

stricto
SENSU

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

**FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE**

CATHERINE STRAGLIOTTO ISOPPO

**PACIENTES EM HEMODIÁLISE AMBULATORIAL: PROTOCOLO DE
ADMINISTRAÇÃO E MONITORAMENTO DE NÍVEIS SÉRICOS DE
VANCOMICINA**

**Porto Alegre
2013**

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

CATHERINE STRAGLIOTTO ISOPPO

**PACIENTES EM HEMODIÁLISE AMBULATORIAL: PROTOCOLO DE
ADMINISTRAÇÃO E MONITORAMENTO DE NÍVEIS SÉRICOS DE
VANCOMICINA**

Porto Alegre

2013

CATHERINE STRAGLIOTTO ISOPPO

**PACIENTES EM HEMODIÁLISE AMBULATORIAL: PROTOCOLO DE
ADMINISTRAÇÃO E MONITORAMENTO DE NÍVEIS SÉRICOS DE
VANCOMICINA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina e Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Domingos Otávio Lorenzoni d'Avila

Co-orientador: Dra. Flávia ValladãoThiesen

Porto Alegre

2013

185p Isoppo, Catherine Stragliotto

Pacientes em hemodiálise ambulatorial: protocolo de administração e monitoramento de níveis séricos de vancomicina / Catherine Stragliotto Isoppo. Porto Alegre: PUCRS, 2013.

63 f.: il.; tab. Inclui artigo científico submetido para publicação.

Orientador: Prof. Dr. Domingos Otávio Lorenzoni D'Ávila

Co-orientador: Profa. Dra. Flávia Valladão Thiesen

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde.

1. VANCOMICINA. 2. DIÁLISE RENAL. 3. INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA. 4. ESTUDO DE COORTE. I. D'Ávila, Domingos Otávio Lorenzoni. II. Thiesen, Flávia Valladão. III. Título.

CDD 616.61

CDU 616.61(043.3)

NLM WJ 378

Com carinho dedico este estudo a todos que são ou foram pacientes um dia, que confiam às mãos dos profissionais a sua saúde, em especial aos bravos, corajosos e persistentes pacientes em hemodiálise.

AGRADECIMENTOS

Iniciar agradecendo a Deus pode parecer algo comum, mas não é quando se tem fé e quando se sabe que Ele acompanhou cada passo dado e colocou a mão no ombro a cada dificuldade, nos fez levantar a cada tropeço e nunca deixou com que a esperança se esvaísse.

Não tenho palavras que possam expressar o agradecimento por todo trabalho desenvolvido junto à equipe do Serviço de Hemodiálise do Hospital São Lucas da PUCRS e a busca comum sempre pelo melhor cuidado ao paciente. Sem esse time fantástico de técnicos de enfermagem, secretárias, enfermeiros e médicos este estudo não seria possível. Foi um imenso prazer trabalhar ao lado de vocês. Obrigado pelo aprendizado.

A toda equipe do Laboratório de Imunologia por sempre estarem presentes nas discussões dos resultados e pela parceria estabelecida.

Ao Hospital São Lucas da PUCRS por ser um dos grandes incentivadores nesta caminhada, cinco anos de trabalho e conhecimentos adquiridos em conjunto com a Instituição e o carinho de sentir que o hospital sempre será minha casa e sempre estarei à disposição, pois este laço nunca será desfeito.

Aos queridos pacientes do Serviço de Hemodiálise que praticamente formam uma família, sempre tão disponíveis e alegres, grandes colaboradores da ciência, saibam que tenho imenso orgulho e foi muito prazeroso trabalhar junto a vocês e de certa forma poder contribuir para melhorias no cuidado a saúde. Obrigado.

Ao meu orientador Dr. Domingos d'Ávila que desde o início acreditou e abraçou a causa do estudo, obrigado pelos ensinamentos, pelas lições, pela compreensão. Foi uma honra trabalhar ao seu lado.

A minha coorientadora e amiga Dra. Flávia Thiesen por conduzir com extrema sensibilidade todos os acontecimentos, obrigada pela orientação, por ter acreditado no projeto e aceitado o desafio.

Aos anjos e amigos que sempre estiveram ao meu lado, obrigado pelo apoio e pelo carinho, um pedaço de cada um de vocês está aqui.

E, por fim, mas não menos importante, à minha família que me manteve forte para seguir adiante mesmo com todos os percalços. Obrigada por acreditarem em mim, sem vocês eu não conseguiria, não seria capaz. Pai e mãe, meus exemplos de

sabedoria e coragem, obrigado por enfrentarem junto comigo toda essa jornada, junto a todas as dificuldades que vocês também passaram.

Mãe, tia e avó em especial. Vocês são mulheres corajosas e fortes, exemplo de pessoas vencedoras. Amélia HenzStragliotto (*in memoriam*), por você segui o caminho da saúde e cursei Farmácia.

RESUMO

Objetivo Descrever os níveis séricos de vancomicina em amostras coletadas nos vales em pacientes em hemodiálise, a partir de um protocolo de administração deste antimicrobiano com dose inicial de 20mg/kg seguida de 10mg/kg e ajustes nas doses subsequentes, conforme a faixa de vancocinemia obtida e correlacionar com parâmetros fisiológicos para verificar possíveis associações.

Métodos Estudo de coorte onde foram incluídos pacientes em hemodiálise ambulatorial, com idade igual ou superior a 18 anos que realizaram tratamento com vancomicina, empírico ou com germe isolado. O medicamento foi administrado por infusão intravenosa numa concentração de 10mg/mL na última hora da sessão de hemodiálise. O protocolo proposto baseia-se em doses administradas a cada sessão de diálise, realizadas três vezes na semana, considerando o peso do paciente, uma dose inicial e define ajustes de dose a cada vancocinemia, com o objetivo de mantê-la nos níveis terapêuticos estabelecidos de 10 a 20mg/L.

Resultados: Não houve correlação significativa entre as concentrações de vancomicina sérica no pico e vales com as doses definidas pelo protocolo. Entretanto, o primeiro vale e as proteínas plasmáticas apresentaram forte correlação positiva ($r_s = 0.608$, $P = 0.01$), além da dose inicial também se correlacionar positivamente com as proteínas plasmáticas e albumina ($r_s = 0.641$, $P = 0.01$ e $r_s = 0.572$, $P = 0.02$). Os níveis séricos de vancomicina entre o primeiro e o segundo vales apresentam forte correlação positiva ($r_s = 0.608$, $P = 0.02$) e o volume de distribuição apresenta forte correlação inversa ao valor de pico de vancomicina ($r_s = -0.990$; $P < 0.001$).

Conclusão Embora o estudo não tenha sido capaz de determinar um protocolo, identificamos uma variabilidade muito grande entre os resultados de vancocinemia. Doses mesmo ajustadas pelo peso seco do paciente e níveis séricos de vancomicina não foram suficientes para manter os níveis terapêuticos de vancomicina. É possível que haja perda significativa de vancomicina durante a hemodiálise. A correlação com as proteínas plasmáticas pode ser sugestiva quanto à proteção na remoção durante a diálise, porém necessita ser investigada.

Palavras-chave: Vancomicina. Diálise Renal. Insuficiência Renal Crônica.

ABSTRACT

Background: The current study aims to test and a vancomycin protocol based on the initial hemodialysis patients' weight and to describe drug peak and trough serum levels.

Methods: A study enrolling 16 ESRD adult patients cohort undergoing hemodialysis received a uniform vancomycin administration schedule: 20 mg/kg initial dose, infused during the last dialysis hour; blood sample collection 30 minutes post-dialysis and, subsequently, before every dialysis session. Additionally, a fixed schedule to adjust every new dose was used. Anthropometric, clinical and laboratory variables were collected. Descriptive statistics was used; Spearman correlation coefficient was used to verify associations.

Results: No significant correlation between vancomycin peak serum level and trough levels and the initial dose, nor any trough level and the following doses were uncovered. However, total serum protein strong and positively correlated with the initial Vancomycin dose and the first trough serum level ($r_s = 0.608$, $P = 0.016$ and $r_s = 0.641$; $P = 0.010$, respectively). Initial dose positively correlated with albumin too ($r_s = 0.572$, $P = 0.02$). A strong correlation between the first and second trough levels was also found ($r_s = 0.608$; $P = 0.021$).

Conclusion: As applied, the vancomycin administration protocol was ineffective in reaching and maintaining therapeutic peak and trough levels. It is possible that a significant loss of vancomycin free-fraction by dialysis accounted for such a finding. Correlation of vancomycin serum levels between total serum proteins should be further investigated.

Key Words: End-stage kidney disease, hemodialysis, vancomycin.

LISTA DE ABREVIATURAS

AUC – Área Sobre a Curva

DP – Desvio Padrão

HD – Hemodiálise

HSL – Hospital São Lucas

IgA – Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

IMC – Índice de Massa Corporal

MIC – Concentração Inibitória Mínima

MRSA – *Staphylococcus aureus* metilino resistente

PTS – Proteína Total Sérica

PUCRS – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

RA – Reação Adversa

Vd – Volume de distribuição

VMIC – Concentração Inibitória Mínima de Vancomicina

VRE – Enterococo resistente à vancomicina

V1 – vale 1

V2 – vale 2

V3 – vale 3

V4 – vale 4

V5 – vale 5

V6 – vale 6

V7 – vale 7

V8 – vale 8

V9 – vale 9

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características epidemiológicas e clínicas da amostra (n=16)	23
Tabela 2 - Variação da vancocinemia (em mg/L) ao longo de vales	24
Tabela 3 - Porcentagem de pacientes por faixas de vancocinemia a cada vale	26

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Vancocinemias em pico e vales da amostra (n=16)	24
Figura 2 - Amplitudes dos valores de vales dos pacientes do estudo (n= 16)	25
Figura 3 - Dispersão entre as variáveis v1 e v2. Correlação de Spearman	27
Figura 4 - Variação das vancocinemias entre v2 e v3 (mg/L)	28
Figura 5 - Dispersão entre v1 (mg/L) e PTS (g/dL). Correlação de Spearman.....	30

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 VANCOMICINA	11
1.2 TOXICIDADE E REAÇÕES ADVERSAS	12
1.3 FARMACOCINÉTICA	13
1.4 USO EM HEMODIÁLISE	14
1.5 ADMINISTRAÇÃO DA VANCOMICINA EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE ...	14
2 JUSTIFICATIVA	17
3 OBJETIVOS	18
3.1 OBJETIVO GERAL	18
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
4 METODOLOGIA	19
4.1 PROTOCOLO DE ADMINISTRAÇÃO DE VANCOMICINA	20
4.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA	21
5 RESULTADOS	22
5.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DOS PACIENTES.....	22
5.2 VANCOCINEMIAS	23
5.3 VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS E FATORES RELACIONADOS À DIÁLISE	29
6 DISCUSSÃO	31
7 CONCLUSÃO	40
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	47
ANEXO B - Fluxograma de administração do protocolo de vancomicina	48
ANEXO C–Manuscrito submetido na TherapeuticApheresisandDialysis	52

1 INTRODUÇÃO

1.1 USO DE VANCOMICINA

A vancomicina é um antibiótico da classe dos glicopeptídeos utilizado no tratamento de infecções por microorganismos gram-positivos, impedindo a formação de polímeros peptídeoglicanos na parede celular bacteriana. Há em torno de 50 anos é alternativa para tratamento de infecções por bactérias produtoras de penicilinase.^{1,2,3,4,5}

Atua contra germes meticilino-resistentes para os quais fármacos como a oxacilina não apresentam boa resposta.²

Apresenta boa atividade contra *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcusepidermidis*, entre outros germes gram-positivos. Além disso, *Streptococcuspyogenes*, *Streptococcuspneumoniae* e *Streptococcusviridans*, *Bacillus spp.* e *Bacillusanthracis* também são suscetíveis a este fármaco, o que não é evidenciado para as espécies gram-negativas, especialmente micobactérias.^{3,6}

Em relação à resistência à vancomicina, enterococos resistentes à vancomicina (VRE) são nosocomiais, havendo número crescente de casos nos Estados Unidos. O mecanismo de resistência envolve estruturas da parede celular, proteínas D-ala-D-Ala a D-ala-D-lactato ou D-ala-D-Ser.³ Fenótipos que desencadeiam mutações finais, Van A e Van B, foram identificados para *Enterococcusfaecium* e *Enterococcusfaecalis*. No caso de *S. aureus* com Concentração Inibitória Mínima (MIC) acima de 32µg/mL o mecanismo de resistência é a formação de plasmídeo conjugado a partir do fenótipo Van A presente no *E. faecalis* que foi integrado a uma cepa de MRSA (*Methicillin-resistantStaphylococcus aureus*).³

É possível observar a resistência *in vitro* desenvolvida por MRSA quando exposto por longo tempo à vancomicina.^{7,8}

Para tratamento de infecções por *S. aureus* e *S. epidermidis*, que apresentam MIC de 1 a 2µg/mL, está descrito que o nível sérico de vancomicina no estado de equilíbrio (*steady-state*) deve estar entre 5-10mg/L para que haja a cura clínica e microbiológica.⁹ Porém, quando se trata de bactérias que apresentam resistência à meticilina, como o MRSA, existe forte correlação entre o desfecho clínico, o tratamento com vancomicina e os valores de MIC, sendo que MIC com valor de

2µg/mL está fortemente associada a altos índices de mortalidade e falha da terapia, principalmente quando o germe foi identificado em hemoculturas.^{10,11,12}

No caso de valores de MIC entre 1,5 a 2µg/mL, o nível sérico de vancomicina deve atingir 5 a 15mg/L, porém valores de 15 a 20mg/L já são discutidos como referência, principalmente para infecções complicadas como endocardites e pneumonias hospitalares.^{2,3} Por outro lado, níveis de vancomicina abaixo de 10mg/L contribuem para o risco de inefetividade terapêutica, além de predispor à resistência bacteriana.^{7,8,13,14,15}

Alguns autores sustentam o uso da sigla VMIC (Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration) e uma recente meta-análise mostrou que valores de VMIC >1µg/mL estão associados a maior mortalidade.¹⁶

1.2 TOXICIDADE E REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas (RA) à vancomicina estão descritas desde o início do seu uso, por volta de 1950, principalmente relacionadas à infusão. Os relatos incluíam irritação venosa, flebites, *rash* cutâneo, calafrios e *tinitus*, este último devido à ototoxicidade. Acreditava-se estarem relacionadas a altos níveis séricos de vancomicina, principalmente em pacientes renais crônicos devido à prematuridade da inclusão do fármaco no mercado e a presença de impurezas.⁵ O uso de processos de purificação no processo fabril, reduziu a incidência dos efeitos indesejados, contudo, ainda são reportados eventos como ototoxicidade e nefrotoxicidade, além da Síndrome do Pescoço Vermelho (*Red Man Syndrome*).^{2,5,17}

Atualmente a perda de audição está associada à exposição a níveis séricos elevados de vancomicinae ao avanço da idade dos pacientes.^{2,18} Estes não é o caso de outros fármacos ototóxicos, como sustentado quando ocorre uso concomitante de vancomicina e aminoglicosídeos em pacientes em hemodiálise e neonatos, para os quais o uso de aminoglicosídeos está diretamente associado à ototoxicidade.^{2,19,20,21}

A incidência de nefrotoxicidade pode chegar até 40% quando utilizadas doses acima de 4,0 g ao dia, reduzindo para 20% quando prescritas doses menores.²² O uso por mais de sete dias e internação em unidades de intensivismo também são fatores de risco.²² Assim como para a ototoxicidade, a presença de impurezas e o uso concomitante de fármacos tóxicos aos rins são fatores que influenciam na

incidência de nefrotoxicidade.^{2,17,22} A perda de função renal por uso de vancomicina é reversível e raramente ocorre nefrite intersticial.^{2,5,17,22}

A Síndrome do Pescoço Vermelho é caracterizada por sinais e sintomas como febre, eritema na região do pescoço, hipotensão ou não, parestesia, prurido e calafrios e é considerada um evento diretamente associado à dose de vancomicina, ou seja, RA tipo A, relacionadas à farmacologia e o manejo é o ajuste na administração do fármaco.^{2,4,23,24,25} Desta forma, a concentração da diluição deve permanecer em até 5mg/mL, máximo de 10mg/mL nos casos de restrição hídrica e a infusão deve ser lenta num período de 60 até 120 minutos.²

1.3 FARMACOCINÉTICA

A vancomicina não apresenta boa absorção por via oral, sendo esta via restrita ao tratamento de colite pseudomembranosa. O uso intramuscular não é recomendado devido ao risco de necrose local. Por estes motivos, a via de administração mais empregada é a endovenosa e, neste caso, a forma farmacêutica empregada para administração é pó liofilizado.^{3,6,26}

O modelo farmacocinético descrito é bi ou tricompartmental, porém devido a dificuldade em aplicar matematicamente estes modelos farmacocinéticos, utiliza-se o modelo de compartimento único, quando após a infusão de vancomicina atinge o pico e tem a distribuição do fármaco pelos tecidos.^{6,26}

O volume de distribuição da vancomicina apresenta-se em torno de 0,4 a 1,0 L/kg. É um fármaco de característica hidrossolúvel e com boa distribuição em líquidos e tecidos em geral, com exceção de tecidos inflamados.^{2,26}

A vancomicina apresenta nível de ligação às proteínas plasmáticas de 55% em pessoas híidas chegando a um mínimo de 20% em pacientes renais crônicos.^{2,27}

Sua atividade é tempo dependente, ou seja, há necessidade de maior tempo de exposição possível ao fármaco.^{6,28}

A eliminação da vancomicina é realizada por via renal, inalterada, através de filtração glomerular, porém não se exclui envolvimento de túbulos renais. Acredita-se que menos de 10% possa ser biotransformado através de conjugação e por ação de enzimas hepáticas.^{1,2,3,6,26} A meia-vida da vancomicina em pacientes com função renal preservada varia de 3 a 9 horas.^{2,3,6,26} Queimados e obesos apresentam meia-

vida em torno de 4 horas e em pacientes com doença renal crônica terminal a meia-vida pode chegar a 200-250 horas.^{6,29}

A área sobre a curva (AUC) é um parâmetro farmacocinético que compara a concentração de um fármaco versus o intervalo de tempo. É possível correlacionar a MIC a AUC, onde a divisão destes valores estabelece um parâmetro farmacodinâmico valioso principalmente no que diz respeito a fármacos concentração dependente. Para a cura clínica a AUC/MIC (Área sob a Curva/Concentração Inibitória Mínima) deve ser >400 e para que se obtenha a cura microbiológica >850.^{2,6,30}

A atividade da vancomicina para *Staphylococcus* está bem estabelecida através da AUC/MIC, porém não há evidências do uso da relação AUC/MIC no caso de pacientes com insuficiência renal em estágio final.^{2,30,31,32} Dados disponíveis mostram que a vancomicina não é concentração dependente e que a AUC/MIC seria um parâmetro preditivo para este fármaco.²

1.4 USO EM HEMODIÁLISE

O interesse deste antibiótico para uso em pacientes em hemodiálise é devido ao seu espectro de ação, além da sua farmacocinética de eliminação e controle laboratorial por nível sérico. A eliminação renal quase que exclusiva coloca os pacientes renais crônicos e em hemodiálise numa condição de necessidade de avaliação de ajuste de dose, visto o risco de acúmulo de fármaco ativo.^{3,6,34,35}

Fatores como volume de distribuição, peso molecular, características de solubilidade e ligação às proteínas plasmáticas são clinicamente relevantes, pois alteram a distribuição no interstício favorecendo a distribuição ou não pelos tecidos, o tamanho da molécula predispõe a maior ou menor remoção pela membrana e quanto menor a ligação às proteínas plasmáticas, maiores as chances de perda durante o processo dialítico, pois o aumento do tamanho da fração molécula junto à proteína impede a filtração pelo dialisador.^{27,33,36,37,38,39,40,41}

O peso molecular, em torno de 1500 Daltons, torna a vancomicina mais resistente ao processo de filtração pelo dialisador, principalmente quando se utilizam membranas de baixo fluxo, como o cuprofano.²⁷ Contudo, considerável remoção começa a ser observada com o uso de outras membranas, de materiais sintéticos, como a polissulfona, chegando a perdas de 50%.^{9,27,30,42,43,44,45,46,47,48}

1.5 ADMINISTRAÇÃO DE VANCOMICINA EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE

Inicialmente, doses de 1,0 g de vancomicina a cada 4 a 7 dias eram administradas na última hora de diálise, considerando membranas com menor porosidade e poder de remoção do medicamento, cerca de 5%.^{40,49,50,51} Dialisadores com maior capacidade filtrante apresentam índices consideráveis de remoção do antibiótico, em torno de 20 a 50% e demonstram uma necessidade de revisão de antigos protocolos de administração de vancomicina.^{9,27,29,30,42,43,44,45,46,47,48,52}

A partir do uso destas novas membranas, os pacientes foram submetidos a doses suplementares de vancomicina para compensar a remoção do fármaco e doses iniciais de 1000mg, seguidas de doses de manutenção de 500mg a cada sessão de diálise, administrados na última hora da sessão, foram realizadas, porém com insucesso em manter os níveis terapêuticos.^{44,53,54,55}

Outros estudos defendem o ajuste da dose conforme o peso do paciente e dose de inicial de 20 mg/kg seguida de doses de 7-10 mg/kg a cada sessão de diálise foram administradas e monitoradas através de vancocinemia. Porém, mesmo com ajuste pelo peso, observou-se grande variabilidade dos valores de pico de vancomicina (vancocinemia realizada em amostra coletada entre 30 a 60 minutos após o término da infusão) e vale (vancocinemia realizada em amostra coletada entre 30 a 60 minutos antes do início do processo dialítico) entre os pacientes.^{9,30,53}

Mesmo aplicando as recomendações de monitoramento e ajuste de dose, pacientes com disfunção renal estão sujeitos a apresentar níveis subterapêuticos de vancomicina, o que coloca em risco a eficácia do tratamento e favorece o surgimento de resistência bacteriana.⁵⁶ Rybak et al. (2009) sugerem que, para evitar o desenvolvimento de cepas de *S. aureus* resistentes à vancomicina, o nível sérico no vale deve estar em torno ou acima de 10mg/L, e no caso de meningite, endocardite, osteomielite, bacteremia e pneumonia hospitalar, recomendam-se níveis entre 15 a 20 mg/L.² Entretanto, quando os níveis se mantêm acima de 15 mg/L, o risco de RA aumentam.^{30,57}

Böhler e colaboradores (1992) demonstraram a existência de efeito rebote de dose, com recuperação de em torno de 16% dos níveis séricos cinco horas após a sessão de diálise com relação ao nível pré-diálise. Este efeito foi associado à ligação às proteínas plasmáticas.^{3,29}

Risco de níveis subterapêuticos de vancomicina não são exclusividade da hemodiálise intermitente, sendo também observados na diálise contínua.⁵⁸

Dentre os fatores que interferem nos níveis séricos de vancomicina em pacientes em hemodiálise, além do tipo de membrana, o peso corporal, a função renal residual, o intervalo interdialítico, a forma de administração (durante ou após a diálise), o fluxo do líquido de diálise e o fluxo de sangue devem ser considerados. Estes fatores tornam difícil o controle dos níveis séricos em todos os pacientes e um protocolo único e padronizado para todos os pacientes em hemodiálise intermitente pode ser difícil de ser estabelecido.³⁰

Algoritmos estão em estudo com o objetivo de individualizar a terapia: a dose é ajustada pelo peso seco do paciente e alguns estudos consideram o nível sérico, com o objetivo de manter a janela terapêutica entre 10 a 20mg/L.^{30,60,61,62}

2 JUSTIFICATIVA

A vancomicina é um antimicrobiano empregado em infecções graves causadas por microorganismos gram-positivos suscetíveis.

Pacientes em hemodiálise não possuem evidências científicas para o uso de vancomicina com segurança e eficácia. Protocolos até hoje avaliados e estudados não conseguiram estabelecer um padrão de administração deste fármaco para esta população. A variabilidade nos níveis séricos encontrados e o risco de resistência microbiana, reações adversas e falha terapêutica são agravantes e motivos que levam a busca por um melhor entendimento da farmacocinética para estabelecer doses seguras aos pacientes em hemodiálise intermitente.

O protocolo de administração de vancomicina utilizado pelo Serviço de Hemodiálise do Hospital São Lucas da PUCRS é de 1,0 g a cada 5 dias e é necessária a atualização da posologia de administração, bem como o monitoramento dos níveis séricos destes pacientes.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever os níveis séricos de vancocinemia em amostras coletadas 30 minutos antes da dose de manutenção(vale) em pacientes em hemodiálise ambulatorial, a partir de um protocolo de administração de vancomicina com dose inicial de 20mg/kg seguida de 10mg/kg e ajustes nas doses subsequentes, conforme a faixa de vancocinemia obtida.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Monitorar os níveis séricos de vancomicina de pacientes em hemodiálise ambulatorial durante o período do tratamento;
- b) Correlacionar variáveis fisiológicas com os níveis séricos de vancomicina para verificar possíveis associações.

4 METODOLOGIA

Estudo de coorte em que, pacientes em hemodiálise ambulatorial no Serviço de Hemodiálise do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL/PUCRS), no período de fevereiro a junho de 2012, foram convidados a participar.

Foram critérios de inclusão pacientes com idade igual ou superior a 18 anos que realizaram tratamento com vancomicina, empírico ou com germe isolado e que realizaram sessões de hemodiálise em dias intercalados, três vezes na semana. Somente pacientes que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido participaram do estudo. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (Anexo A - Parecer 1695/11).

Não foram incluídos no estudo os pacientes que haviam recebido dose de vancomicina nos últimos 30 dias devido à meia-vida prolongada em pacientes com clearance < 10 mL/min (200 a 250 horas), pois níveis residuais de vancomicina poderiam ser detectados.

A exposição às doses do protocolo foi avaliada mediante a determinação dos níveis séricos de vancomicina, através de amostra de sangue coletada em pelo menos dois momentos. Em cada paciente a primeira coleta foi realizada 30 minutos após o final da sessão de diálise (pico) e a segunda (v1), 30 minutos antes da administração da dose de manutenção de vancomicina (vale), com posteriores coletas apenas no vale durante o restante do tratamento com o fármaco.

O medicamento Cloridrato de Vancomicina Teuto/Pfizer Laboratório S/A (Anapolis, Goiás, Brasil) foi administrado por infusão intravenosa. Cada frasco ampola de 500mg foi reconstituído em 10mL de água para injetáveis resultando numa solução de 50mg/mL. Conforme a dose prescrita, a solução reconstituída era diluída em solução fisiológica 0,9% para que a infusão fosse administrada com uma concentração final de vancomicina de 10mg/mL. A infusão foi realizada durante uma hora na última hora da sessão de hemodiálise. Cada paciente utilizou o dialisador indicado para o seu perfil e necessidade de ultrafiltração, dentre eles: FX100, HF80S e HdF100S e F10HPS, todos fabricados por Fresenius Medical Care (Ogden, UT, EUA). As amostras de sangue foram coletadas por punção venosa para tubos Vacuette® 4 mL para sorologia com acelerador de coagulação (Campinas, SP,

Brasil) e imediatamente transferidas ao Laboratório de Patologia Clínica do Hospital São Lucas da PUCRS onde foram centrifugadas a 4000 rpm por dois minutos e analisadas por turbidimetria no equipamento VITROS Fusion 5.1 FS[®] Chemistry Systems, através do reagente VANC VITROS ChemistryProducts[®] em conjunto com o kit calibrador 11VITROS ChemistryProducts[®] Johnson & Johnson (Buckinghamshire, Reino Unido).

Dados demográficos dos pacientes como sexo e idade, dados clínicos como peso seco, altura e dados das sessões de hemodiálise (tipo de acesso vascular, fluxo sanguíneo, fluxo do líquido de diálise, tipo de dialisador, tempo de diálise) foram coletados nos prontuários, bem como informações de exames laboratoriais (vancocinemas, proteínas totais e albumina sérica). A partir dos dados e exames foram realizados os cálculos de índice de massa corporal (IMC) e volume de distribuição (Vd). O valor de Vd foi obtido através da divisão entre a dose inicial administrada e o pico de vancomicina e corrigidos individualmente pelo peso seco de cada paciente, fornecendo valores em L/kg, enquanto o IMC foi calculado através da divisão do peso seco pela altura elevada ao quadrado, resultando em valores em kg/m².

4.1 PROTOCOLO DE ADMINISTRAÇÃO DE VANCOMICINA

O protocolo empregado baseou-se em doses de vancomicina administradas a cada sessão de diálise, realizadas três vezes na semana. As doses foram calculadas considerando o peso do paciente e, a partir de uma dose inicial e uma de manutenção, foram definidos os ajustes de dose pelo nível sérico de vancomicina, com o objetivo de mantê-los dentro nos níveis estabelecidos (10 a 20mg/L).^{2,9,29,30,53,54,55,56,57,60,61}

Instituiu-se uma dose inicial de 20mg/kg, administrada na última hora de diálise, com coleta do pico de vancomicina, após 30 minutos do término da infusão (pico). Antes da dose subsequente, foi realizada coleta em vale, 30 minutos antes de iniciar a hemodiálise e foi administrada a dose padrão de 10mg/kg na última hora antes do término da diálise. Neste momento foi obtido o resultado da concentração mínima, através da vancocinemia dosada na amostra coletada. Esta coleta serviu para demonstrar o impacto da dose inicial (20mg/kg).

Os pacientes que seguiram o tratamento realizaram novas coletas de amostras de sangue no vale em todas as sessões subsequentes com ajuste de doses a partir dos níveis séricos obtidos, conforme descrito abaixo:

- a) Resultados entre 10-20mg/L: manteve-se a dose seguinte de 10mg/kg;
- b) Resultados entre 20-30mg/L: reduziu-se a dose seguinte para 5mg/kg;
- c) Resultados acima de 30mg/L: não foi administrada vancomicina;
- d) Resultados entre 5-10mg/L: aumentou-se a dose seguinte para 15mg/kg;
- e) Resultados abaixo de 5mg/L: administrada a dose de 20mg/kg.
- f) O protocolo de administração pode ser visualizado no formato de fluxograma no Anexo B.

4.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram expressas em frequências, porcentagem, médias \pm desvio padrão, mediana e amplitude. Os dados contínuos foram apresentados em médias \pm desvio padrão, mediana e amplitude, frequências, porcentagem e foram correlacionados através do teste de correlação de Spearman e consideraram-se resultados significativos aqueles com $p \geq 0,05$. Os dados foram registrados em planilha Excel (Microsoft Office 2010 for Windows, California, EUA) e todos os cálculos estatísticos foram realizados no pacote estatístico SPSS[®] 20.0 (StatisticalPackage for Social Science, for Windows 7, Chicago, IL, EUA).

5 RESULTADOS

5.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DOS PACIENTES

Entre os meses de fevereiro e junho de 2012, foram identificados 25 pacientes em hemodiálise, candidatos ao protocolo de administração de vancomicina no HSL/PUCRS. Dentre eles, um não aceitou participar do estudo e outros oito foram excluídos, sete por falha do protocolo e um por não ser possível a determinação do nível sérico, devido a problema técnico (amostra de sangue incoagulável).

Os sete pacientes que foram excluídos por falha do protocolo foram devido à dificuldade na aplicação do método proposto. Os pacientes foram dialisados no período noturno e nesta situação, as amostras necessárias para definir os ajustes de dose, não foram processadas em tempo hábil.

Dos 16 pacientes incluídos no estudo, nove (56%) eram do sexo feminino. A idade dos pacientes variou na faixa dos 32 a 82 anos e quatro (25%) tinham idade igual ou superior a 60 anos. Com relação ao IMC, cinco (31%) pacientes apresentavam IMC entre 25-30kg/m², 4 (25%) acima de 30kg/m² e nenhum abaixo de 18kg/m². Com relação ao acesso vascular, nove (56%) pacientes possuíam fistula arteriovenosa (Tabela 1). Todos os dialisadores utilizados foram de alto fluxo.

Tabela 1 - Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes investigados (n=16)

Variáveis	Média ± DP	Mediana (Amplitude)
Idade (anos)	57 ± 13	54 (32 – 82)
Sexo feminino N (%)	9 (56)	-
IMC (kg/m²)	27,1 ± 7,9	26,3 (19,1 – 52,4)
Acesso N (%)		
Cateter Central	4 (25%)	-
Cateter Longa Permanência	2 (13%)	
Fístula Arteriovenosa	9 (56%)	
Dialisador N (%)		
HdF100S	9 (56%)	
FH80S	4 (25%)	
FX100	2 (13%)	-
F10HPS	1 (6%)	
Proteína Total Sérica (PTS) (g/dl)	6,62 ± 0,71	6,40 (5,40 – 7,80)
Albumina Sérica (g/dl)	3,21 ± 0,71	3,45 (1,90 – 4,20)
Dose inicial de vancomicina (mg)	1431 ± 561	1235 (980 – 3340)
Pico de vancocinemia (mg/L)	24,2 ± 14,1	21,5 (5,5 – 67,5)
Volume de Distribuição (L/kg)	1,1 ± 0,8	0,9 (0,3 – 3,6)

As médias são expressas com seus respectivos desvios padrão (±DP).
IMC = Índice de massa corporea.

5.2 VANCOCINEMIAS

A duração de tratamento variou de 3 a 21 dias (mediana = 9.00) e 13 (81%) pacientes realizaram pelo menos um ajuste de dose (a partir do v2), conforme o protocolo. A partir do v4 houve uma redução significativa no número de pacientes do estudo, devido à suspensão do tratamento dos participantes por decisão médica, guiada por resultados de exames laboratoriais e melhora clínica. O pico e os vales subsequentes dos pacientes foram verificados durante todo o tratamento e apresentados na Figura 1.

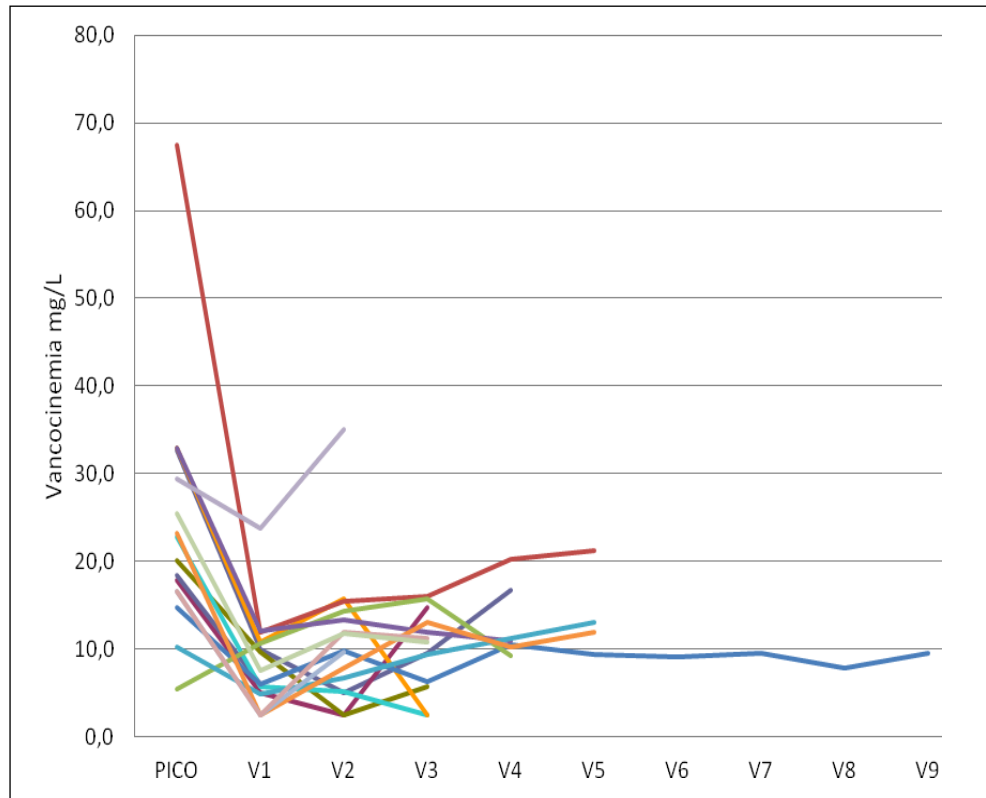


Figura 1 -Vancocinemias no pico e vales dos pacientes em hemodiálise. Cada linha corresponde a um paciente. (n=16)

A variabilidade observada nos resultados das vancocinemias entre os vales dos pacientes foi fator de avaliação do estudo. Os resultados das vancocinemias agrupados por vale estão demonstrados na Tabela 2.

Tabela 2 - Variação da vancocinemia (em mg/L) ao longo de vales.

Vancocinemias	n (pacientes)	Mediana	Amplitude	Mínimo	Máximo	Quartil		
						25	50	75
V1	16	8,65	21,30	<5,0 [¶]	23,80	5,18	8,65	11,70
V2	15	9,75	13,20	<5,0 [¶]	15,70	5,20	9,80	14,30
V3	13	10,80	13,50	<5,0 [¶]	16,00	6,0	10,80	13,85
V4	7	10,90	11,10	9,20	20,30	10,30	10,90	16,80
V5	4	12,50	11,80	9,40	21,20	10,05	16,50	19,15
V6	1	-	-	-	-	-	-	-
V7	1	-	-	-	-	-	-	-
V8	1	-	-	-	-	-	-	-
V9	1	-	-	-	-	-	-	-

[¶] Para fins estatísticos o valor <5,0 foi considerado 2,50.

Valores de amplitude, mediana, máximos e mínimos estão descritos para cada vale obtido junto ao número de pacientes para cada ponto de vancocinemia verificado. É possível visualizar um valor de amplitude maior no v1 comparado aos outros vales.

A partir do v3 a mediana apresenta valores superiores a 10mg/L, estando dentro da faixa terapêutica esperada, entre 10 a 20mg/L. Com relação aos valores obtidos para os quartis, 50% da amostra, entre v3 e v5, apresenta valores de vancocinemia considerados adequados. A análise de dados a partir de v6 fica comprometida, visto que apenas um paciente permaneceu com o tratamento desta etapa em diante.

Na Figura 2, as amostras foram categorizadas por paciente e apresentadas na forma de amplitude dos valores de vancocinemia no vale medidos para cada indivíduo durante a vigência do tratamento com o antimicrobiano. Alguns pacientes apresentaram maior ou menor oscilação de valores, sendo que os extremos do gráfico significam os pontos máximo e mínimo atingidos durante o uso e doseamento de vancomicina sérica para cada indivíduo.

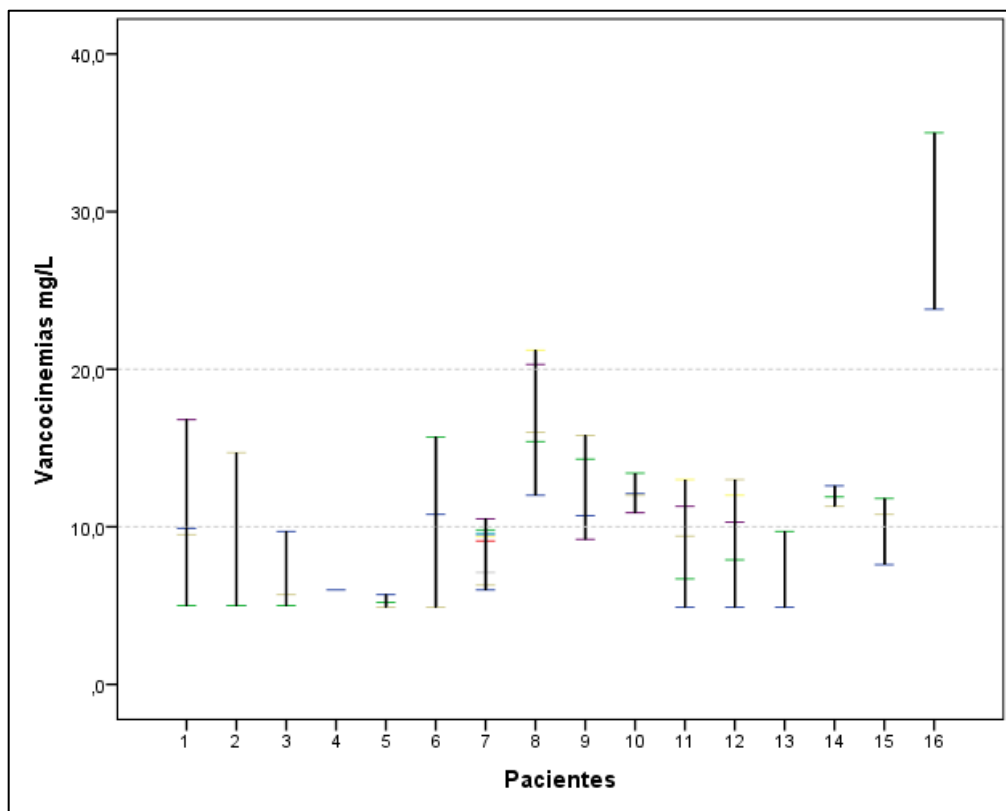


Figura 2 - Amplitudes dos valores de vales dos pacientes do estudo (n= 16). As marcações ao longo das linhas de amplitude de cada paciente referem-se ao número de vancocinemias no vale realizadas por cada indivíduo.

Na representação gráfica é possível verificar que quatro pacientes não atingiram nível sérico de 10mg/L e apenas dois permaneceram todo o tratamento dentro da faixa estabelecida de 10 a 20mg/L. Ainda é plausível pontuar que um paciente permaneceu com valores de vancocinemia acima de 20mg/L durante toda a terapia com vancomicina.

A ocorrência de níveis de vancomicina sérica, categorizados por cinco faixas do protocolo estabelecido (<5,0mg/L; 5 a 10mg/L; 10 a 20mg/L; 20 a 30mg/L e > 30mg/L), estão demonstradas abaixo, em porcentagem. É possível visualizar a tendência de aumento no número de vancocinemias no vale dentro dos níveis terapêuticos de 10 a 20mg/L, conforme o tratamento avança.

Tabela 3 - Porcentagem de pacientes em cada intervalo de vancocinemia por vale.

Vancocinemias	<5mg/L	5-10mg/L	10-20mg/L	20-30mg/L	>30mg/mL
v1 (n=16)	25%	38%	31%	6%	0%
v2 (n=15)	14%	43%	43%	0%	0%
v3 (n=13)	15%	31%	54%	0%	0%
v4 (n=7)	0%	14%	72%	14%	0%
v5 (n=4)	0%	25%	50%	25%	0%
v6 (n=1)	0%	100%	0%	0%	0%
v7 (n=1)	0%	100%	0%	0%	0%
v8 (n=1)	0%	100%	0%	0%	0%
v9 (n=1)	0%	100%	0%	0%	0%

Cinco (31%) pacientes apresentaram resultados entre 10 a 20mg/L no primeiro vale (v1) e todos mantiveram o resultado adequado na segunda medida de vancomicina sérica. Um (6%) paciente apresentou resultado acima do intervalo terapêutico e nos demais (n=10, 63%), os níveis de vancomicina foram subterapêuticos no v1.

Considerando a faixa terapêutica de 10 a 20mg/L como meta para manter os níveis séricos adequados durante o tratamento, verificou-se correlação entre os valores de v1 e v2, com $r_s = 0,61$ com significância estatística de $p = 0,02$ através do teste de Spearman. A partir desta relação, os resultados nos permitem inferir que pacientes que atingiram nível terapêutico no v1 provavelmente serão mais propícios a manter os níveis séricos de vancomicina desejáveis no v2.

Por consequência, foi avaliado se os ajustes de dose realizados a partir de v2 também demonstraram este comportamento. Representamos a relação entre v1 e v2 está representada através de um gráfico de dispersão (figura 3), onde a posição da concentração de vancomicina de 10mg/L foi marcada para evidenciar os pontos que estão no quadrante superior direito, que indica os pacientes que mantiveram os níveis séricos adequados e, o quadrante inferior esquerdo, demonstrando os pacientes que obtiveram insucesso no protocolo avaliado, neste caso, nos pontos v1 e v2.

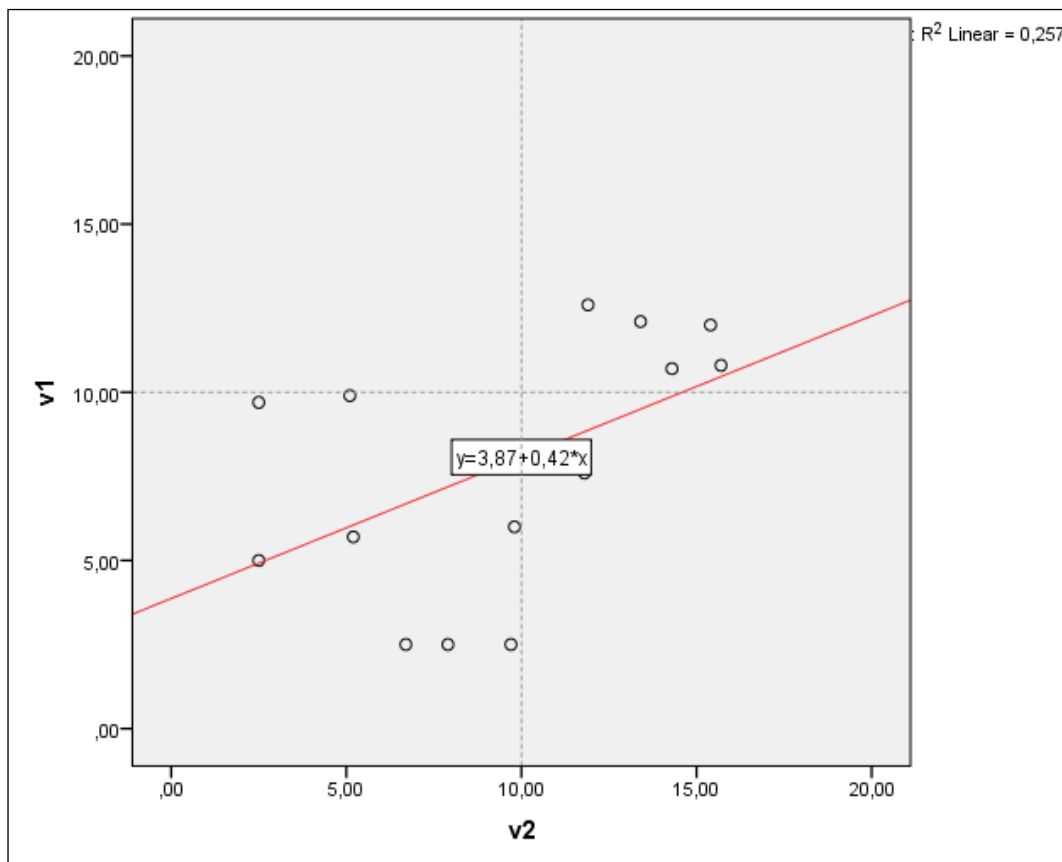


Figura 3 - Dispersão entre as variáveis v1 e v2 (Correlação de Spearman). A área do gráfico foi dividida nos pontos de valor de concentração sérica de 10mg/L no eixo x e no eixo y, (valor de vancocinemia mínima desejada para atingir a faixa terapêutica).

Correlacionando os dados dos pacientes que chegaram à etapa de doseamento do v3 comparamos o comportamento entre eles nas etapas v2 e v3, fase que exigia um ajuste de dose diferenciado para o paciente conforme a faixa de vancocinemia. O objetivo desta comparação (Figura 4) foi verificar se no paciente que apresentou níveis séricos de vancomicina em v2 na faixa de 10 a 20mg/L, o mesmo ocorreu em v3, assim como entre v1 e v2.

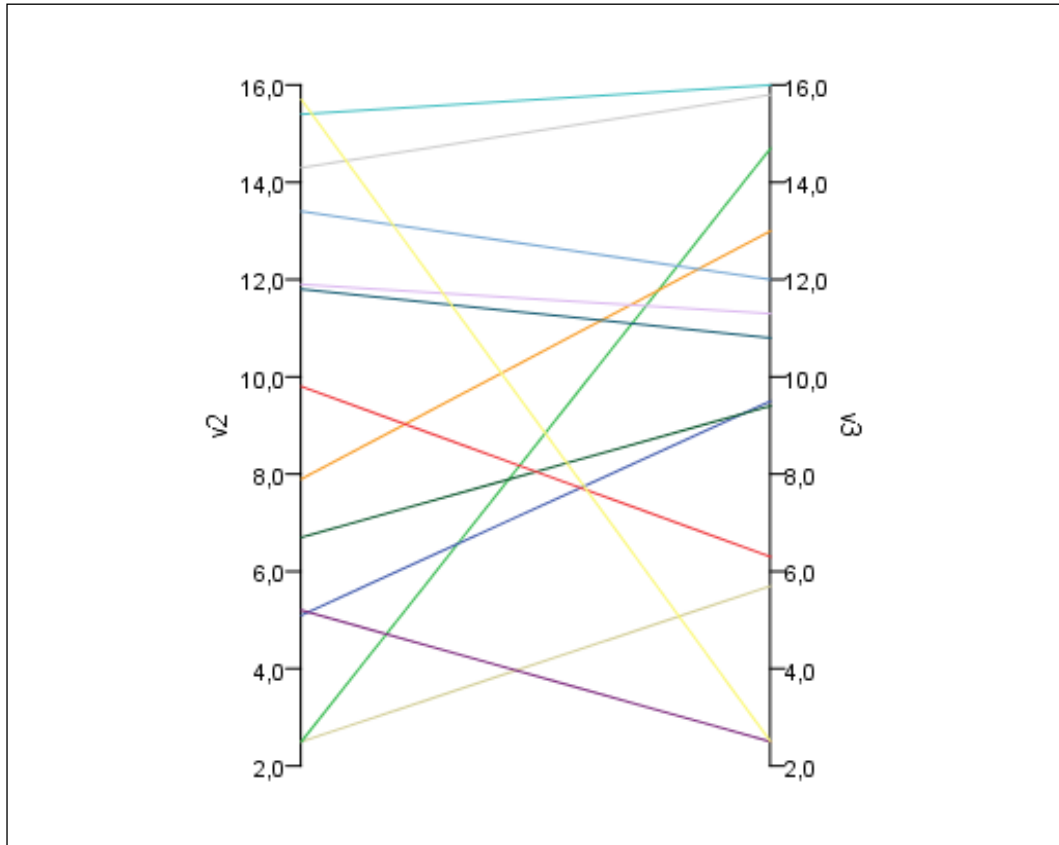


Figura 4 - Variação das vancocinemas entre v2 e v3 (mg/L). Correlação de Spearman $r_s = 0.256$, $P = 0.40$).

Apesar de não haver resultados estatisticamente significativos, em seis pacientes que estão na faixa terapêutica em v2 (10 a 20mg/L) observa-se uma propensão dos resultados permanecerem dentro da faixa de vancocinemia esperada de 10 a 20mg/L.

Não havendo relações significativas que expliquem o comportamento inconstante dos níveis séricos de vancomicina dos pacientes e, partindo do pressuposto que estes resultados são dependentes das doses administradas e que estas são calculadas pelo peso do paciente, foi investigado se havia relação entre as doses de manutenção e a dose inicial e os resultados dos vales de cada um dos pacientes, porém nenhum resultado significativo foi encontrado.

5.3 VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS E FATORES RELACIONADOS À DIÁLISE

Ao avaliar a correlação entre os valores de vancocinemas às outras variáveis categóricas, foi identificada a correlação com significância estatística entre PTS e v1 ($r_s = 0.641$ e $p = 0.01$), além de v1 e v2 anteriormente citada.

O Vd também se correlacionou com níveis séricos dosados no pico, porém de forma inversa, com $r_s = -0.990$ com $p < 0.001$. Não foi encontrada relação entre o Vd e dose inicial, além de dose inicial e pico. Estes resultados mostram que o Vd está fortemente relacionado ao valor de pico, porém não à dose inicial.

Não foi encontrada relação entre as variáveis acesso vascular, dialisador e fluxos sanguíneos com seus respectivos vales.

Entre as demais variáveis observamos relações com significância estatística nas seguintes situações: a dose inicial apresentou correlação positiva com a PTS ($r_s = 0.608$ e $P = 0.01$), com albumina ($r_s = 0.572$ e $P = 0.02$) e com o peso e IMC ($r_s = 0.753$ com $P < 0.001$ e $r_s = 0.774$ com $P < 0.001$ respectivamente); o IMC se correlaciona fortemente com a PTS com $r_s = 0.808$ e $P < 0.001$.

A correlação entre as proteínas é esperada, pois a albumina faz parte do valor das proteínas totais. No caso do peso e IMC, o peso influencia diretamente no cálculo desta variável, sendo que quanto maior o peso, maior será o IMC, portanto a correlação também é adequada. A relação encontrada entre proteínas totais e IMC provavelmente pode estar relacionada com o fator nutricional dos pacientes, porém esta condição não foi avaliada por este estudo e não pode ser afirmada.

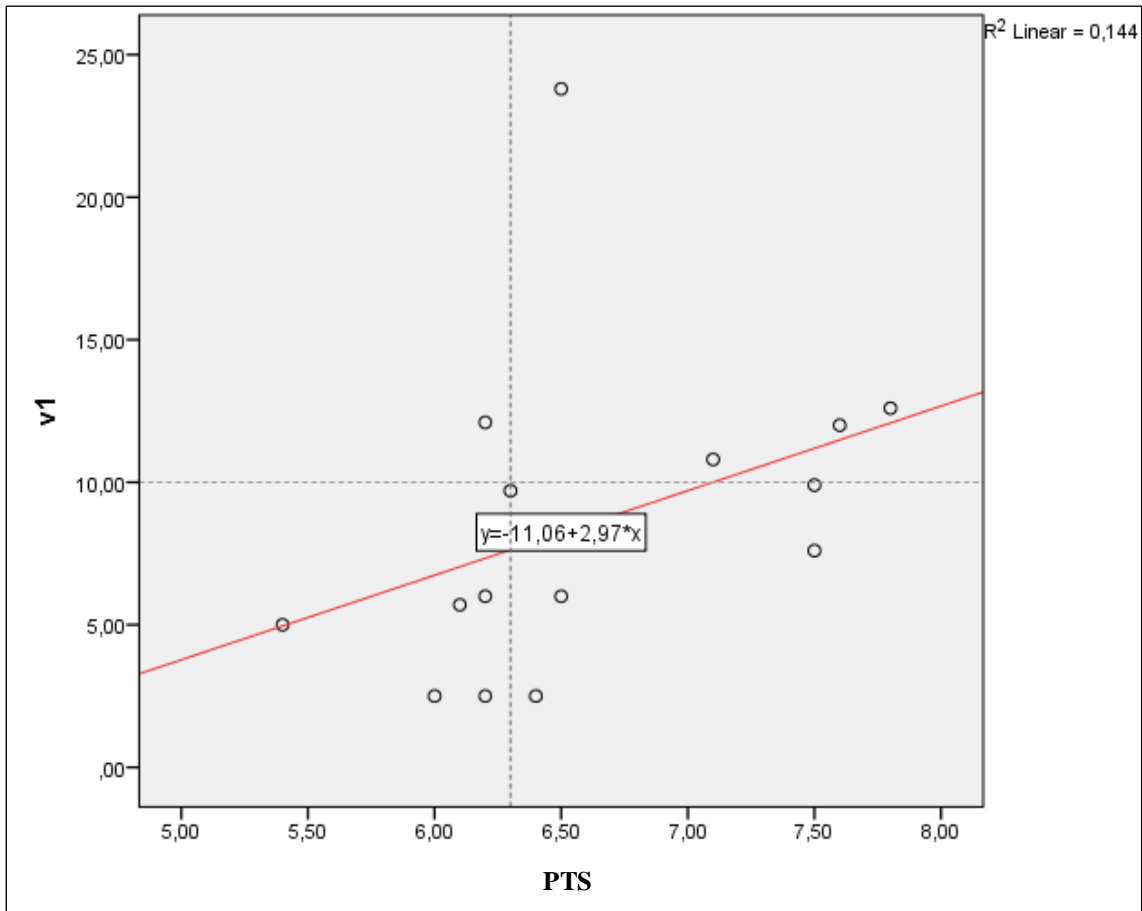


Figura5 - Dispersão entre v1 (mg/L) e PTS (g/dL). A área do gráfico foi assinalada nos pontos de valor de concentração sérica de 10mg/L no eixo y, mínimo desejado para atingir a faixa terapêutica e no eixo x no valor de 6,3g/dL, valor mínimo de referência para PTS.

A dispersão do gráfico demonstra a correlação entre os valores de v1 e os valores de proteínas totais (figura 5). Pacientes com valores acima de 6.50 g/dL apresentam maior tendência a apresentar valores de vancocinemas no v1 mais altos, ao contrário de pacientes com valores baixos de proteínas plasmáticas, onde os valores de v1 se distanciam da faixa terapêutica de vancomicina.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo inicial a atualização do protocolo de administração de vancomicina no Serviço de Hemodiálise do HSL/PUCRS, uma vez que foi identificado que este faz uso de membranas dialíticas de alto fluxo, que promovem uma remoção considerável de vancomicina durante o procedimento de filtração.^{9,27,30,42,43,44,45,46,47,48}

A partir da revisão realizada na literatura, adotou-se o protocolo baseado em ajuste de dose conforme o peso do paciente, considerando dose inicial de 20mg/kg seguida de 10mg/kg a cada sessão, administrados na última hora da hemodiálise.^{9,30,56} Atualmente, estima-se que em torno de 37% das doses prescritas de vancomicina são inadequadas aos pacientes em hemodiálise, segundo revisão recentemente realizada.⁶³ Foi proposto um protocolo que fosse capaz de manejar concentrações séricas que não estivessem na faixa de 10 a 20mg/L, através da dosagem de vancocinemia dos vales dos pacientes em todas as sessões de hemodiálise.^{2,9,30,44,53,54,55,56,57,59,60,61} Desta forma, o protocolo prevê ajustes de dose conforme faixa de vancocinemia vale, observando variação interindividual dos pacientes.

O protocolo inicial previa administração de doses fixas de manutenção de 10mg/kg de vancomicina, porém foi alterado uma vez que, ao analisar resultados iniciais, foi observado que havia a possibilidade de intervir na dose administrada em situações que o nível sérico do paciente apresentava resultados subterapêuticos ou potencialmente tóxicos.

Segundo revisão realizada, dentre os fatores que influenciam na farmacocinética da vancomicina, e que devem ser considerados para otimização da dose em pacientes adultos, estão à depuração de creatinina e o peso corpóreo, enquanto que para pacientes pediátricos, a idade também é um ponto relevante para o ajuste de dose da vancomicina para atingir os níveis terapêuticos desejados e, conseqüentemente, o sucesso terapêutico.²⁶

A oscilação entre os valores dos resultados de vancocinemias dos vales de cada indivíduo e entre os pacientes, mesmo com ajuste de dose a partir do peso e faixa de vancocinemia, ficou evidenciada nos resultados do presente estudo. Apenas dois pacientes mantiveram-se com níveis de vancocinemia dentro da faixa terapêutica estabelecida de 10 a 20mg/L durante todo tratamento e 75% dos

pacientes apresentaram valores de vancocinemia considerados subterapêuticos (abaixo de 10mg/L) em algum momento do tratamento.

Uma tendência de estabilização dos níveis de vancocinemias na faixa terapêutica conforme o avanço do tratamento foi observada, porém os resultados não foram estatisticamente significativos, provavelmente devido ao número restrito dos participantes. Esse efeito pode ser identificado a partir do doseamento realizado no v3, onde o protocolo começa a demonstrar certa efetividade no ajuste de dose e, especialmente no v4, que é coletado aproximadamente uma semana após o início do tratamento com vancomicina, onde 72% das vancocinemias dos pacientes estão na faixa terapêutica. Porém, nestes pontos de vales (v4 em diante) o número de pacientes é restrito para realizar qualquer correlação estatística.

As evidências demonstram que há recomendação de avaliação de nível sérico em pacientes estáveis e instáveis. O doseamento de vancomicina deve iniciar após o *steady-state* (estado de equilíbrio) ser alcançado, o que ocorre em torno de três a cinco dias após a administração da primeira dose de vancomicina. No caso de pacientes internados em unidades de tratamento intensivo, o monitoramento deve ser realizado de acordo com a avaliação clínica, ao contrário da recomendação para pacientes estáveis hemodinamicamente, onde o controle semanal é adequado.²

Em relação aos pacientes em hemodiálise, o estado de equilíbrio pode ocorrer a partir da quinta dose de vancomicina devido à depuração de creatinina < 10mL/min.⁶² A meia vida da vancomicina é de cerca de 200 a 250 horas em pacientes em disfunção renal em estágio final, o que prediz que o estado de equilíbrio atingido pelo fármaco acontecerá mais tardiamente, nesta população.^{29,62} Desta forma é possível que a estabilização dos níveis séricos de vancomicina do paciente em terapia dialítica ocorra aproximadamente após uma semana do início do tratamento ou em torno da quarta coleta do vale, conforme demonstrado no presente estudo.

A correlação entre v1 e v2 apresentada através do coeficiente de Spearman, demonstra a relação entre os dois vales. Na prática clínica a informação que o paciente está no intervalo terapêutico e que os resultados oscilarão menos é relevante, pois talvez este indivíduo, provavelmente, será menos exposto a níveis inadequados de vancomicina durante o tratamento.

Avaliando os resultados entre v2 e v3 foi possível observar que existe uma tendência, não demonstrada de forma significativa estatisticamente, de pacientes

com valores de vancocinemia nos níveis terapêuticos em v2 manterem-se em níveis terapêuticos também em v3, que seria o mesmo comportamento encontrado entre v1 e v2. Esses resultados indicam que outros fatores, além do peso, aparentemente devem ser considerados para o ajuste de doses, visto que não apresentaram uma linearidade na dose-resposta de vancomicina.^{26,27,28,30}

Em pacientes em hemodiálise, deve-se considerar uma terceira fase na farmacocinética da vancomicina, pois a administração ocorre durante o processo dialítico, devido à comodidade dos pacientes que acabariam esperando pelo menos mais duas horas para infusão e coleta de vancocinemia e logística de atendimento dos centros de hemodiálise, que nem sempre possuem local para acolher o paciente que está recebendo o tratamento e realizar a infusão pós-diálise.⁵⁹

As variáveis interferentes nos níveis séricos de vancomicina, específicas de pacientes em hemodiálise, são o tipo de membrana, a função renal residual, o intervalo interdialítico, a forma de administração (durante ou após a diálise), o fluxo do líquido de diálise e o fluxo de sangue.³⁰

A vancomicina apresenta nível de ligação às proteínas plasmáticas de 55% em pessoas híginas chegando a um mínimo de 20% em pacientes renais crônicos.^{27,28} Este fato deve ser considerado, pois somente a fração livre do fármaco está sujeita a remoção por diálise.^{27,33,36,37,38,39,40,41} Neste caso, pode-se inferir que a vancomicina estará proporcionalmente mais exposta ao processo dialítico do que fármacos altamente ligados a proteínas plasmáticas, como teicoplanina, apesar de esta já ter relatos de perda por adsorção às membranas de diálise de polissulfona em modelos de estudo *in vitro*.^{64,65}

O presente estudo encontrou correlação entre PTS e o v1, porém não demonstrou o mesmo em relação à albumina, apesar da albumina e PTS terem apresentado correlação forte. Os resultados podem estar prejudicados nos vales subsequentes, v2 em diante, devido ao número reduzido da amostra de pacientes.

O fato de haver sido encontrada relação de vancocinemia (v1) com proteínas totais e não com albumina, confirma a evidência que indica que a albumina não é a proteína com maior afinidade para ligação à molécula de vancomicina⁶⁶. De acordo com estudo publicado, a maior afinidade da vancomicina é pela imunoglobulina A (IgA), seguida pela albumina e também está descrita a ligação com a imunoglobulina G e M (IgG e IgM), além da alfa 1 glicoproteína ácida.⁶⁶

Nesse caso, aos níveis dePTS, informação facilmente disponível, pois sua dosagem é realizada como rotina em pacientes em hemodiálise, deve ser considerada ao definir o ajuste de doses dos pacientes. No entanto, estudos adicionais, com um maior número de pacientes em hemodiálise são necessários para que definir o impacto deste parâmetro.⁶⁶

Fármacos hidrofílicos, como a vancomicina, podem sofrer alterações de concentração, dependentes do volume de distribuição corporal. Condições clínicas com acúmulo de líquidos corporais, como ascite e edema, podem alterar o volume de distribuição da droga e, neste caso, reduzir os níveis plasmáticos, tornando o antibiótico menos eficaz.⁶⁷ O volume de distribuição da vancomicina em adultos com função renal normal é em torno de 0,5-1,0L/kg, sendo em média 0,7L/kg.⁶ Condições fisiológicas também estão envolvidas e devem ser consideradas como possíveis interferentes na concentração de vancomicina: pacientes idosos têm menor proporção de água corporal e pacientes obesos podem ter volume de distribuição maior.⁶⁸

Algumas diferenças estão descritas entre pacientes pediátricos, neonatais e adultos com relação ao volume de distribuição. Importante salientar os fatores fisiológicos que condicionam a isso, pois neonatos possuem quantidade maior de fluidos extracelulares, que diminuirão após os dias de nascimento.²⁶ Pacientes idosos também apresentam alterações fisiológicas que ocasionam impacto no volume de distribuição, pois a redução de líquidos e o aumento de gordura corporal fazem com que fármacos hidrofílicos como a vancomicina tenham seu volume de distribuição reduzido.⁶⁹

Foi descrita a relação entre a idade dos pacientes em hemodiálise, a dose de vancomicina e o impacto que estas variáveis tiveram sobre os níveis séricos. O estudo retrospectivo demonstrou que pacientes idosos necessitam de doses mais altas de vancomicina para atingir os níveis terapêuticos de 10-20mg/L.⁷⁰ A idade média do presente estudo foi de 57 ± 13 anos e, considerando os dados apresentados relacionados à idade, pode-se inferir que nosso grupo de pacientes talvez se necessite de doses mais elevadas para atingir alvo terapêutico de vancomicina e que a idade seria uma variável importante a ser considerada no ajuste de dose.

Outro aspecto interessante do estudo é a forte correlação inversa entre a vancocinemia no pico e o volume de distribuição, que demonstra a característica

hidrofílica da vancomicina.⁶⁹ Conforme o cálculo realizado a partir da dose inicial e o valor da vancocinemia obtida no pico, ajustados pelo peso individualmente, quanto maior o pico, menor o valor de Vd e vice versa. Apesar de não ter sido observada a relação com a idade dos pacientes, o volume de distribuição demonstrou forte correlação inversa com o resultado do valor de pico ($r_s = - 0.990$; $P < 0.001$) e talvez, com número maior de pacientes para subdividir em categorias de idades, seria possível observar alguma correlação com os valores de níveis séricos de vancomicina.^{26,71}

Variabilidade no Vd dos pacientes de 0,3 a 3,6L/kg foi observada. A correlação inversa confirma os resultados obtidos através da fórmula utilizada para obtenção dos valores de Vd e quanto maior a vancocinemia no pico, menos distribuído ela estará.⁶⁹ Porém, volumes de distribuição extremos e que fogem da faixa normalmente esperada nos fazem acreditar que alguns pacientes possam ter algum tipo de retenção de vancomicina no interstício, visto que pacientes em hemodiálise apresentam a condição retenção de líquidos e, avaliando por esta perspectiva, este acúmulo poderia impactar nas análises de vancocinemia.^{67,69}

Outra situação importante é a remoção de vancomicina pelas membranas e a interferência nos valores de pico de vancomicina e, por consequência, no volume de distribuição, pois a administração de vancomicina durante a hemodiálise faz com que haja perda considerável da dose, o que talvez promova um pico de concentração sérica menor que o esperado e por consequência o valor do volume de distribuição seja diferenciado para estes pacientes.^{9,27,29,30,42,43,44,45,46,47,48,52}

Devido aos fatores que interferem na eliminação da vancomicina em pacientes em hemodiálise, o ajuste da dose pelo peso corporal, administração a cada sessão de diálise e monitoramento de níveis séricos de vancomicina atualmente parece ser a opção que promove maior segurança do tratamento, na tentativa de não expor os pacientes a níveis subterapêuticos ou potencialmente tóxicos do fármaco.^{26,27,28,30} Ainda faltam estudos que demonstrem e definam o melhor método a utilizar para definir as doses ideais aos pacientes em hemodiálise.

As recentes publicações demonstram que correlacionar e monitorar a vancocinemia em conjunto com as características fisiológicas dos pacientes que interferem na farmacocinética da vancomicina, diferentes membranas e outros fatores da hemodiálise que possam aumentar a diálise da vancomicina parece ser a forma mais cautelosa e adequada para que se atinja o objetivo terapêutico.^{59,62,71}

Foram encontradas outras correlações estatisticamente significativas entre dose inicial e ambas as proteínas: albumina e PTS, além do peso dos pacientes (inclusive IMC), porém um novo estudo deve ser desenhado e executado para avaliar esta hipótese. Caso confirmado estas correlações, as doses iniciais poderiam ser determinadas considerando o peso do paciente e também os níveis de albumina e PTS, visto que um paciente com baixos níveis séricos de proteínas totais poderia ter prescrita uma dose complementar de vancomicina com objetivo de atingir níveis terapêuticos.

Fato a ser citado é que a dose inicial não apresentou correlação com os valores de vancocinemas, ou seja, calculadas pelo peso seco dos pacientes, não demonstrou uma tendência, principalmente no que diz respeito ao pico de vancomicina sérica. Acreditamos que, assim como citado por outros autores, outras variáveis passíveis de interferências devem ser consideradas no momento da avaliação da dose, conduzindo ao ajuste individual. Com relação à dose inicial de vancomicina, parece que além do peso ou IMC do paciente, as proteínas plasmáticas exercem algum efeito sobre a estabilização ou disponibilidade do fármaco, como fração livre disponível para ser removida ou não durante a hemodiálise.^{26,27,30,33,36,37,38,39,40,41,59,72}

O protocolo aplicado apresenta algumas deficiências com relação à praticidade no que diz respeito a agilidade dos resultados de vancocinemas, principalmente para pacientes que frequentam o ambulatório no período noturno, visto que o Laboratório de Patologia Clínica não consegue processar as amostras em tempo hábil para realizar a intervenção proposta pelo de ajuste de dose com o resultado de vale obtido no dia da sessão, ocasionando a perda de participantes para a investigação proposta. Outro fator importante é o pequeno número de pacientes incluídos no estudo restringindo a análise dos dados, principalmente no que diz respeito às variáveis fisiológicas.

Embora o estudo não seja capaz de determinar um protocolo, é possível demonstrar a intensa variabilidade inter e intraindivíduos, além de sugerir a interferência de variáveis fisiológicas nos níveis séricos de vancomicina, como as proteínas totais e frações, o que pode ser uma hipótese que justifique a predisposição à remoção pelas membranas de diálise.^{26,27,30,33,36,37,38,39,40,41,59,72} Outro ponto importante a ser ressaltado é que para esta população, por apresentar uma meia vida prolongada para a vancomicina, deve se considerar que o estado de

equilíbrio para a vancomicina aconteça mais tardiamente e talvez doses mais altas no início do tratamento podem ser avaliadas como forma de atingir a faixa terapêutica de vancomicina, além de trabalhar na tentativa de estabilizar os valores dos vales iniciais do tratamento entre os valores de 10 a 20mg/L.⁶²

Outros estudos buscaram verificar se doses fixas a cada sessão de diálise seriam suficientes para manter os níveis séricos estáveis e na faixa terapêutica de 10 a 20mg/L, como o de Barth e Vincenzo (1996) que verificou os níveis séricos de pacientes que receberam dose inicial de vancomicina de 20mg/kg e doses de manutenção de 500mg a cada sessão de hemodiálise. Apesar de ter demonstrado ser efetivo, o protocolo propõe que as doses sejam administradas após as sessões, o que não é uma prática realizada nos centros de diálise.^{30,54}

Considerando que as membranas de polissulfona de baixo fluxo teriam uma capacidade de remoção menor, um estudo avaliou doses de 15 a 20mg/kg seguidas de 7mg/kg ou 500mg a cada sessão de diálise, comparado a pacientes que receberam doses de 1000 a 2000mg a cada dois a cinco dias, com objetivo de manter a faixa de vancocinemia entre 10 a 25mg/L. Verificaram que os pacientes do grupo com doses ajustadas a cada sessão de hemodiálise tinham mais chances de manter os níveis terapêuticos.⁹

Outra publicação trata sobre a implantação de um protocolo estabelecendo doses de 100mg seguidas de 500mg a cada sessão de hemodiálise em com membranas de alto-fluxo. Neste estudo a faixa terapêutica ideal foi considerada de 5 a 15mg/L e a média das concentrações séricas obtidas nos vales foi de 11 ± 3 mg/L, o que hoje estaria inadequado considerando a faixa de 10 a 20mg/L com ideal de 15 a 20mg/L.^{2,30,53}

Panais et al.(2010) propuseram ajustes de dose de vancomicina conforme o nível sérico, não ultrapassando a dose máxima de 1500mg em hemodiálise com membranas de baixo-fluxo. Se o paciente estivesse abaixo da faixa terapêutica de 10 a 20mg/L era previsto um aumento de 50% da dose de vancomicina, se acima de 20mg/L, redução na dose de 50%, partindo de uma dose inicial de 20mg/kg seguida de 500mg de dose de manutenção a cada sessão de diálise. A avaliação do nível sérico era realizada no terceiro e quinto dia de tratamento e os ajustes de dose seguindo os resultados das vancocinemias nestes dias. Foram determinadas 93 vancocinemias, sendo que 86 estavam dentro da faixa de 10 a 20mg/L e, se a dose de ajuste era aplicada após a terceira dose do tratamento, não implicou a

necessidade um ajuste subsequente.⁶¹ Protocolo semelhante ao proposto pelo presente estudo, porém com doseamento de vancocinemas apenas em dois momentos do tratamento e com a maior parte dos participantes utilizando membranas de baixo-fluxo.

Para hemodiálise com membranas de alto-fluxo, Taylor 2010 desenvolveu um protocolo com dose inicial de 20mg/kg seguido de doses de 1000mg a cada sessão de diálise, com 32 pacientes. Verificou que quase 40% das amostras de vancocinemia apresentaram valores superiores a 20mg/L, com uma média de $19 \pm 6,6$ mg/L.⁷² A vancocinemia era referente ao v4 e diversos participantes do estudo realizaram diálise com tempo menor que quatro horas em v4 nos fazendo crer que talvez em v3 tenha sido semelhante, o que pode diminuir a quantidade removida de vancomicina. Além disso, o estudo contou com diversos participantes com peso acima de 100kg (50-118kg) que pode contribuir com os níveis séricos de vancomicina elevados. A faixa etária foi de 21-80 anos, ou seja, contaram também com uma população mais jovem no estudo.

A partir disso, uma revisão foi publicada sobre o uso de vancomicina em pacientes em hemodiálise e citam importantes variáveis que podem ser significativas no que diz respeito a estabelecer um protocolo para esta população. Dentre os fatores interferentes, o peso, função renal residual, tipo de membrana utilizada durante a hemodiálise, intervalo interdialítico, forma de administração da vancomicina, proteínas plasmáticas, entre outros, devem ser considerados.³⁰

A Simulação de Monte Carlo foi aplicada para desenvolver um novo protocolo e estabeleceu doses de manutenção de acordo com a faixa de peso do paciente. Se o paciente apresentasse peso <70kg foi aplicada dose inicial de 1000mg seguida de doses de manutenção de 500mg, entre 70-100kg dose inicial de vancomicina de 1250mg seguida de 750mg e peso superior a 100kg as doses passam a ser de 1500mg com manutenção de 100mg a cada sessão de diálise.⁶² Semelhante ao nosso estudo no que se propõe a ajustes de dose, porém conforme o peso do paciente, sem considerar a concentração sérica de vancomicina, utilizada apenas como monitoramento do tratamento. Porém, realizaram o monitoramento dos níveis séricos de vancomicina apenas em v2 e v4, sendo que em v2 a média de vancocinemia foi de 13.5 ± 3.4 mg/L e em v4 17.3 ± 4.0 mg/L. Isso demonstra a tendência de estabilização em nível terapêutico de vancomicina com o avançar do

tratamento, principalmente se considerar a faixa de 15 a 20mg/L de vancomicina sérica como alvo terapêutico.⁶²

A dose de 15 a 20mg/kg parece ser a mais adequada para manter os níveis séricos de vancomicina entre 15 a 20mg/L nos oitenta e quatro pacientes avaliados pelo estudo de El Nekidye colaboradores (2012). Foram avaliadas três diferentes faixas de doses administradas: <15mg/kg, entre 15 a 20mg/kg e > 20mg/kg e verificaram que pacientes que realizaram a dose intermediária de 15-20mg/kg foram os que tiveram maior propensão a manter a faixa terapêutica no primeiro vale (n =24).⁷¹

7 CONCLUSÃO

O presente estudo demonstra a importância em avaliar e controlar tratamentos com vancomicina, para pacientes em hemodiálise, pelo potencial risco de não atingir os níveis séricos recomendados. O estudo sugeriu algumas hipóteses, como a possibilidade de outras variáveis poderem interferir nos níveis séricos de vancomicina. A partir deste protocolo, foi possível observar a dificuldade em manter pacientes dentro da faixa terapêutica de vancomicina. Serão avaliadas as possibilidades para modificação do mesmo, como utilizar o fármaco após o término da sessão de hemodiálise e a busca de uma fórmula matemática que determine uma constante a partir de correlações encontradas, onde possamos ajustar doses para pacientes em hemodiálise individualmente, considerando as principais variáveis potencialmente interferentes no tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sweetman SC. Martindale: the complete drug reference. London: Pharmaceutical Press; 2006.
2. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009 Jan;66(1):82-98.
3. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, Buxton ILO, et al. Goodman e Gilman as bases farmacológicas da terapêutica. New York: McGrawHill; 2008.
4. Blaser J, Cerny A, Fux C, Cottagnoung P, Krause M, Imhof A. Vancomycin. In: Meyler's Side Effects of Drugs. The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. Aronson JK, editor. United Kingdom: Oxford, 2006. p. 3953-3606.
5. Levine DP. Vancomycin: A History. *Clin Infect Dis.* 2006 Jan;42Suppl 1:5-12.
6. Bauer L.A. Applied Clinical Pharmacokinetics. United States of America: McGrawHill; 2008. p. 207-298.
7. Sakoulas G, Eliopoulos GM, Moellering Jr RC, et al. Staphylococcus aureus accessory gene regulator (agr) group II: Is there a relationship to the development of intermediate-level glycopeptideresistance? *J Infect Dis.* 2003 Mar;187(6):929-38.
8. Sakoulas G, Gold HS, Cohen RA, Venkataraman L, Moellering RC, Eliopoulos GM. Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in a patient with recurrent bacteremia. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Apr;57(4):699-704.
9. Stamatakis MK, Schreiber JM, Slain D, Gunel E. Vancomycin administration during dialysis with low-flux polysulfone membranes - traditional versus a supplemental dosage regimen. *Am J Health Syst Pharm.* 2003 Aug;60(15):1564-8.
10. Van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in Staphylococcus aureus infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2012 Mar;54(6):755-71.
11. Soriano A, Marco F, Martínez JA, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2008 Jan;46(2):193-200.
12. Takesue Y, Nakajima K, Takahashi Y, et al. Clinical characteristics of vancomycin minimum inhibitory concentration of 2 µg/mL methicillin-resistant Staphylococcus

- aureus strains isolated from patients with bacteremia. *J Infect Chemother.* 2011 Feb;17(1):52-7.
13. Howden BP, Ward PB, Charles PG, et al. Treatment outcomes for serious Infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis.* 2004 Feb;38(4):521-8.
 14. Ippolito G, Leone S, Lauria F. N, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the superbug. *Int J Infect Dis.* 2010 Oct;14 Suppl 4:S7-11.
 15. Chen LF. The changing epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: 50 years of a superbug. *Am J Infect Control.* 2013 May;41(5):448-51.
 16. Mavros MN, Tansarli GS, Vardakas KZ, et al. Impact of vancomycin minimum inhibitory concentration on clinical outcomes of patients with vancomycin-susceptible *Staphylococcus aureus* infections: a meta-analysis and meta-regression. *Int J Antimicrob Agents.* 2012 Dec;40(6):496-509.
 17. Van Hal JS, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintains troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Feb;57(2):734-44.
 18. Forouzesh A, Moise PA., Sakoulas G. Vancomycin Ototoxicity: a Reevaluation in an Era of Increasing Doses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Feb;53(2):483-6.
 19. Vella-Brincat JW, Begg EJ, Robertshawe BJ, Lynn AM, Borrie TL, Darlow BA. Are gentamicin and/or vancomycin associated with ototoxicity in the neonate? A retrospective audit. *Neonatology.* 2011 Apr;100(2):186-93.
 20. Tokgoz B, Somdas MA, Ucar C, et al. Correlation between hearing loss and peritonitis frequency and administration of ototoxic intraperitoneal antibiotics in patients with CAPD. *Ren Fail.* 2010 Jan;32(2):179-84.
 21. Tokgoz B, Ucar C, Kocyigit I, et al. Protective effect of N-acetylcysteine from drug-induced ototoxicity in uraemic patients with CAPD peritonitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Dec;26(12):4073-8.
 22. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Sept;68(9):1243-55.
 23. Wooten JM. Adverse Drug Reactions: Part I. *South Med J.* 2010 Oct;103(10):1025-8.
 24. Sahai J, Healy DP, Garris R, Berry A, Polk RE. Influence of antihistamine pretreatment on vancomycin-induced red-man syndrome. *J Infect Dis.* 1989 Nov;160(5):876-81.

25. Polk RE, Healy DP, Schwartz LB, Rock DT, Garson ML, Roller K. Vancomycin and the red-man syndrome: pharmacodynamics of histamine release. *J Infect Dis.* 1988 Mar;157(3):502-7.
26. Marsot A, Boulamery A, Bruguerolle B, Simon N. Vancomycin A review of population pharmacokinetic analyses. *ClinPharmacokinet.* 2012 Jan;51(1):1-13.
27. Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *ClinPharmacokinet.* 2007 Dec;46(12):997-1038.
28. Eyler RF, Mueller BA. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010 Sep;17(5):392-403.
29. Böhler J, Reetze-Bonorden P, Keller E, Kramer A, Schollmeyer PJ. Rebound of plasma vancomycin levels after haemodialysis with highly permeable membranes. *Eur J ClinPharmacol.* 1992 Dec;42(6):635-9.
30. Vandecasteele SJ, De Vriese AS. Vancomycin dosing in patients on intermittent hemodialysis. *Semin Dial.* 2011 Jan./Feb;24(1):50-5.
31. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *ClinPharmacokinet.* 2004 Nov;43(13):925-42.
32. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2006 Jan;42 (Suppl 1):S35-9.
33. Shiraishi Y, M Okajima, Sai Y, Miyamoto K, H Inaba. Elimination of teicoplanin by adsorption to the filter membrane during haemodiafiltration: screening experiments for linezolid, teicoplanin and vancomycin followed by in vitro haemodiafiltration models for teicoplanin. *Anaesth Intensive Care.* 2012 May;40(3):442-9.
34. Follin SL, Muller BA, Scott MK, Carfagna MA, Kraus MA. Falsely elevated serum vancomycin concentrations in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1996 Jan;27(1):67-74.
35. Pallotta KE, Manley HJ. Vancomycin use in patients requiring hemodialysis: a literature review. *Semin Dial.* 2008 Jan/Feb;21(1):63-70.
36. Bailey EM, Rybak MJ, Kaatz GW. Comparative effect of protein binding on the killing activities of teicoplanin and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991 Jun;35(6):1089-92.
37. Zeitlinger MA, Derendorf H, Mouton JW, et al. Protein binding: do we ever learn? *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Jul;55(7):3067-74.

38. Craig WA, Kunin CM. Significance of serum protein and tissue binding of antimicrobial agents. *Annu. Rev. Med.* 1976 Feb;27:287-300.
39. Merrikin DJ, Briant J, Rolinson GN. Effect of protein binding on antibiotic activity in vivo. *J. Antimicrob. Chemother.* 1983 Mar;11(3):233-38.
40. Rolinson GN, Sutherland R. The binding of antibiotics to serum proteins. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 1965 Dec;25(3):638-50.
41. Butterfield JM, Patel N, Pai MP, Rosano TG, Drusano GL, Lodise TP. Refining Vancomycin Protein Binding Estimates: Identification of Clinical Factors That Influence Protein Binding. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011 Sep;55(9):4277-82.
42. Launay-Vacher V, Izzedine H, Mercadal L, Deray G: Clinical review: Use of vancomycin in haemodialysis patients. *Crit Care.* 2002 Aug;6(4):313-6.
43. Meyer CC, Calis KA. New hemodialysis membranes and vancomycin clearance. *Am J Health Syst Pharm.* 1995 Dec;52(24):2794-6.
44. Baughman VL, Golembiewski J, Gonzales JP, Alvarez W. *Anesthesiology and Critical Care Drug Handbook.* Hudson: Lexi-Comp; 2011-2012.
45. Desoi CA, Sahm DF, Umans JG. Vancomycin elimination during high-flux hemodialysis: kinetic model and comparison of four membranes. *Am J Kidney Dis.* 1992 Oct;20(4):354-60.
46. Foote EF, Dreitlein WB, Steward CA, Kapoian T, Walker JA, Sherman RA. Pharmacokinetics of vancomycin when administered during high flux hemodialysis. *Clin Nephrol.* 1998 Jul;50(1):51-5.
47. Mason NA, Neudeck BL, Welage LS, Patel JA, Swartz RD. Comparison of 3 vancomycin dosage regimens during hemodialysis with cellulose triacetate dialyzers: post-dialysis versus intradialytic administration. *Clin Nephrol.* 2003 Aug;60(2):96-104.
48. Petejova N, Martinek A, Zahalkova J, et al. Vancomycin removal during low-flux and high-flux extended daily hemodialysis in critically ill septic patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2012 Dec;156(4):342-7.
49. Moellering RC. Pharmacokinetics of vancomycin. *J Antimicrob Chemother.* 1984 Dec;14 Suppl D:43-52.
50. Tan CC, Lee HS, Ti TY, Lee EJC. Pharmacokinetics of intravenous vancomycin in patients with end-stage renal failure. *Ther Drug Monit.* 1990 Jan;12(1):29-34.
51. St Peter WL, Redic-Kill KA, Haistenson CE. Clinical pharmacokinetics of antibiotics in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacokinet.* 1992 Mar; 22(3):169-210.

52. Stryewski ME, Szczech, LA. Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan;20(1):90-6.
53. Ariano RE, Fine A, Sitar D, Rexrode S, Zelenitsky SA. Adequacy of a vancomycin dosing regimen in patients receiving high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2005 Oct;46(4):681-7.
54. Barth RH, Vincenzo N. Use of vancomycin in high-flux hemodialysis: Experience with 130 courses of therapy. *Kidney Int*. 1996 Sep;50(3):929-36.
55. Zoer J, Meer RS, Dorp WT. Dosage recommendation of vancomycin During haemodialysis with highly permeable membranes. *Pharm World Sci*. 1997 Aug;19(4):191-6.
56. Marengo LL, Toledo MI, Oliveira SJ, et al. Vancomycin: the need to suit serum concentrations in hemodialysis patients. *Braz J Infect Dis*. 2010 Mar/Apr;14(2):203-8.
57. Hiayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med*. 2006 Oct;166(19):2138-44.
58. Wilson FP, Berns JS. Vancomycin levels are frequently subtherapeutic during continuous venovenous hemodialysis (CVVHD). *Clin Nephrol*. 2012 Apr;77(4):329-31.
59. Vandecasteele SJ, De Bacquer D, De Vriese AS. Implementation of a dose calculator for vancomycin to achieve target trough levels of 15–20 µg/mL in persons undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis*. 2011 Jul;53(2):124-9.
60. Pai AM, Pai MP. Vancomycin dosing in high flux hemodialysis: A limited-sampling algorithm. *Am J Health Syst Pharm*. 2004 Sept;61(17):1812-5.
61. Panais R, Hirsch DJ, Dipchand C. et.al. A protocolized approach to vancomycin dosing in conventional hemodialysis. *J Nephrol*. 2010 Sept/Oct;23(5):569-74.
62. Zelenitsky SA, Ariano RE, McCrae ML, Vercaigne LM. Initial Vancomycin Dosing Protocol to Achieve Therapeutic Serum Concentrations in Patients Undergoing Hemodialysis. *Clin Infect Dis*. 2012;55(4):527-33.
63. D'Agata EM. Antimicrobial use and stewardship programs among dialysis centers. *Semin Dial*. 2013 Jul/Ago;26(4):457-64.
64. Beer J, Wagner CC, Zeitlinger M. Protein binding of antimicrobials: methods for quantification and for investigation of its impact on bacterial killing. *AAPS J*. 2009 Mar;11(1):1-12.

65. Dykhuizen RS, Harvey G, Stephenson N, Nathwani D, Gould IM. Protein binding and serum bactericidal activities of vancomycin and teicoplanin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995 Aug;39(8):1842-7.
66. Sun H, Maderazo EG, Krusell AR. Serum protein-binding characteristics of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 May;37(5):1132-6.
67. Hassan Y, Al-Ramahil RJ, Abd Aziz N, Ghazali R. Drug use and dosing in chronic kidney disease. *Ann Acad Med Singapore.* 2009 Dec;38(12):1095-103.
68. Duchame MP, Slaughter RL, Edwards DJ. Vancomycin pharmacokinetics in a patient population: effect of age, gender, and body weight. *Ther Drug Monit.* 1994 Oct;16(5):513-8.
69. Matthijs de Hoog M, Mouton JW, van den Anker JN. Vancomycin Pharmacokinetics and Administration Regimens in Neonates. *ClinPharmacokinet.* 2004 Jun;43(7):417-40.
70. Brown M, Polisetty R, Gracely EJ, Cuhaci B, Schlecht HP. Weight-Based Loading of Vancomycin in Patients on Hemodialysis. *ClinInfect Dis.* 2011 Jul;53(2):164-6.
71. El Nekidy WS, El-Masri MM, Umstead GS, Dehoorne-Smith M. Factors influencing vancomycin loading dose for hospitalized hemodialysis patients: prospective observational cohort study. *Can J Hosp Pharm.* 2012 Nov;65(6):436-42.
72. Taylor ME, Allon M. Practical vancomycin dosing in hemodialysis patients in the era of emerging vancomycin resistance: a single center experience. *Am J Kidney Dis.* 2010 Jun;55(6):1163-5.

ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF. CEP-1695/11

Porto Alegre, 07 de novembro de 2011.

Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 11/05608 intitulado **"Implantação e avaliação de protocolo para administração de vancomicina em pacientes em hemodiálise"**

Sallentamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

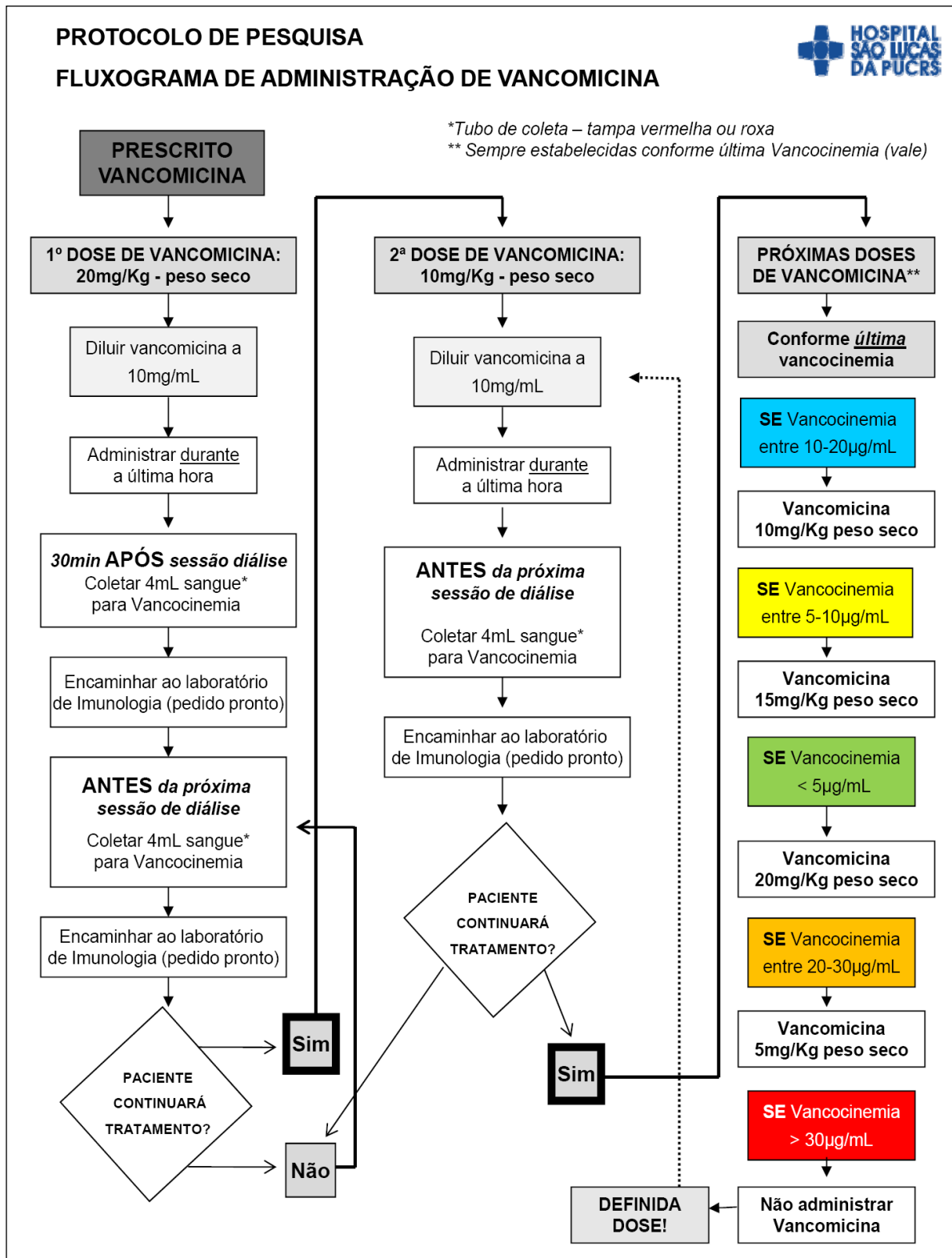
Atenciosamente,

Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilmo Sr.
Prof. Domingos d' Avila
HSL
Nesta Universidade

PUCRS | **Campus Central**
Av. Ipiranga, 6690 - 3º andar - CEP: 90610-000
Sala 314 - Fone Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep

ANEXO B - Fluxograma de administração do protocolo de vancomicina



ANEXO C – Manuscritosubmetidona Therapeutic Apheresis and Dialysis

**HEMODIALYSIS PATIENTS: A BODY WEIGHT AND SERUM LEVEL-BASED
VANCOMYCIN ADMINISTRATION PROTOCOL.**

Catherine Stragliotto Isoppo^{1,2}, Flávia Valladão Thiesen², Domingos Otavio d'Avila¹.

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde (Nefrologia). Faculdade de Medicina/IPB/HSL and² Faculdade de Farmácia. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Porto Alegre, Brazil.

Short title: Vancomycin in hemodialysis patients

Correspondence:

Catherine S. Isoppo

Av. Ipiranga, 6690

Porto Alegre – RS

Brazil – 90610-000

Phone: [55] (51) 3336-7700

E-mail: catyisoppo@yahoo.com.br

ABSTRACT

Background: Keeping therapeutic Vancomycin serum levels in end-stage renal disease patients on hemodialysis is a critical problem. The current study aims to test a Vancomycin protocol based on the initial hemodialysis patients' weight, peak and trough drug serum levels.

Patients and Methods: Sixteen patients undergoing hemodialysis received a uniform Vancomycin administration schedule: 20 mg/kg body weight initial dose infused during the last dialysis hour; blood sample collection 30 minutes post-dialysis and, subsequently, before every dialysis session. Additionally, a fixed schedule to adjust every new dose was used: 20, 15, 10, 5 or zero mg/kg body weight/per dose at each dialysis session, for Vancomycin trough levels <5.0, 5.0-10.0, 10.0-20.0, 20.0-30.0 or >30.0 mg/L, respectively.

Anthropometric, clinical and laboratory variables were collected. Descriptive statistics was used and Spearman correlation coefficient was employed to verify associations.

Results: No significant correlation between Vancomycin peak serum level and trough levels and the initial dose, nor any trough level and the following doses were uncovered. However, serum total protein large and positively correlated with the initial Vancomycin dose and the first trough serum level ($r_s = 0.608$, $P = 0.016$ and $r_s = 0.641$; $P = 0.010$, respectively). A large correlation between the first and second trough levels was also found ($r_s = 0.608$; $P = 0.021$).

Conclusions: The Vancomycin administration protocol as applied was ineffective in reaching and maintaining therapeutic peak and trough levels. It is possible that a significant loss of Vancomycin free-fraction by dialysis accounts for such a finding.

Key Words: End-stage kidney disease, hemodialysis, pharmacokinetics, Vancomycin.

INTRODUCTION

Vancomycin is an antibiotic with activity against most gram-positive bacteria, being an alternative therapy for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)^{1,2}. The recommended Vancomycin through serum level is 10-20mg/L - and 15-20mg/L for complicated infections caused by MRSA, especially hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia¹. Higher chances of treatment failure may be expected when strains with Minimal Inhibitory Concentration (MIC) $\geq 2\mu\text{g/mL}$ and activity of Vancomycin predicted by area under the concentration curve/MIC (AUC/MIC) <400 are observed^{1,2,3,4}. Vancomycin serum levels in end-stage renal disease (ESRD) patients on hemodialysis (HD) may be affected by several variables, such as body weight, residual kidney function, timing of drug administration, serum protein levels, dialysis interval and dialysis membrane, among others^{3,5}.

Unchanged Vancomycin is almost completely excreted by glomerular filtration into the urine¹; its half-life in normal individuals is 3-9 hours, however in chronic renal end state disease half-life range is about 200-250 hours^{1,6}. Protein binding in patients with normal glomerular filtration rate is approximately 50%, in contrast to approximately 20% observed in ESRD patients. A post-dialysis rebound effect has been previously reported: Vancomycin serum levels being 16% higher after a five-hour hemodialysis⁶. Vancomycin volume of distribution (Vd) varies between 0.5-1.0L/kg body weight¹. Vancomycin clearance may vary depending upon the membrane permeability: high permeability dialysis membranes remove almost 50% of a Vancomycin dose in the course of a regular HD session^{3,5,7,8,9,10,11}. To minimize such effects, Vancomycin administration protocols in HD patients have been applied, yet with insufficient evidence to guarantee its efficacy and safety. A body weight-based initial dose estimated by the patient's dry weight has been used. Furthermore, protocols using fixed Vancomycin doses have failed to achieve the recommended serum

levels^{3,12,13,14}. Weight-based algorithms using an initial dose of 20mg/kg body weight and maintenance doses of 10mg/kg body weight seem to be effective, even though therapeutic serum levels are often not reached, probably depending on other individual variables^{11,15,16,17}.

The aim of the present study was to test a Vancomycin administration protocol based on the patients' weight and trough serum levels.

PATIENTS AND METHODS

A 16-patient ESRD adult cohort study enrolled between February and June, 2012 selected to receive Vancomycin therapy for diverse conditions. Patients with recent treatment with Vancomycin were not included. The protocol was presented and approved by the Ethics Committee of the Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (research protocol 1695/11).

Vancomycin Hydrochloride (Teuto/Pfizer Lab., Anapolis, Goias, Brazil) was intravenously infused during the last hour of a hemodialysis session (10mg/mL in saline, final concentration)³. High-flux dialyzers were always used (HDF100S or HF80S, Fresenius Medical Care, Ogden, UT, USA). Blood samples were collected 30 minutes post-HD, after the first Vancomycin infusion (peak) and 30 minutes before every subsequent HD session (v1; v2; v3; v4;...: v9). Vancomycin serum level was measured by turbidimetry (VITROS Fusion 5.1 FS,[®] Chemistry Systems, Johnson & Johnson, Buckinghamshire, United Kingdom). A target level between 10-20 mg/L was aimed at. After the first 10 mg/kg body weight Vancomycin dose, adjustments based on pre-HD serum levels were made: if pre-HD Vancomycin level <5mg/L, 20 mg/kg body weight dose was provided; between 5-10mg/L, 15 mg/kg; between 10-20mg/L, 10 mg/kg; between 20-30mg/L, 5 mg/kg and if >30mg/L, no infusion. Patients' age, sex, weight, HD venous access, dialyzer membrane, total serum protein (TSP), serum albumin, Vancomycin Vd and body mass index (BMI) were computed. Vd was calculated by the following mathematical equation: *Volume of distribution (Vd) = (Initial Dose/Peak level)/Weight*. Continuous variables are presented as mean and standard deviation (SD), or median and range. Categorical variables are presented as frequency or percentage. Spearman correlation coefficient was used to evaluate associations. Significance was set as $P \leq 0.05$. In all statistical calculations a SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 20.0 for Windows, Chicago, IL, USA) statistical package was employed.

RESULTS

Patients' treatment median time was 9.0 (3-21) days, with at least one dose-adjustment in 13 (81%) patients (from the second trough level onward), according to the protocol.

Females comprized a majority (56%) of patients; the cohort mean age was 57 ± 13 years. BMI was 25-30 kg/m² in 31% of patients, while in 25% it was >30 kg/m². An arterio-venous fistula was the vascula access in nine patients (56%). Blood flow was maintained at 300 mL/min in a typical 4-hour HD session. Figure 1 depicts pre-HD levels at each treatment interval evaluated for every patient and Table 1 shows Vancomycin serum levels categorized according to five ranges.

Serum Vancomycin levels achieved the aimed therapeutic range in 25 (43%) samples; 22 (38%) reached 5-10 mg/L; 8 (14%) were <5 mg/L and 3 (5%) gotto 20-30mg/L. Only five (31%) patients attained therapeutic range in the first pre-HD concentration (v1) and all of them maintained adequate levels, at least to the second pre-HD (v2) determination. One patient persistently maintained serum levels above therapeutic range. Ten (63%) participants did not reach therapeutic levels at v1. There was a significant positive correlation between v1 and v2 levels ($r_s = 0.608$, $P = 0.02$). From v2 onwards, no statistically significant correlation between samples was demonstrated. Yet, five of the six patients on therapeutic range at v2 were also at v3. No association between initial dose, maintenance dose and pre-HD levels could be demonstrated. A nearly perfect inverse correlation between Vd and Vancomycin peak level ($r_s = -0.994$; $P < 0.001$) was verified, yet no correlation between Vd and initial dose could be demonstrated. A significant positive correlations between v1 and TSP ($r_s = 0.641$; $P = 0.01$) was also verified, as well as between initial dose and TSP, and initial dose and serum albumin ($r_s = 0.608$, $P = 0.02$; $r_s = 0.572$; $P = 0.02$, respectively).

DISCUSSION

Only a third of enrolled patients submitted to the protocol reached the aimed Vancomycin therapeutic level at v1, yet most of such patients maintained therapeutic levels afterwards. A large association between the initial dose and TSP and serum albumin, as well as between v1 serum level and TSP was demonstrated. Also, Vd and peak Vancomycin correlated. The association with TSP and v1 may suggest that patients with normal TSP keep serum Vancomycin therapeutic levels more easily than the others. That is a relevant factor as protein binding may significantly affect the amount of Vancomycin free-fraction available to loss by dialysis. High-flux membranes remove about 36% to 46% of a Vancomycin dose^{3, 11}. Several algorithms and protocols have been applied for hemodialysis patients in order to minimize the risk of treatment failure or side effects, using weight-based amounts of Vancomycin, infused during the final hour of a HD session^{5, 11, 12, 15, 17, 18, 19, 20}. In the current cohort study, the initial dose kept no relationship with the attained Vancomycin peak or subsequent trough (pre-HD) levels, suggesting that dry weight-based dose adjustments are not the appropriate way to calculate the optimal dose. Apparently, administration of Vancomycin during the HD session may lead to significant drug loss by dialyzer membrane clearance. Using Vancomycin in a post-HD session might be a better alternative way of attaining adequate serum levels³. A recent review showed that in 37% of instances Vancomycin serum level in HD patients is out of the therapeutic range²¹. Besides a weight-based drug-administration choice, other variables should be considered in Vancomycin dose adjustment schedules, such as age, TSP and Vd. Another previous study suggested correlation of age and serum Vancomycin levels - adults > 65 years of age require larger doses of Vancomycin to reach therapeutic serum levels²². The current study did not find such association, yet Vd correlated with peak level. Age of participants in the current cohort was considerably high, thus partially explaining the lower serum levels observed in a fraction of it. Dose adjustment

by serum concentration was proposed earlier: a supplemental Vancomycin dose being provided to patients not achieving the target level (between 10-20mg/L) on days 3 and day 5. Yet the authors did not monitor trough levels at other times, besides using low-flux membranes in most patients participating in the study¹⁸. In another protocol, using 20mg/kg body weight initial dose and maintenance doses of 1,000 mg at each HD session, toxic levels (19 ± 6.6 mg/L) were achieved and almost 40% of patients presented with serum levels >20 mg/L. Furthermore, serum Vancomycin trough (pre-HD) levels were measured only on v3 and v4²⁰. A recent study applied Monte Carlo simulation for a new protocol, using patient weight-based dosing adjustment¹⁷. In a prospective validation, v1 was 13.5 ± 3.4 mg/L and the mean trough levels was 17.3 ± 4.0 mg/L. An increase on serum concentrations was observed, possibly related to the drug extended half-life and steady state in ESRD¹⁷. Apparently, Vancomycin body weight-based dosing and drug level monitoring is the best way to conduct dose adjustments. However, keeping stable therapeutic drug levels after v1 may be a difficult achievement²³.

The current study has several limitations. Firstly, a limited number of patients were enrolled, due to the characteristics of the dialysis unit. Secondly, it was not possible to compare infusion during HD with infusion post-HD.

CONCLUSIONS

Vancomycin administration, and dose adjustments, based on patients' dry body weight and trough (pre-HD) Vancomycin serum levels was ineffective in reaching and adequately maintaining therapeutic serum levels. Possibly, significant losses of Vancomycin free-fraction by dialysis account for such findings. New studies are warranted in order to standardize the use of Vancomycin in patients undergoing HD.

REFERENCES

1. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:82-98.
2. Levine DP. Vancomycin: A history. *Clin Infect Dis* 2006;42 (Suppl. 1):S5-12.
3. Vandecasteele SJ, De Vriese AS. Vancomycin dosing in patients on intermittent hemodialysis. *Semin Dial* 2011;24:50-55.
4. van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012;54:755-771.
5. Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:997-1038.
6. Böhler J, Reetze-Bonorden P, Keller E, Kramer A, Schollmeyer PJ. Rebound of plasma vancomycin levels after haemodialysis with highly permeable membranes. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:635-639.
7. Meyer CC, Calis KA. New hemodialysis membranes and vancomycin clearance. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52:2794-2796.
8. Desoi CA, Sahm DF, Umans JG. Vancomycin elimination during high-flux hemodialysis: kinetic model and comparison of four membranes. *Am J Kidney Dis* 1992;20:354-360.

9. Foote EF, Dreitlein WB, Steward CA, Kapoian T, Walker JA, Sherman RA. Pharmacokinetics of vancomycin when administered during high flux hemodialysis. *ClinNephrol* 1998;50:51–55.
10. Mason NA, Neudeck BL, Welage LS, Patel JA, Swartz RD. Comparison of 3 vancomycin dosage regimens during hemodialysis with cellulose triacetate dialyzers: post-dialysis versus intradialytic administration. *ClinNephrol* 2003;60:96–104.
11. Stamatakis MK, Schreiber JM, Slain D, Gunel E. Vancomycin administration during dialysis with low-flux polysulfone membranes - traditional versus a supplemental dosage regimen. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60:1564-1568.
12. Ariano RE, Fine A, Sitar D, Rexrode S, Zelenitsky SA. Adequacy of a vancomycin dosing regimen in patients receiving high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46:681-687.
13. Barth RH, Vincenzo N. Use of vancomycin in high-flux hemodialysis: Experience with 130 courses of therapy. *Kidney Int* 1996;50:929-936.
14. Zoer J, Meer RS, Dorp WT. Dosage recommendation of vancomycin during haemodialysis with highly permeable membranes. *Pharm World Sci*1997;19:191-196.
15. Vandecasteele SJ, De Bacquer D, De Vriese AS. Implementation of a dose calculator for vancomycin to achieve target trough levels of 15–20 µg/mL in persons undergoing hemodialysis. *ClinInfectDis* 2011;53:124-129.
16. Marengo LL, Toledo MI, Oliveira SJ, Nakagawa C, Croco EL, Barberato-Filho S, Peçanha MP, Silva DF, Toledo MI. Vancomycin: the need to suit serum concentrations in hemodialysis patients. *Braz J Infect Dis* 2010;14:203-208.
17. Zelenitsky SA, Ariano RE, McCrae ML, Vercaigne LM. Initial vancomycin dosing protocol to achieve therapeutic serum concentrations in patients undergoing hemodialysis. *ClinInfect Dis* 2012;55: 527-533.

18. Panais R, Hirsch DJ, Dipchand C, Storsley L, Finkle SN. A protocolized approach to vancomycin dosing in conventional hemodialysis. *J Nephrol* 2010;23:569-574.
19. Pai AM, Pai MP. Vancomycin dosing in high flux hemodialysis: A limited-sampling algorithm. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:1812-1815.
20. Taylor ME, Allon M. Practical vancomycin dosing in hemodialysis patients in the era of emerging vancomycin resistance: a single center experience. *Am J Kidney Dis* 2010;55:1163-1165.
21. D'Agata EM. Antimicrobial use and stewardship programs among dialysis centers. *Semin Dial* 2013;26:457-464.
22. Brown M, Polisetty R, Gracely EJ, Cuhaci B, Schlecht HP. Weight-based loading of vancomycin in patients on hemodialysis. *Clin Infect Dis* 2011;53:164-166.
23. Fissel WH. Antimicrobial dosing in acute renal replacement. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20:85-93.

FIGURE LEGENDS

Figure 1 - Serum Vancomycin levels throughout treatment with peak and trough (pre-HD) levels (n=16).

TABLES

Table 1 – Percentage of patients at each trough level interval.

Timing	<5mg/L	5-10mg/L	10-20mg/L	20-30mg/L	>30mg/mL
v1 (n=16)	25%	38%	31%	6%	
v2 (n=15)	14%	43%	43%		
v3 (n=13)	15%	31%	54%		
v4 (n=7)		14%	72%	14%	
v5 (n=4)		25%	50%	25%	
v6 (n=1)		100%			
v7 (n=1)		100%			
v8 (n=1)		100%			
v9 (n=1)		100%			

v1: first pre-hemodialysis level determination; v2: second pre-hemodialysis level determination; v3: third pre-hemodialysis level determination; v4: fourth pre-hemodialysis level determination;...: v9: ninth pre-hemodialysis level determination.

FIGURES

Figure 1

