, segundo cada caso.

Para avaliar as características relacionadas aos parâmetros de PK, análises comparativas foram conduzidas para cada variável, estratificadas por categorias de CLCr (<30ml/min; 31-60ml/min; 61-90ml/min; 91- 120ml/min e >121 ml/min) para controlar potenciais desequilíbrios causados por diferenças na função renal. Além disso, foram excluídos os pacientes que desenvolveram LRA durante as primeiras 24h de uso da medicação, uma vez que, por ainda não estar no seu estado de equilíbrio, a creatinina sérica não traduz a real taxa de filtração glomerular (TFG). Variáveis pré especificadas, como tumor sólido ou neoplasia hematológica, admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) e tratamento oncológico antes de 30 dias do uso de vancomicina foram selecionadas para serem utilizadas em uma análise comparativa. Posteriormente, a análise multivariada utilizando regressão linear múltipla foi realizada para levar em conta a influência simultânea de múltiplas variáveis. Um valor de p de < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

4.11 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi registrado no Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Fundação Antônio Prudente / A.C.Camargo Cancer Center sob o nº 3202/22, aprovado pelo parecer de nº 5.430.122 (anexo 2) e com emendas de nº 5.683.966 (anexo 3) e nº 6.256.746 (anexo 4).

Por ser um estudo populacional, analítico, prospectivo, descritivo e de não intervenção, com muito baixo risco de dano ao participante incluído no estudo, além do grande amostragem e utilização de dados não identificáveis, foi fornecida pelo CEP, mediante

solicitação, a dispensa de aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) através do parecer de nº 5.854.782 (anexo 5).

4.12 ASPECTOS LEGAIS

Todos as ferramentas utilizadas e envolvidas na metodologia do estudo, incluindo prontuário eletrônico Philips Tasy®, DoseMeRx® e REDCap®, seguem os padrões de segurança, confidencialidade e sigilo previstos na Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD), legislação pertinente à proteção de dados pessoais em vigência no momento de execução deste estudo.

5 RESULTADOS

Foram incluídos 334 participantes no estudo. Levando em consideração que alguns participantes foram expostos a mais de um ciclo de vancomicina e que em cada ciclo o paciente possuía parâmetros individuais diferentes, foram identificados e incluídos um total de 406 ciclos de uso da droga. Ressalta-se que, quando existente uso prévio, foi considerado um novo ciclo as situações nas quais o intervalo entre suspensão e reintrodução da medicação foi o suficiente para que se tenha atingido nível sérico indetectável previsto pela ferramenta DoseMeRx®.

5.1 ANÁLISE DESCRITIVA

A média de idade observada foi de 57,94 anos e mediana de 60 anos, com idades variando de 18 a 92 anos. Dos 406 ciclos de vancomicina analisados, 210 foram em pessoas do sexo feminino, correspondendo a 51,72% dos ciclos, enquanto 196 foram em pessoas do sexo masculino, correspondendo a 48,28%. O peso mediano observado foi de 71kg, com altura mediana de 165cm e IMC mediano de 26,01 kg/m². A descrição dessas variáveis podem ser vistas na tabela 1.

Conforme a tabela 1, observa-se, também, que 77,34% dos ciclos ocorrem em pacientes com tumores sólidos e 22,66% em pacientes com neoplasias hematológicas. Ademais, 5,42% dos ciclos ocorreram em participantes com mais de uma neoplasia diagnosticada. Destaca-se que 37,93% dos ciclos da droga ocorreram em participantes em tratamento oncológico nos últimos 30 dias prévios à utilização da droga.

Em relação à função renal foi observada uma creatinina sérica mediana de 0,83mg/dL, com ClCr mediano (fórmula de Cockcroft & Gault) de 84,21mL/min. Do total de ciclos, 37,93% ocorreram em participantes com diagnóstico de HAS e 24,14% em participantes com DM. Esses dados podem ser visualizados na tabela 1.

Tabela 1 – Análise descritiva das variáveis quantitativas e qualitativas participantes

Variáveis	N = 406
Sexo masculino, n (%)	196 (48,28%)
Sexo feminino, n (%)	210 (51,72%)
Idade (anos), mediana (IQR)	60 (46 – 71)
Peso (kg), mediana (IQR)	72 (62 – 83)
Altura (cm), mediana (IQR)	165 (159 – 174)
Índice de massa corpórea (kg/m ²), mediana (IQR)	26,01 (21,98 – 30,52)
Creatinina sérica (mg/dl), mediana (IQR)	0,83 (0,62 - 1,13)
<i>Clearance</i> de creatinina – Cockcroft & Gault (ml/min), mediana (IQR)	84,21 (58,54 – 125,78)
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	154 (37,93%)
Diabetes mellitus, n (%)	98 (24,14%)
Tumor sólido, n (%)	314 (77,34%)
Neoplasia hematológica, n (%)	105 (22,66%)
Mais de uma neoplasia, n (%)	22 (5,42%)
Tratamento oncológico nos últimos 30 dias, n (%)	154 (37,93%)
Internação em unidade de terapia intensiva	190 (46%)

Fonte: autoria própria.

Conforme a tabela 2, foram administradas doses de ataque em 133 dos 406 ciclos, correspondendo a 32,76% do total, com dose de ataque média de 20,5mg/dL. Em relação às doses de manutenção, administradas após a dose de ataque ou mantidas sem que tenha sido feita dose de ataque, foi observada uma dose média de 13mg/kg, com intervalos de 12h em quase todos os ciclos administrados.

Tabela 2 – Variáveis qualitativas e quantitativas das doses de vancomicina referentes ao momento antes da análise farmacocinética e correção de doses

Variáveis	Valores - N (406)
Administrada dose de ataque, n (%)	133 (32,76%)
Dose de ataque (mg/kg), mediana (IQR)	20,5 (18 - 24)
Dose de manutenção inicial (mg/kg), mediana (IQR)	13 (11 - 15)
Intervalo de doses (h), mediana (IQR)	12 (12 - 12)

Fonte: autoria própria.

Após análise e correção das doses foram encontradas as medianas de a) AUC_{24h} de 434mg.h/L, b) $t_{1/2}$ de 11,95h, c) VD 67,41L e 0,97L/kg, CL 3,85L/h e Kel 0,0580/h. Os dados obtidos, com seus intervalos interquartílicos, podem ser visualizados na tabela 3.

Tabela 3 – Variáveis farmacocinéticas de vancomicina

Variáveis	N = 406
AUC (mg.h/L), mediana (IQR)	434,00 (350 – 514)
$t_{1/2}$ (h)	11,95 (8,69 – 17,59)
VD (L), mediana (IQR)	67,41 (56,56 – 78,59)
VD (L/kg), mediana (IQR)	0,97 (0,90 – 0,99)
Clearance (L/h), mediana (IQR)	3,85 (2,44 – 5,45)
Kel (/h), mediana (IQR)	0,0580 (0,0394 – 0,0797)

Legenda: AUC: área sob a curva. $t_{1/2}$: tempo de meia-vida. VD: volume de distribuição. Kel: constante de eliminação.

Fonte: autoria própria.

Após a análise com dosagem de nível sérico de vancomicina e utilização da ferramenta, foram alterados 334 ciclos dos 406 ciclos de vancomicina, correspondente a 82,25% dos ciclos. A dose mediana após intervenção foi de 750mg, correspondente à uma mediana de 11mg/kg de peso corpóreo. As medianas de C_{max} e C_{min} estimados após a intervenção com AUC alvo aproximada de 450mg.h/L foram, respectivamente, 25,22mg/L (22,47 – 27,97) e 13,12mg/L (11,37 – 14,75). Estes dados e os intervalos interquartílicos podem ser visualizados na tabela 4. Destaca-se que o *range* da C_{min} para uma AUC alvo aproximada de 450mg/h/L variou de 5,35mg/L a 20,11mg/L.

Tabela 4 – Descrição da análise das doses após a correção.

Variáveis após avaliação	N = 406
Número de regimes alterados após avaliação, n (%)	334 (82,26)
Dose após intervenção (mg), mediana (IQR)	750 (500 - 1250)
Dose após intervenção (mg/kg), mediana (IQR)	11 (7 - 17)
C_{max} estimado após avaliação (mg/L), mediana (IQR)	25,22 (22,47 – 27,97)
C_{min} estimado após avaliação (mg/L), mediana (IQR)	13,12 (11,37 - 14,76)

Legenda: C_{max} : concentração máxima (pico). C_{min} : concentração mínima (vale).

Fonte: autoria própria.

A análise de LRA foi realizada considerando a associação ou não com vancomicina, bem como a temporalidade na qual ocorreu (antes ou após 24h). Assim, temos que a) foi observada LRA em 15,27% (n=62) dos ciclos de vancomicina, sendo que, conforme a classificação de RIFLE (anexo 1), foram Risco 40% (n=25); Lesão 37% (n=23); Falha 22,5% (n=14, enquanto diálise foi

necessária em 7 ciclos). b) dos ciclos com LRA (n=62), observamos que 33,87% ocorreram em até 24h após a introdução da droga e em 66,12% após 24h da introdução, c) ao avaliar as LRAs após 24h da introdução de vancomicina, a proporção de LRAs associadas à outras causas após 24h da introdução de vancomicina foi de 58,53%, sendo 17,07% atribuídas ao uso de outras drogas, 9,75% à hemorragia ou aumento de droga vasoativa, 12,19% à sepse e 19,51% à terminalidade de doença e disfunção de múltiplos órgãos; d) dos 406 ciclos, observou-se que, excluindo outras causas e levando em consideração apenas as o período após 24h, houve LRA associadas à vancomicina em 17 ciclos, totalizando 4,9% das LRAs após as 24h. Os dados obtidos em relação a LRA podem ser visualizados na tabela 5.

Tabela 5 – Descrição das taxas de lesão renal aguda após a introdução de vancomicina

Variáveis	Valores - N (406)
Ciclos com LRA após introdução de vancomicina ¹ , n (%)	62 (15,27)
Ciclos com LRA em até 24h após a introdução de vancomicina ¹ , n (%)	21 (5,17)
Ciclos com LRA após 24h da introdução de vancomicina ¹ , n (%)	41 (10,09)
Proporção de LRA atribuídas à outras causas após 24h da introdução de vancomicina ² , n (%)	24 (58,53)
Proporção de LRA associadas à outras drogas* após 24h da introdução de vancomicina ² , n (%)	7 (17,07)
Proporção das LRA associadas à hemorragia ou aumento de droga vasoativa após 24h da introdução de vancomicina ² , n (%)	4 (9,75)
Proporção das LRA associadas à sepse após 24h da introdução de vancomicina ² , n (%)	5 (12,19)
Proporção das LRA associadas à terminalidade após 24h da introdução de vancomicina ² , n (%)	9 (19,51)
Proporção de LRA associadas à vancomicina após 24h da introdução de vancomicina ² , (%)	17 (41,46)
Taxa LRA associadas à vancomicina após 24h da introdução, excluídas demais causas ³ , (%)	17 (4,9)

Legenda: LRA: lesão renal aguda. *Outras drogas: polimixinaB, aminoglicosídeos, anti-inflamatórios não esteróides, anfotericina, ganciclovir, voriconazol, contraste, entre outras. ¹Utilizado como denominador o total de ciclos de vancomicina (406); ²Utilizado como denominador o total de ciclos com LRA em até 24h da introdução de vancomicina (41). ³Utilizado como denominador o total de ciclos (406), subtraído do total de LRAs em menos de 24h (21) e do total de LRAs atribuídas à outras causas após 24h da introdução da vancomicina (24), totalizando n=361.

Fonte: autoria própria.

Após a avaliação e correção de doses, pode-se perceber diferentes médias e medianas de doses de vancomicina, administradas em 24h, de acordo com o ClCr (Cockcroft & Gault) dos participantes. Ressalta-se que as medianas foram: a) 4mg/kg/24h para ClCr menor 20,01mL/min; b) 10mg/kg/24h para ClCr entre 20,01 e 30mL/min; c) 14mg/kg/24h para ClCr

entre 30,01 e 50mL/min; d) 20mg/kg/24h para ClCr entre 50,01 e 90mL/min e d) 32mg/kg/24h para ClCr acima de 90mL/min. Os dados de média e mediana de doses em 24h (mg/kg/24h) de acordo com a função renal calculada podem ser visualizados na tabela 6.

Tabela 6 – Descrição das doses após a correção de acordo com o *clearance* de creatinina dos participantes

<i>Clearance</i> de creatinina – Cockcroft & Gault (ml/min)	Dose (mg/kg/24h)	
	Média	Mediana
< 20,01	5,25	4
20,01 – 30	10,38	10
30,01 – 50	15,16	14
50,01 – 90	21,18	20
> 90	31,46	32

Fonte: autoria própria.

5.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada a associação entre diferentes variáveis e o desfecho de LRA na população estudada. Reitera-se que foram utilizadas a correção de continuidade, além do Teste U de Mann-Whitney e Teste Exato de Fisher.

Na análise comparativa, as características clínicas relacionadas aos parâmetros de PK incluíram pacientes com neoplasia hematológico, status de necessidade ou não de cuidados em UTI durante o uso da vancomicina e o histórico de tratamento oncológico nos últimos 30 dias, com achados estatísticos relevantes principalmente em pacientes com ClCr < 30ml/min e >120ml/min (tabela 7).

Tabela 7 – Análise comparativa dos parâmetros farmacocinéticos de vancomicina de acordo com o *clearance* de creatinina em pacientes oncológicos.

ClCr < 30mL/min					
Parâmetro	Comparação	Média	Mediana	Valor-p	Teste
VD (L/kg)	UTI	0,92	0,92	0,37	**
	Não UTI	0,97	0,96		
	Hematológico	0,93	0,91	0,56	**
	Tumor sólido	0,97	0,97		
CL (L/h)	Com tratamento oncológico nos últimos 30 dias	0,94	0,92	0,918	**
	Sem tratamento oncológico nos últimos 30 dias	0,93	0,91		
	UTI	1,39	1,19	0,448	*
	Não UTI	1,49	1,21		
	Hematológico	2,4	1,92	0,042	*

	Tumor sólido	1,19	1,18		
	Com tratamento oncológico nos últimos 30 dias	1,29	1,19	0,899	*
	Sem tratamento oncológico nos últimos 30 dias	1,45	1,20		
<i>t</i> _{1/2} (h)	UTI	44,29	37,35	0,422	*
	Não UTI	32,39	26,97		
	Hematológico	20,3	18,03	0,016	*
	Tumor sólido	42,92	37,53		
	Com tratamento oncológico nos últimos 30 dias	42,07	47,52	0,899	*
	Sem tratamento oncológico nos últimos 30 dias	39,31	36,23		
<i>kel</i>	UTI	0,02	0,02	0,422	*
	Não UTI	0,03	0,03		
	Hematológico	0,04	0,04	0,016	*
	Tumor sólido	0,02	0,02		
	Com tratamento oncológico nos últimos 30 dias	0,02	0,02	0,899	*
	Sem tratamento oncológico nos últimos 30 dias	0,03	0,02		

ClCr 31-60mL/min

Parâmetro	Comparação	Média	Mediana	Valor-p	Teste
VD (L/kg)	UTI	0,88	0,95	0,312	*
	Não UTI	0,96	0,97		
	Hematológico	0,90	0,95	0,546	*
	Tumor sólido	0,92	0,97		
	Com tratamento oncológico nos últimos 30 dias	0,94	0,96	0,826	*
	Sem tratamento oncológico nos últimos 30 dias	0,91	0,97		
CL (L/h)	UTI	2,54	2,40	0,408	*
	Não UTI	2,73	2,54		
	Hematológico	2,89	2,59	0,396	*
	Tumor sólido	2,54	2,43		
	Com tratamento oncológico nos últimos 30 dias	2,50	2,49	0,513	**
	Sem tratamento oncológico nos últimos 30 dias	2,67	2,45		
<i>t</i> _{1/2} (h)	UTI	19,57	14,80	0,78	*
	Não UTI	19,07	16,61		
	Hematológico	15,55	14,79	0,283	*
	Tumor sólido	20,54	16,12		
	Com tratamento oncológico nos últimos 30 dias	21,06	18,47	0,293	*
	Sem tratamento oncológico nos últimos 30 dias	18,61	15,41		
<i>kel</i>	UTI	0,05	0,04	0,78	*
	Não UTI	0,05	0,05		
	Hematológico	0,05	0,04	0,283	*
	Tumor sólido	0,05	0,05		
	Com tratamento oncológico nos últimos 30 dias	0,04	0,04	0,293	*
	Sem tratamento oncológico nos últimos 30 dias	0,05	0,04		

ClCr 61-90mL/min

Parâmetro	Comparação	Média	Mediana	Valor-p	Teste
VD (L/kg)	UTI	0,94	0,95	0,308	*
	Não UTI	0,95	0,97		
	Hematológico	0,93	0,96	0,902	*
	Tumor sólido	0,95	0,96		
	Com tratamento oncológico nos últimos 30 dias	0,93	0,96	0,687	*
	Sem tratamento oncológico nos últimos 30 dias	0,96	0,96		
CL (L/h)	UTI	3,51	3,29	0,048	*
	Não UTI	4,01	4,00		
	Hematológico	3,80	3,81	0,913	*
	Tumor sólido	3,79	3,49		
	Com tratamento oncológico nos últimos 30 dias	3,54	3,41	0,125	**
	Sem tratamento oncológico nos últimos 30 dias	3,94	3,80		

$t_{1/2}$ (h)	UTI	15,18	13,15	0,107	*
	Não UTI	12,28	12,03		
	Hematológico	12,52	12,50	0,653	*
	Tumor sólido	13,87	12,61		
kel	Com tratamento oncológico nos últimos 30 dias	14,34	13,04	0,248	*
	Sem tratamento oncológico nos últimos 30 dias	13,03	12,03		
	UTI	0,05	0,05	0,107	*
	Não UTI	0,06	0,06		
	Hematológico	0,06	0,06	0,653	*
	Tumor sólido	0,06	0,05		
	Com tratamento oncológico nos últimos 30 dias	0,06	0,06	0,215	**
	Sem tratamento oncológico nos últimos 30 dias	0,06	0,05		

ClCr 91-120mL/min

Parâmetro	Comparação	Média	Mediana	Valor-p	Teste
VD (L/kg)	UTI	0,98	0,98	0,699	*
	Não UTI	0,98	0,98		
	Hematológico	0,95	0,98	0,612	*
	Tumor sólido	0,99	0,98		
CL (L/h)	Com tratamento oncológico nos últimos 30 dias	0,95	0,98	0,127	*
	Sem tratamento oncológico nos últimos 30 dias	1,00	0,98		
	UTI	4,89	4,72	0,83	*
	Não UTI	4,71	4,76		
	Hematológico	4,98	4,82	0,547	*
	Tumor sólido	4,75	4,76		
	Com tratamento oncológico nos últimos 30 dias	4,98	5,07	0,461	**
	Sem tratamento oncológico nos últimos 30 dias	4,68	4,53		
$t_{1/2}$ (h)	UTI	11,88	11,45	0,761	*
	Não UTI	11,42	9,96		
	Hematológico	10,07	8,47	0,15	*
	Tumor sólido	11,92	10,88		
kel	Com tratamento oncológico nos últimos 30 dias	10,84	9,60	0,272	*
	Sem tratamento oncológico nos últimos 30 dias	12,08	11,45		
	UTI	0,07	0,06	0,922	**
	Não UTI	0,07	0,07		
	Hematológico	0,07	0,08	0,15	*
	Tumor sólido	0,07	0,06		
	Com tratamento oncológico nos últimos 30 dias	0,07	0,06	0,272	*
	Sem tratamento oncológico nos últimos 30 dias	0,06	0,07		

ClCr > 120mL/min

Parâmetro	Comparação	Média	Mediana	Valor-p	Teste
VD (L/kg)	UTI	0,92	0,97	0,185	*
	Não UTI	0,97	0,98		
	Hematológico	0,87	0,98	0,92	*
	Tumor sólido	0,98	0,97		
CL (L/h)	Com tratamento oncológico nos últimos 30 dias	0,96	0,98	0,523	*
	Sem tratamento oncológico nos últimos 30 dias	0,96	0,97		
	UTI	5,73	5,79	1,161	*
	Não UTI	6,35	6,30		
	Hematológico	6,59	6,85	0,13	*
	Tumor sólido	6,01	5,83		
	Com tratamento oncológico nos últimos 30 dias	6,16	5,98	0,92	**
	Sem tratamento oncológico nos últimos 30 dias	6,12	6,19		
$t_{1/2}$ (h)	UTI	8,93	7,99	0,293	*
	Não UTI	9,68	8,87		
	Hematológico	6,77	6,84	< 0,001	*

<i>kel</i>	Tumor sólido	10,22	9,21		
	Com tratamento oncológico nos últimos 30 dias	9,48	8,80	0,699	*
	Sem tratamento oncológico nos últimos 30 dias	9,38	8,30		
	UTI	0,09	0,09	0,293	*
	Não UTI	0,08	0,08		
	Hematológico	0,11	0,10	< 0,001	**
	Tumor sólido	0,08	0,08		
	Com tratamento oncológico nos últimos 30 dias	0,08	0,08	0,699	*
	Sem tratamento oncológico nos últimos 30 dias	0,09	0,08		

Legenda: * Teste de Mann-Whitney. ** Teste t-Student, $p < 0,05$. ClCr: *clearance* de creatinina (fórmula de Cockcroft-Gault). UTI: unidade de terapia intensiva. VD: volume de distribuição. CL: *clearance*. $t_{1/2}$: tempo de meia vida. *kel*: constante de eliminação.

Fonte: autoria própria.

A regressão linear múltipla foi realizada para melhor compreensão da análise comparativa. Variáveis como ClCr, necessidade de internação em UTI e tipo de neoplasia (hematológica ou órgão sólido) mostraram-se independentemente associadas a diferentes parâmetros PK, conforme tabela 8.

Tabela 8 – Análise múltipla de regressão linear de fatores independentes relacionados aos parâmetros de vancomicina em pacientes oncológicos.

Resultados de regressão linear para CL					
Variável	Coefficiente	Erro padrão	Valor-t	Valor-p	Intervalo de confiança de 95%
Constante	1,797	0,222	8,078	<0,001	[1,36; 2,234]
UTI	-0,170	0,151	-1,129	0,260	[-0,466; 0,126]
Hematológico	-0,294	0,175	-1,681	0,094	[-0,639; -0,050]
ClCr	0,028	0,001	20,958	<0,001	[-0,025; 0,031]
$R^2 = 0,559$; R^2 ajustado = 0,555; Teste-F = 160,391 ($p < 0,001$); Durbin-Watson = 1,515					
Resultados de regressão linear para VD					
Variável	Coefficiente	Erro padrão	Valor-t	Valor-p	Intervalo de confiança de 95%
Constante	0,893	0,024	36,777	<0,001	[0,845; 0,941]
UTI	-0,035	0,016	-2,143	0,033	[-0,068; -0,003]
Hematológico	0,051	0,019	2,679	0,008	[0,014; 0,089]
ClCr	0,000	0,000	2,181	0,030	[0,000; 0,001]
$R^2 = 0,046$; R^2 ajustado = 0,039; Teste-F = 6,193 ($p < 0,001$); Durbin-Watson = 1,752					
Resultados de regressão linear para <i>kel</i>					
Variável	Coefficiente	Erro padrão	Valor-t	Valor-p	Intervalo de confiança de 95%
Constante	0,046	0,004	10,821	<0,001	[0,038; 0,055]
UTI	0,003	0,003	1,062	0,289	[-0,003; 0,009]
Hematológico	-0,015	0,003	-4,574	<0,001	[-0,022; -0,009]
ClCr	0,000	0,000	11,053	<0,001	[0,000; 0,000]
$R^2 = 0,278$; R^2 ajustado = 0,273; Teste-F = 48,984; Durbin-Watson = 1,606					
Resultados de regressão linear para $t_{1/2}$					
Variável	Coefficiente	Erro padrão	Valor-t	Valor-p	Intervalo de confiança de 95%
Constante	20,781	1,724	12,054	<0,001	[17,391; 24,170]

UTI	1,752	1,168	1,500	0,134	[-0,544; 4,047]
Hematológico	4,377	1,358	3,224	0,001	[1,708; -7,046]
ClCr	-0,099	0,010	-9,590	<0,001	[-0,120; -0,079]

$R^2 = 0,237$; R^2 ajustado = 0,231; Teste-F = 39,529 ($p < 0,001$); Durbin-Watson = 1,224.

Legenda: **VD:** volume de distribuição. **CL:** *clearance*. **t_{1/2}:** tempo de meia vida. **kel:** constante de eliminação. **ClCr:** *clearance* de creatinina (fórmula de Cockcroft-Gault). **UTI:** unidade de terapia intensiva.

Fonte: autoria própria.

Com base nas análises estatística e regressão linear múltipla, foi possível propor, para população semelhante à analisada, um regime de doses empíricas de manutenção de vancomicina para pacientes com câncer, conforme pode-se observar na tabela 10, baseado na presença de tumor sólido ou neoplasia hematológica, na necessidade de cuidados intensivos e no ClCr.

Tabela 9 – Dose de manutenção diária (mg/kg/dia) nos pacientes oncológicos após avaliação.

ClCr (mL/min)	Hematológicos em UTI (mediana [IQR]; n)	Hematológicos não UTI (mediana [IQR]; n)	Tumor sólido em UTI (mediana [IQR]; n)	Tumor sólido não UTI (mediana [IQR]; n)
< 30	12,00 [10,00-14,00]; n=2	10,00 [9,00-12,00]; n=3	6,00 [4,50-9,50]; n=14	9,00 [6,00-10,00]; n=7
31-60	18,00 [12,00-21,00]; n=8	20,00 [16,00-24,00]; n=9	18,00 [8,50-25,00]; n=30	14,00 [10,00-22,00]; n=19
61-90	26,00 [18,00-31,00]; n=11	20,00 [17,00-27,00]; n=15	20,00 [14,00-28,50]; n=32	24,00 [20,00-32,00]; n=45
91-120	30,00 [27,00-35,00]; n=3	32,00 [23,00-34,00]; n=7	26,00 [18,00-32,00]; n=25	27,00 [18,00-32,00]; n=28
> 120	38,00 [30,00-50,00]; n=11	42,00 [35,50-45,00]; n=16	32,00 [28,00-40,00]; n=29	35,00 [30,00-40,00]; n=61

Legenda: **ClCr:** *clearance* de creatinina (fórmula de Cockcroft-Gault). **UTI:** unidade de terapia intensiva.

Fonte: autoria própria.

6 DISCUSSÃO

Destaca-se como principais achados do estudo: a) a maioria de regimes alterados após uma avaliação inicial pela metodologia estudada, correspondente a 82,26%; b) a maioria de vales abaixo de 15mg/dL estimados após a correção das doses para manutenção de uma AUC_{24h} entre 400-600mg.h/L; c) o baixo número de evoluções para LRA, totalizando 15,27% dos ciclos; d) o achado de 4,9% de ciclos nos quais houve LRA atribuídos à vancomicina, após exclusão de outras causas; e) a identificação de medianas de regime de manutenção, em mg/kg, de acordo com faixas de ClCr estabelecidos; f) o ClCr, a presença de neoplasia hematológica e a necessidade de internação em leito de UTI foram independentemente relacionadas à variação dos parâmetros de PK dos pacientes oncológicos avaliados.

Este estudo se caracteriza pela inclusão do relevante número de 334 participantes e 406 ciclos de vancomicina, com fornecimento de dados farmacocinéticos e estatísticos significativos para o proposto. Os ciclos analisados neste estudo são de uma população representativa, com uma mediana de 60 anos (46-71), nos quais 48,28% ocorreram em pessoas do sexo masculino, 77,34% em pacientes com tumor sólido, 22,66% com neoplasia hematológica e 5,42% com mais de uma neoplasia, sendo composta por 37,93% com HAS e 98% com DM. Ressalta-se que 37,93% dos ciclos ocorreram em pacientes submetidos a tratamento oncológico nos últimos 30 dias.

Apesar do câncer não levar diretamente às alterações da PK, situações como desnutrição, hipoalbuminemia, alteração da função renal, hemodiálise, toxicidade medicamentosa, infecções graves, e outras frequentemente observadas na população oncológica, podem influenciar na distribuição tecidual e depuração da droga (Theuretzbacher 2012). Assim, os pacientes portadores de neoplasias representam um grupo heterogêneo e diversificado, com condições da base e fisiopatológicas capazes de levar à uma variabilidade farmacocinética importante, mesmo dentro de uma população selecionada, levando ao desafio de uma terapêutica eficaz através de uma adequada exposição antimicrobiana (Theuretzbacher 2012. Zhang e Wang 2020).

A população analisada neste estudo foi composta por pacientes com neoplasias de órgãos sólidos e hematológicos, expostos ou não ao tratamento oncológico medicamentoso no mês antecedente, sem distinção de gravidade ou necessidade ou não de cuidados intensivos. Assim, os dados de VD, Cl e $t_{1/2}$ de vancomicina encontrados são representativos

da população analisada, cuja comparação com demais populações deve ocorrer levando em consideração os aspectos de cada uma.

Este estudo encontrou na população descrita um VD de vancomicina mediano de 67,41L (56,56 – 78,59) ou 0,97L/kg (0,90 – 0,99). Já o VD observado em revisão de Rybak et al. (2006) foi de 0,41L/kg, em uma população geral, sem características especiais. Entretanto, é relevante destacar os dados encontrados neste estudo são de uma população especial e convergem com os encontrados em outros estudos com pacientes oncológicos: (i) VD de 1,29L/kg ($\pm$ 0,41) em população oncológica (Teramachi et al. 1995); (ii) VD de 57,17L ($\pm$ 16,40) em pacientes oncológicos com pneumonia grave (Zhang e Wang 2020); (iii) VD 1,62L/kg (0,66 – 3,02) em pacientes oncológicos sem caquexia (Nakayama et al. 2019); (iv) VD de 1,76L/kg (0,47 – 5,46) em pacientes oncológicos com caquexia (Nakayama et al. 2019) e (v) VD de 1,05L/kg em pacientes com neoplasias hematológicas (Buelga et al. 2005). Entretanto, a avaliação dos pacientes hematológicos deste estudo não apresentou valores de VD > 1,00L/kg, contrastando com outros estudos com pacientes com neoplasias hematológicas e caquexia que apresentaram VD de até 1,29L/kg (Nakayama et al. 2019).

O CL de vancomicina encontrado neste estudo foi de 3,85L/h (2,33 – 5,45), sendo representativo da população descrita. Outros estudos com cálculo de AUC através da metodologia Bayesiana observaram (i) CL de 3,48L/h ($\pm$ 1,56) em pacientes sem câncer (Omote et al. 2008); (ii) CL de 3,73L/h ($\pm$ 1,39) em pacientes com câncer (Omote et al. 2008); (iii) CL de 6,74L/h ($\pm$ 1,63) em pacientes oncológicos com pneumonia grave (Zhang e Wang 2020); (iv) CL de 4,21L/h (0,75 – 12,71) em pacientes oncológicos sem caquexia (Nakayama et al. 2019); (v) CL de 2,98L/h (0,59 – 5,98) em pacientes oncológicos com caquexia (Nakayama et al, 2019); (vi) CL de 6,74L/h ($\pm$ 1,63) em pacientes oncológicos de órgão sólidos com pneumonia grave (Zhang e Wang 2020); (vii) CL de 1,19L/h em pacientes com neoplasias hematológicas (Buelga et al. 2005) e (viii) CL de 0.055 ($\pm$ 0.017)L/h/Kg em pacientes com neoplasias hematológicas (Izumisawa et al. 2009).

Observou-se, neste estudo, uma população com uma função renal preservada ou pouco alterada em sua maioria, com uma mediana de ClCr (Cockroft & Gault) no início do tratamento foi de 84,21mL/min (58,54 – 125,78). Assim, é relevante destacar que este achado vai de acordo com o $t_{1/2}$ mediano de 11,95h (8,59 – 17,59) da amostragem deste estudo. Importante estudo é a revisão de Rybak et al. (2006), na qual não há distinção da população, com $t_{1/2}$ de 6 a 12h. Outros estudos, também com metodologia Bayesiana, trouxeram

resultados de acordo com a população analisada, como (i) $t_{1/2}$ de 14,86h ($\pm 2,96$) em pacientes oncológicos de órgãos sólidos e hematológicos (Teramachi et al. 2005); (ii) $t_{1/2}$ de 8,6h (2,8 – 41,3) em pacientes oncológicos sem caquexia (Nakayama et al 2019), (iii) $t_{1/2}$ de 11,3h (5,5 – 52,5) em pacientes oncológicos com caquexia (Nakayama 2019) e (iv) $t_{1/2}$ de 32,7h ($\pm 13,0$) em pacientes com neoplasias hematológicas (Izumisawa 2019).

Este estudo encontrou nos pacientes com neoplasia hematológica um CL da vancomicina maior e um $t_{1/2}$ menor que os não hematológicos, principalmente nos extremos de depuração de creatinina (Cockcroft & Gault), com $ClCr < 30\text{ml/min}$ e $ClCr > 120\text{ml/min}$. Estes achados refletem que a composição corporal alterada, a função dos órgãos e a doença oncológica de base são fatores que podem alterar a PK dos pacientes oncológicos, além de trazer importância à necessidade de individualização terapêutica nesta população.

Apesar do amplo uso e grande número de estudos que avaliam a PK de vancomicina, a droga possui uma grande quantidade de variáveis individuais e populacionais que podem influenciar e alterar sua PK e, conseqüentemente, o alterar o desfecho de seu uso (Aljutayli et al. 2020). Ressalta-se que os estudos de PK possuem grandes diferenças populacionais e suas covariáveis, além de diferentes desenhos de estudos, dificultando a análise comparativa. Assim, torna-se importante destacar que este estudo, comparado a outros, apresentou valores populacionais de VD, $ClCr$ e $t_{1/2}$ que vão de acordo com variabilidade populacional oncológica e a necessidade do monitoramento de uso de vancomicina, bem como o cálculo de AUC_{24h} , na rotina de uso da droga.

As preparações iniciais de vancomicina, aprovadas para uso em humanos desde 1958, traziam consigo grande número de impurezas e conseqüente maior toxicidade. Com o estabelecimento de procedimentos capazes de purificar a droga a ser administrada a toxicidade reduziu, mas mantendo grandes variações na literatura também pelo fato de poucos estudos terem desenhos metodológicos capazes de estabelecer grupos comparativos e identificar vieses nos resultados (Filippone et al. Murphy e Barreto 2022). Apesar da fisiopatologia da LRA associada à vancomicina ser bem estudada e ser conhecido que (i) a necrose tubular aguda, (ii) a obstrução de cristais intratubulares e (iii) a nefrite tubulointersticial aguda são os fatores que levam à toxicidade renal, a prevalência de cada um destes mecanismos não é bem definida, dada a impossibilidade de biópsia renal na rotina da prática clínica, bem como a prevalência de vieses, como o uso de outras drogas nefrotóxicas (Kan et al. 2022; Murphy e Barreto 2022). Ademais, é importante destacar que a dose diária

total, além da duração do tratamento, a forma de administração (intermitente *versus* contínua), a forma de monitoramento (baseado na estimativa pelo vale ou no cálculo da AUC_{24h}) e a exposição concomitante à outras drogas (ex.: aminoglicosídeos, polimixinas, contraste endovenoso, quimioterapias, entre outros) são fatores de exposição que estão associados ao desenvolvimento de LRA, assim como os fatores individuais dos pacientes, como a existência de doença renal crônica prévia, obesidade e gravidade do quadro infeccioso (Filippone et al. 2017).

A maioria dos estudos que avaliam a nefrotoxicidade associada ao uso de vancomicina utilizou como parâmetro definidor de LRA o aumento de creatinina sérica de, no mínimo, 0,5mg/dL ou 50% de seu valor no início do uso por um período mínimo de 48h (Rybak et al. 2020). Essa toxicidade, segundo metanálise de Van Hal et al. (2013), varia de 5 a 43%, além de se desenvolver, em média, 4,3 a 17 dias após o início de sua administração. Entretanto, muitos dos estudos não levam em consideração vieses que possam agregar uma inferida toxicidade ao uso da droga, como o uso de outras drogas nefrotóxicas, terminalidade do paciente por uma condição de base, quadros hiper inflamatórios em decorrência de outra infecção ou outra condição, como sangramentos importantes e *status* pós cirúrgicos imediatos, entre outras.

Como estratégia para melhor compreensão do proposto e como medida para redução de vieses, optou-se, inicialmente, pela separação da população com LRA em dois grupos, sendo: (i) pacientes com LRA em uso de vancomicina por um período menor que 24h (n = 21), correspondentes a um total de 5,7% dos ciclos incluídos no estudo e (ii) pacientes com LRA com tempo maior ou igual a 24h após a introdução de vancomicina (n = 41), correspondentes a um total de 10,09% dos ciclos. A divisão dos ciclos baseados na temporalidade de 24h após a introdução da vancomicina é justificada pelo fato desses eventos terem decorridos de sepse e de ser incomum a ocorrência de LRA nas primeiras 24h de uso, uma vez que a grande maioria dos pacientes não atinge níveis tóxicos em uso de doses adequadas neste intervalo de tempo (Van Hal et al. 2013. Rybak et al. 2019).

Entre os ciclos com LRA após 24h de uso de vancomicina (n = 41) houve a identificação daqueles que (i) foram expostos à outras drogas nefrotóxicas; (ii) aqueles que apresentaram hemorragia ou aumento de droga vasoativa, (iii) aqueles com nova sepse, (iv) aqueles que evoluíram para terminalidade como progressão da doença de base e (v) aqueles com LRA associada à vancomicina. Assim, neste estudo foi encontrado uma taxa global de LRA de

15,27%, mas excluídas demais causas e levando em consideração um uso acima de 24h, foi encontrada uma taxa de LRA associada à vancomicina de 4,9%. Destaca-se que ambas as taxas se encontram dentro do que é relatado na literatura, além de que, ao excluir as demais causas, a taxa de LRA associada à vancomicina foi notoriamente baixa, denotando, também, que o monitoramento foi capaz de agregar segurança no uso da droga e auxiliar em bons índices de toxicidade associado ao uso da droga.

Ademais, é relevante que a C_{min} de vancomicina entre 15 a 20mg/dL está associada às maiores taxas de LRA (Hidayat et al. 2006. Jeffres et al. 2007; Van Hal et al. 2013). Neste estudo, através do monitoramento da droga foi encontrada uma mediana de C_{min} de 13,12mg/dL (11,37 – 14,76) para a AUC de 450mg.h/L, indo de acordo com a baixa toxicidade renal associada ao uso da droga. Destaca-se, também, que o *range* da C_{min} para a referida AUC variou de 5,35mg/L a 20,11mg/L, demonstrando significativa variabilidade dentro do grupo populacional e indo de encontro com a necessidade de monitoramento para segurança do uso da droga.

Atualmente recomenda-se a dose de ataque de vancomicina de 20-35mg/kg de peso corporal atual, não excedendo a dose total de 3000mg, destinada principalmente aos pacientes críticos, aos dialíticos e aos regimes em infusão contínua. Em relação à manutenção é recomendado que sejam administradas, naqueles que receberam ou não dose de ataque, doses de 15 a 20mg/kg de peso corpóreo atual, desde que a função renal esteja preservada (Rybak et al. 2020). A administração de dose de ataque seja capaz de auxiliar na obtenção de uma AUC_{24h} adequada em um menor intervalo de tempo quando comparada à sua não administração, podendo auxiliar em um consequente desfecho mais favorável. Entretanto, poucos estudos clínicos de análise de desfecho foram conduzidos para avaliar a diferença entre a eficácia no tratamento com vancomicina quando administrada *versus* não administrada a dose de ataque (Flanerry et al. 2021). Ademais, ressalta-se, neste contexto, que a administração de dose de ataque de vancomicina não está associada à uma maior toxicidade renal (Golenia et al. 2013; Rosini et al. 2015; Flanerry et al. 2021)

Neste estudo, foi observado que 32,76% dos ciclos de vancomicina se iniciaram com dose de ataque, cuja mediana foi de 20,5mg/kg (18 – 24) de peso corpóreo. Após ou não a administração da dose de ataque, a dose de manutenção mediana foi de 13mg/kg (11 – 15). Não houve associação estatística entre a nefrotoxicidade observada e a administração de doses de ataque de vancomicina, conforme tabela 7, mas nos ciclos nos quais houve dose de

ataque, a AUC_{24h} alvo de 400 a 600mg.h/L foi atingida mais rapidamente. Apesar de poucos estudos associando a administração de dose de ataque de vancomicina e a nefrotoxicidade associada à droga, os achados deste estudo corroboram com as evidências de que a administração da dose de ataque auxilia na obtenção de níveis terapêuticos em um menor intervalo de tempo, sem agregar risco de nefrotoxicidade pelo seu uso (Wesolek et al. 2018; Mei et al. 2019; Marvin et al. 2019; Haseeb et al. 2022). É relevante trazer para discussão que o tratamento infeccioso imediato e em níveis terapêuticos adequados, principalmente de infecções graves e pacientes sépticos, auxilia no controle do dano renal associado ao quadro infeccioso (Schrier e Wang 2004), indo de acordo com os achados de Wesolek et al. (2018) de que a administração de doses de ataque auxilia na redução do tempo para o controle e resolução da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica e sepse.

O estudo vai de acordo com Marsot et al. (2012) e Aljutayli et al. (2020), sendo possível observar que as principais variáveis que influenciaram nas doses e em atingir a AUC_{24h} alvo de 400 a 600mg.h/L foram o ClCr e o peso dos pacientes.

Com base nos achados descritos, incluindo a diferença estatisticamente significativa de parâmetros de Cl e $t_{1/2}$ de vancomicina entre os pacientes com neoplasias hematológicas e os com tumores sólidos, principalmente nos extremos de depuração de creatinina, este estudo foi capaz de propor um regime de dosagens de manutenção diárias para serem prescritas de acordo com a função renal do paciente, bem como a condição de necessitar ou não de cuidados em UTI e a neoplasia ser classificada entre hematológica ou de órgão sólido, conforme pode-se observar na tabela 10. Vale destacar que este regime de manutenção após uma dose de ataque inicial é direcionado principalmente aos locais com recursos limitados e com TDM restrito ou ausente, além de levar em consideração o achado de uma creatinina sérica sem variação significativa durante os primeiros dias de uso.

Para elaboração do regime de manutenção proposto na tabela 10 foram excluídos os pacientes com LRA precoce, uma vez que a creatinina sérica não ser um biomarcador confiável nesta população, levando a concentrações séricas de vancomicina possivelmente maiores que o esperado e uma incompatibilidade com a TFG estimada. Assim, a cinética da creatinina é variável de acordo com o indivíduo, podendo seguir modelos com um ou dois compartimentos e com necessidade de um tempo maior para atingir a TFG real (Waikar e Bonventre 2009). Ressalta-se, também, que os níveis de creatinina sérica em estado estacionário podem levar até 100h para estabilizar se a TFG for reduzida em 75% (Waikar e Bonventre 2009), resultando

em uma incompatibilidade entre os níveis de creatinina sérica e as concentrações de vancomicina durante o episódio de LRA, até que a creatinina atinja o seu estado estacionário.

Outro achado de relevância foram as menores doses de manutenção em pacientes com necessidade de internação em UTI quando comparados aos pacientes sem cuidados intensivos. Isso coloca em discussão que os pacientes gravemente enfermos exibindo um maior VD estão mais propensos a se encaixar em um modelo de PK de vancomicina de dois compartimentos, com extravasamento e acúmulo da droga em um compartimento periférico (terceiro espaço) que atua como um reservatório do fármaco que proporciona uma redistribuição constante e gradual para o compartimento central. Assim, temos um CL menor e um $t_{1/2}$ prolongado.

Este estudo limitou-se a uma análise da PK de vancomicina no primeiro ajuste da droga, após concluídos 24h de seu uso. Assim, não houve seguimento nas análises futuras, após obtenção de novos níveis séricos. Além disso, este estudo não analisou, entre as variáveis, a presença de caquexia, nível sérico de albumina e a classificação dos pacientes de acordo com a escala do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), fatores que podem influenciar na PK da droga. Este estudo foi observacional, sem levar em consideração todos os fatores de confusão que podem influenciar no desenvolvimento de LRA, além do fato da variabilidade no tempo de medição do nível sérico de vancomicina e potenciais causas alternativas negligenciadas de IRA poderem impactar a precisão da atribuição de nefrotoxicidade à droga. Ademais, vale destacar que este estudo se limitou a não realização da análise do desfecho mortalidade associada ao quadro infeccioso e ao uso de vancomicina.

7 CONCLUSÃO

Através deste estudo pode-se concluir que:

- Foi possível caracterizar a PK de vancomicina nos pacientes oncológicos do A.C.Camargo Cancer Center, com medianas de $t_{1/2}$ de 11,95h, VD de 67,41L e 0,97L/kg, CL da droga de 3,85L/h e Kel de 0,0580/h, além de observar nos pacientes com neoplasia hematológica um CL da vancomicina maior e um $t_{1/2}$ menor que os não hematológicos, principalmente nos extremos de depuração de creatinina (Cockcroft & Gault), com $ClCr < 30\text{ml/min}$ e $ClCr > 120\text{ml/min}$.
- As medianas de C_{max} e C_{min} na população estudada foram, respectivamente, 25,22mg/L e 13,12mg/L para uma AUC alvo aproximada de 450mg.h/L foram, variando de 5,35mg/L a 20,11mg/L.
- Foi observada uma taxa de LRA global, após 24h da introdução da droga, de 10,59% e uma taxa de LRA associada à vancomicina, após excluir outras causas, de 4,73% .
- Foi possível a elaboração de um regime de dosagens de manutenção diárias a serem prescritas de acordo com a função renal do paciente, bem como a condição de necessitar ou não de cuidados em UTI e a neoplasia ser classificada entre hematológica ou de órgão sólido.

Portanto, são necessários estudos futuros, incluindo análise de desfecho, classificação de gravidade, análise de variáveis, como grau de caquexia, nível sérico de albumina e classificação de acordo com a escala ECOG, entre outros, para melhor compreensão do comportamento da droga na população oncológica e para agregar segurança ainda maior no seu uso.

REFERÊNCIAS

- Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper#. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(6):1127–53.
- Abdul-Aziz MH, Brady K, Cotta MO, Roberts JA. Therapeutic Drug Monitoring of Antibiotics: Defining the Therapeutic Range. *Ther Drug Monit*. 2022;44(1):19–31.
- Aljutayli A, Marsot A, Nekka F. Uma atualização sobre análises farmacocinéticas populacionais de vancomicina, Parte I: em adultos. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59:671–698.
- Alqahtani S, Almatrafi A, Bin Aydan N, Alqahtani M, Alzamil F, Alsultan A, et al. Optimization of Vancomycin Dosing Regimen in Cancer Patients using Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling. *Pharmacotherapy*. 2020 Dec 1;40(12):1192–200.
- Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, Louie A, Gumbo T, Forrest A, et al. Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Antimicrobial Therapy: It's Not Just for Mice Anymore. *Antimicrob Resistance*. 2007;44:79–86.
- Bergman SJ, Speil C, Short M, Koirala J. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Aspects of Antibiotic Use in High-Risk Populations. *Infect Dis Clin North Am*. 2007 Sep;21(3):821–46.
- Buelga DS, Fernandez M, Herrera E V, Dominguez-gil A. Population Pharmacokinetic Analysis of Vancomycin in Patients with Hematological Malignancies. 2005;49(12):4934–41.
- Coque, T.M.; Cajal, R.; Graham, D.W.; Pruden, A.; So, A.D.; Topp, E.; Grooters SV. Bracing for Superbugs. United Nations Environment Programme. 2023.
- Cristallini S, Hites M, Kabtouri H, Roberts JA, Beumier M, Cotton F, et al. New regimen for continuous infusion of vancomycin in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(8):4750–6.
- Dadgostar P. Antimicrobial resistance: implications and costs. *Infect Drug Resist*. 2019;12:3903–10.
- Ferreira A, Lapa R, Vale N. PBPK Modeling and Simulation and Therapeutic Drug Monitoring: Possible Ways for Antibiotic Dose Adjustment. *Processes*. 2021;9(11).
- Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3):459–69.
- Finch NA, Zasowski EJ, Murray KP, Mynatt RP, Zhao JJ, Yost R, et al. A quasi-experiment to study the impact of vancomycin area under the concentration-time curve-guided dosing on vancomycin-associated nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(12):1–10.

Flannery AH, Wallace KL, Rhudy CN, Olmsted AS, Minrath RC, Pope SM, et al. Efficacy and safety of vancomycin loading doses in critically ill patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Ther Adv Infect Dis*. 2021;8.

Golenia BS, Levine AR, Moawad IM, Yeh DD, Arpino PA. Evaluation of a vancomycin dosing nomogram based on the Modification of Diet in Renal Disease equation in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2013;28(5):710–6.

Guo T, van Hest RM, Zwep LB, Roggeveen LF, Fleuren LM, Bosman RJ, et al. Correction to: Optimizing Predictive Performance of Bayesian Forecasting for Vancomycin Concentration in Intensive Care Patients (10.1007/s11095-20-02908-7). *Pharm Res*. 2020;37(11).

Haseeb A, Alqurashi MK, Althaqafi AS, Alsharif JM, Faidah HS, Bushyah M, et al. A Systematic Review on Clinical Safety and Efficacy of Vancomycin Loading Dose in Critically Ill Patients. *Antibiotics*. 2022;11(3):1–12.

Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-bering A. “High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity.” *Archives of internal medicine*. 2006;166(3):2138-44.

Izumisawa T, Kaneko T, Soma M, Imai M, Wakui N, Hasegawa H, et al. Augmented renal clearance of vancomycin in hematologic malignancy patients. *Biol Pharm Bull*. 2019;42(12):2089–94.

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(6):1107–15.

Kan WC, Chen YC, Wu VC, Shiao CC. Lesión renal aguda asociada a vancomicina: una revisión narrativa desde la fisiopatología hasta la aplicación clínica. *Int J Mol Sci*. 2022;23(4).

Kang HK, Park Y. Glycopeptide antibiotics: Structure and mechanisms of action. *J Bacteriol Virol*. 2015;45(2):67–78.

Li J, Xie S, Ahmed S, Wang F, Gu Y, Zhang C, et al. Antimicrobial activity and resistance: Influencing factors. *Front Pharmacol*. 2017;8(JUN):1–11.

Mabilat C, Gros MF, Nicolau D, Mouton JW, Textoris J, Roberts JA, et al. Diagnostic and medical needs for therapeutic drug monitoring of antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(5):791–7.

Magro MC da S, Franco E da S, Guimarães D, Kajimoto D, Gonçalves MAB, Vattimo M de FF. Avaliação da função renal em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca: a classificação AKIN prediz disfunção renal aguda? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009;21(1):25–31.

Marsot A, Boulamery A, Bruguerolle B, Simon N. Vancomycin. *Clinical Pharmacokinetics*. 2012;51(1):1–13.

Marvin JL, Levine BJ, Papas M, Rosini JM. An Evaluation of the Incidence of Nephrotoxicity After a Loading Dose of Vancomycin in Patients With Severe Renal Impairment. *J Emerg Med*. 2019;56(6):701–8.

Mei H, Wang J, Che H, Wang R, Cai Y, Calderon L. The clinical efficacy and safety of vancomycin loading dose: A systematic review and meta-analysis. *Med (United States)*. 2019;98(43).

Miniaci A, Gupta V. Loading Dose. [Updated 2023 Jun 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557418> [2024 21 ago]

Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of Vancomycin and Other Antimicrobials in Patients with Staphylococcus aureus Lower Respiratory Tract Infections. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(13):925–42.

Murphy ME, Barreto EF. Vancomycin Should Be Considered a Nephrotoxic Antimicrobial Agent: PRO. *Kidney360*. 2022;3(9):1484–7.

Murphy ME, Barreto EF. Vancomycin Should Be Considered a Nephrotoxic Antimicrobial Agent: PRO. *Kidney360*. 2022;3(9):1484–7.

Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629–55.

Nakayama H, Suzuki M, Kato T, Echizen H. Vancomycin Pharmacokinetics in Patients with Advanced Cancer Near End of Life. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2019;44:837–843.

Neely MN, Youn G, Jones B, Jelliffe RW, Drusano GL, Rodvold KA, et al. Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing? *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(1):309–16.

Nielsen EI, Cars O, Friberg LE. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) indices of antibiotics predicted by a semimechanistic PKPD model: A step toward model-based dose optimization. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Oct;55(10):4619–30.

Nielsen EI, Friberg LE. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of antibacterial drugs. *Pharmacol Rev*. 2013;65(3):1053–90.

Omote S, Yano Y, Hashida T, Masuda S, Yano I, Katsura T, et al. A retrospective analysis of vancomycin pharmacokinetics in Japanese cancer and non-cancer patients based on routine trough monitoring data. *Biol Pharm Bull*. 2009;32(1):99–104.

Pai MP, Neely M, Rodvold KA, Lodise TP. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;77:50–7.

Pereira LC, Fátima MA, Santos VV, Brandão CM, Alves IA, Azeredo FJ. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling and Application in Antibacterial and Antifungal Pharmacotherapy: A Narrative Review. *Antibiotics*. 2022;11(8):1-20.

Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(1):27–36.

Rosini JM, Laughner J, Levine BJ, Papas MA, Reinhardt JF, Jasani NB. A Randomized Trial of Loading Vancomycin in the Emergency Department. *Ann Pharmacother*. 2015;49(1):6–13.

Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Heal Pharm*. 2020;77(11):835–63.

Schrier RW, Wang W. Mechanisms of disease: Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med*. 2004;351(2):159–69.

Telles JP, Diegues MS, Migotto KC, de Souza Borges O, Reghini R, Gavazza BV, et al. Failure to predict amikacin elimination in critically ill patients with cancer based on the estimated glomerular filtration rate: applying PBPK approach in a therapeutic drug monitoring study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023;79(7):1003–12.

Telles JP, Coelho D, Migotto KC, Diegues MS, Leao ER, Reghini R, et al. Switching Vancomycin Monitoring from Trough Concentration to Area under the Curve Estimation by Bayesian Forecasting: A Short Communication on a Cost-Benefit Study in Resource-Limited Settings. *Ther Drug Monit*. 2024 jul 05. [Epub ahead of print]

Teramachi H, Matsushita R, Tsuji A. Influence of malignancy on the pharmacokinetics of vancomycin hydrochloride in Japanese MRSA patients after dosage adjustment with the Bayesian method. 1995;53(6):357-363.

Theuretzbacher U. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues for antimicrobial therapy in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun 15;54(12):1785–92.

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. Vol. 57, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013. p. 734–44.

Wadhwa RR, Cascella M. Concentração em estado estacionário. [Atualizado em 6 de março de 2023]. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553132/> [2024 21 ago]

Wahrhaftig K de M, Correia LCL, de Souza CAM. [RIFLE Classification: prospective analysis of the association with mortality in critical ill patients]. *J Bras Nefrol*. 2012;34(4):369–77.

Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(3):672-9.

Wesolek JL, McNorton K, Delgado G, Giuliano CA. Effect of vancomycin initial dosing on time to systemic inflammatory response syndrome resolution in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Chemother* [Internet]. 2018;30(2):101–6.

Wicha SG, Mårtson AG, Nielsen EI, Koch BCP, Friberg LE, Alffenaar JW, et al. From Therapeutic Drug Monitoring to Model-Informed Precision Dosing for Antibiotics. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(4):928–41.

World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. *World Heal Organ*. 2017;1–28.

Zasowski EJ, Murray KP, Trinh TD, Finch NA, Pogue JM, Mynatt RP, et al. Identification of vancomycin exposure-toxicity thresholds in hospitalized patients receiving intravenous vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Jan 1;62(1).

Zhang X, Wang D. The characteristics and impact indicator of vancomycin pharmacokinetics in cancer patients complicated with severe pneumonia. *J Infect Chemother* [Internet]. 2020;26(5):492-7.

ANEXOS

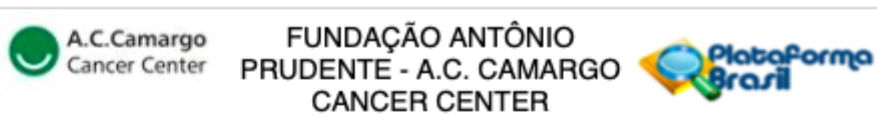
Anexo 1 – Classificação proposta para lesão renal aguda

Classificação RIFLE	Critério TFG	Critério débito urinário
Risco (risk)	Aumento SCr x 1,5 ou diminuição da TFG > 25%	Diurese < 0,5ml/kg/h em 6h
Injúria (injury)	Aumento SCr x 2 ou diminuição da TFG > 50%	Diurese < 0,5ml/kg/h em 12h
Falência (failure)	Aumento SCr x 3 ou diminuição da TFG > 75%	Diurese < 0,5ml/kg/h em 24h ou anúria por 24h
Perda de função (renal loss)	Perda completa da função renal por > 4 semanas	
Estágio final de doença renal (end-stage kidney disease)	Necessidade de diálise por > 3 meses	

Legenda: RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss, End; TGF: taxa de filtração glomerular; SCr: creatinina sérica.

Fonte: adaptado de Wahhaftig 2013.

Anexo 2 – Carta de aprovação do projeto pelo projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa



Continuação do Parecer: 5.430.122

Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	14:08:47	JUNIOR	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Vanco.pdf	30/04/2022 14:08:36	DIOGENES COELHO JUNIOR	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	30/04/2022 14:05:49	DIOGENES COELHO JUNIOR	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	25/02/2022 15:10:50	DIOGENES COELHO JUNIOR	Aceito
Orçamento	Orçamento.docx	25/02/2022 15:10:16	DIOGENES COELHO JUNIOR	Aceito
Outros	Declaracoes_projeto.pdf	25/02/2022 15:08:59	DIOGENES COELHO JUNIOR	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

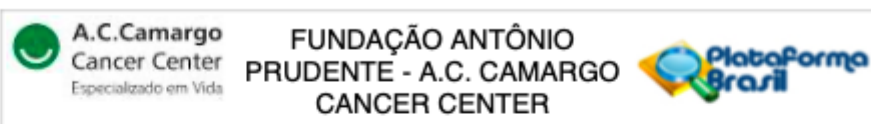
Não

SAO PAULO, 25 de Maio de 2022

Assinado por:
Sandra Caires Serrano
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Professor Antonio Prudente, 211 º. Liberdade º. Atrium - Subsolo
Bairro: Liberdade CEP: 01.509-900
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 Fax: (11)2189-5020 E-mail: cep_accamargo@accamargo.org.br

Anexo 3 – Carta de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do primeiro pedido de emenda do projeto



Continuação do Parecer: 5.683.966

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2020491_E1.pdf	19/09/2022 21:54:49		Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Vanco_atualizado.pdf	19/09/2022 21:54:14	DIÓGENES COELHO JUNIOR	Acelto
Outros	CARTA_AO_CEP_Alteracoes_Projeto.pdf	19/09/2022 21:53:06	DIÓGENES COELHO JUNIOR	Acelto
Outros	CARTA_AO_CEP_Alteracoes_Projeto.doc	19/09/2022 21:52:42	DIÓGENES COELHO JUNIOR	Acelto
Outros	Projeto_Vanco_atualizacoes_destacadas.docx	19/09/2022 21:50:19	DIÓGENES COELHO JUNIOR	Acelto
Outros	Projeto_Vanco.docx	19/09/2022 21:49:55	DIÓGENES COELHO JUNIOR	Acelto
Brochura Pesquisa	Projeto_Vanco.pdf	19/09/2022 21:49:39	DIÓGENES COELHO JUNIOR	Acelto
Cronograma	Cronograma_atualizado_em_19_09_22.docx	19/09/2022 21:49:24	DIÓGENES COELHO JUNIOR	Acelto
Outros	CARTA_AO_CEP_Alteracoes_TCLE.pdf	19/09/2022 21:48:32	DIÓGENES COELHO JUNIOR	Acelto
Outros	CARTA_AO_CEP_Alteracoes_TCLE.doc	19/09/2022 21:47:58	DIÓGENES COELHO JUNIOR	Acelto
Outros	TCLE_atualizacoes_destacadas.docx	19/09/2022 21:46:51	DIÓGENES COELHO JUNIOR	Acelto
Outros	TCLE.docx	19/09/2022 21:46:21	DIÓGENES COELHO JUNIOR	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	19/09/2022 21:41:17	DIÓGENES COELHO JUNIOR	Acelto
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	25/02/2022 15:10:50	DIÓGENES COELHO JUNIOR	Acelto
Orçamento	Orçamento.docx	25/02/2022 15:10:16	DIÓGENES COELHO JUNIOR	Acelto
Outros	Declaracoes_projeto.pdf	25/02/2022 15:08:59	DIÓGENES COELHO JUNIOR	Acelto

Situação do Parecer:

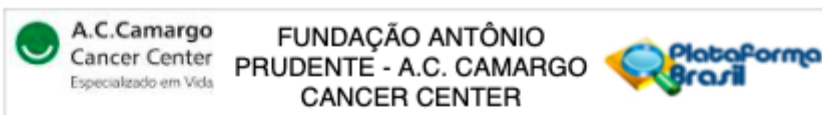
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211, Liberdade, Atrium - Subsolo
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SÃO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_accamargo@accamargo.org.br

Anexo 4 – Carta de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do primeiro pedido de emenda do projeto



Continuação do Parecer: 6.256.746

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	8_Projeto_Vanco_final.pdf	30/12/2022 15:50:19	DIOGENES COELHO JUNIOR	Aceito
Outros	6_Projeto_Vanco_final.docx	30/12/2022 15:47:56	DIOGENES COELHO JUNIOR	Aceito
Outros	5_Projeto_Vanco_alteracoes.docx	30/12/2022 15:47:26	DIOGENES COELHO JUNIOR	Aceito
Outros	2_CARTA_AO_CEP_Alteracoes_Projeto.doc	30/12/2022 15:46:03	DIOGENES COELHO JUNIOR	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	1_CARTA_AO_CEP_Alteracoes_Projetoassinada.pdf	30/12/2022 15:45:52	DIOGENES COELHO JUNIOR	Aceito
Outros	4_dispenza_TCLE_final.docx	30/12/2022 15:45:39	DIOGENES COELHO JUNIOR	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	3_dispenza_TCLE.pdf	30/12/2022 15:45:24	DIOGENES COELHO JUNIOR	Aceito
Brochura Pesquisa	Projeto_Vanco_final_1.pdf	30/12/2022 15:42:46	DIOGENES COELHO JUNIOR	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	25/02/2022 15:10:50	DIOGENES COELHO JUNIOR	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	25/02/2022 15:10:16	DIOGENES COELHO JUNIOR	Aceito
Outros	Declaracoes_projeto.pdf	25/02/2022 15:08:59	DIOGENES COELHO JUNIOR	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

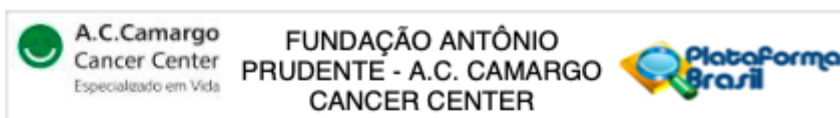
Não

SAO PAULO, 23 de Agosto de 2023

Assinado por:
LUCIANA DE MOURA LEITE
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211, Liberdade, Atrium - Subsolo
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_accamargo@accamargo.org.br

Anexo 5 – Carta de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do pedido de dispensa de aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Continuação do Parecer: 5.854.782

Outros	2_CARTA_AO_CEP_Alteracoes_Projeto.doc	30/12/2022 15:46:03	DIOGENES COELHO JUNIOR	Acelto
Solicitação registrada pelo CEP	1_CARTA_AO_CEP_Alteracoes_Projetoassinada.pdf	30/12/2022 15:45:52	DIOGENES COELHO JUNIOR	Acelto
Outros	4_dispenza_TCLE_final.docx	30/12/2022 15:45:39	DIOGENES COELHO JUNIOR	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	3_dispenza_TCLE.pdf	30/12/2022 15:45:24	DIOGENES COELHO JUNIOR	Acelto
Brochura Pesquisa	Projeto_Vanco_final_1.pdf	30/12/2022 15:42:46	DIOGENES COELHO JUNIOR	Acelto
Cronograma	Cronograma_atualizado_em_19_09_22.docx	19/09/2022 21:49:24	DIOGENES COELHO JUNIOR	Acelto
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	25/02/2022 15:10:50	DIOGENES COELHO JUNIOR	Acelto
Orçamento	Orçamento.docx	25/02/2022 15:10:16	DIOGENES COELHO JUNIOR	Acelto
Outros	Declaracoes_projeto.pdf	25/02/2022 15:08:59	DIOGENES COELHO JUNIOR	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 17 de Janeiro de 2023

Assinado por:
MAURO DANIEL SPINA DONADIO
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211, Liberdade, Atrium - Subsolo
Bairro: Liberdade **CEP:** 01.509-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2189-5020 **Fax:** (11)2189-5020 **E-mail:** cep_accamargo@accamargo.org.br