

María Luz Campassi<sup>1</sup>, María Cecilia Gonzalez<sup>1</sup>,  
 Fabio Daniel Masevicius<sup>1</sup>, Alejandro Riso Vazquez<sup>1</sup>,  
 Miriam Moseinco<sup>1</sup>, Noelia Cintia Navarro<sup>1</sup>, Luciana  
 Previgliano<sup>1</sup>, Nahuel Paolo Rubatto<sup>1</sup>, Martín Hernán  
 Benites<sup>1</sup>, Elisa Estenssoro<sup>2</sup>, Arnaldo Dubin<sup>1,3</sup>

1. Serviço de Terapia Intensiva, Sanatorio Otamendi y Mirolí - Buenos Aires, Argentina.
2. Serviço de Terapia Intensiva, Hospital General de Agudos "General San Martín" - La Plata, Argentina.
3. Disciplina de Farmacologia Aplicada, Faculdade de Ciências Médicas, Universidad Nacional de La Plata - La Plata, Argentina.

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 31 de dezembro de 2013

Aceito em 25 de fevereiro de 2014

**Autor correspondente:**

Arnaldo Dubin  
 Azcuénaga 870, Buenos Aires C1115AAB  
 Argentina  
 E-mail: arnaldodubin@gmail.com

DOI: 10.5935/0103-507X.20140003

## Incremento da depuração renal em pacientes gravemente enfermos: incidência, fatores associados e efeitos no tratamento com vancomicina

*Augmented renal clearance in critically ill patients: incidence, associated factors and effects on vancomycin treatment*

### RESUMO

**Objetivo:** Foi descrito um incremento da depuração renal em alguns grupos de pacientes gravemente enfermos, o qual pode induzir à eliminação de concentrações de fármacos por filtração glomerular aquém do ideal, principalmente no caso de antibióticos. Sua ocorrência e os fatores determinantes têm sido pouco estudados. Nossos objetivos foram determinar a incidência e os fatores associados ao incremento da depuração renal, bem como seus efeitos nas concentrações e na posologia de vancomicina em uma série de pacientes em unidade de terapia intensiva.

**Métodos:** Estudamos, de forma prospectiva, 363 pacientes admitidos durante 1 ano em uma unidade de terapia intensiva clínico-cirúrgica. Foram excluídos pacientes que tivessem nível de creatinina sérica >1,3mg/dL. A depuração de creatinina foi calculada a partir da coleta de urina de 24 horas. Os pacientes foram agrupados segundo a presença de incremento da depuração renal (depuração de creatinina >120mL/min/1,73m<sup>2</sup>), e os possíveis fatores de risco foram analisados por meio de análise bivariada e logística. Em pacientes tratados com vancomicina, foram registradas a posologia e as concentrações plasmáticas.

**Resultados:** O incremento da depuração renal esteve presente em 103 pacientes (28%), os quais eram mais jovens (48±15 versus 65±17 anos; p<0,0001), tinham mais frequentemente admissões obstétricas (16 versus 7%; p=0,0006) e por trauma (10 versus 3%; p=0,016), e menos comorbidades. Os únicos determinantes independentes para o desenvolvimento de incremento da depuração renal foram idade (OR=0,95; IC95%=0,93-0,96; p<0,0001); e ausência de diabetes (OR 0,34; IC95% 0,12-0,92; p=0,03). Doze dos 46 pacientes que receberam vancomicina tinham incremento da depuração renal e, apesar das doses elevadas, tinham concentrações plasmáticas de vancomicina mais baixas.

**Conclusões:** Nessa coorte de pacientes gravemente enfermos, foi frequente o achado de incremento da depuração renal. Idade e ausência de diabetes foram os únicos determinantes independentes. Assim, pacientes jovens e previamente saudáveis podem necessitar de doses mais elevadas de vancomicina.

**Descritores:** Creatinina; Vancomicina/uso terapêutico; Vancomicina/farmacocinética; Taxa de depuração metabólica; Sepsis/quimioterapia

### INTRODUÇÃO

Pacientes gravemente enfermos desenvolvem, com frequência, um padrão cardiovascular hiperdinâmico, como consequência da resposta inflamatória sistêmica. O elevado débito cardíaco pode se associar com aumento da perfusão para diferentes órgãos, inclusive os rins. Assim, podem ocorrer aumentos da taxa de filtração glomerular, que podem acarretar em um aumento da eliminação

renal de solutos circulantes. Esse fenômeno é conhecido como hiperfiltração renal, ou incremento da depuração renal (IDR).<sup>(1)</sup> A síndrome é comumente definida como o aumento da depuração de creatinina ( $Dp_{Cr}$ ).<sup>(2)</sup> Na prática clínica, a  $Dp_{Cr}$  é, em geral, estimada utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault usando as concentrações plasmáticas de creatinina ( $Dp_{Cr}$  estimada) em vez do cálculo após a coleta de urina de 24 horas (24 h  $Dp_{Cr}$ ). Em pacientes gravemente enfermos, a concordância entre ambos os métodos é fraca.<sup>(3)</sup>

O IDR em pacientes gravemente enfermos se associa a algumas condições, principalmente a trauma<sup>(4)</sup> e queimaduras.<sup>(5)</sup> No entanto, até aqui, sua epidemiologia, os fatores de risco e suas características clínicas não foram investigados de forma abrangente. Em particular, são escassos os estudos na população geral de pacientes gravemente enfermos, e, mais importante, o aumento da função renal pode diminuir as concentrações plasmáticas de diversos fármacos, envolvendo questões terapêuticas relevantes, como a posologia de antibióticos.<sup>(6)</sup> A questão principal é a falta de obtenção de concentrações terapêuticas de agentes antimicrobianos, que pode levar tanto a falhas terapêuticas quanto à geração de bactérias resistentes.<sup>(7)</sup> Com relação a isso, níveis alvo de vancomicina  $<15\mu\text{g/mL}$  foram identificados como um preditor independente de falha do tratamento.<sup>(8)</sup>

Estudamos essas questões em um grupo de pacientes gravemente enfermos, clínicos e cirúrgicos. Nossos objetivos foram: (1) descrever a incidência do IDR no dia da admissão; (2) avaliar a capacidade da  $Dp_{Cr}$  estimada, em comparação com a  $Dp_{Cr}$  de 24 horas, para diagnosticar IDR assim como a concordância entre ambos os parâmetros; (3) identificar preditores de IDR; e (4) avaliar o impacto do IDR nas concentrações plasmáticas e na posologia de vancomicina.

## MÉTODOS

Este foi um estudo prospectivo de coorte em pacientes consecutivamente admitidos em uma unidade de terapia intensiva (UTI) médico-cirúrgica de 16 leitos, durante um período de 1 ano, entre 1 de outubro de 2011 e 31 de setembro de 2012. Os critérios de exclusão foram: idade  $<21$  anos, recusa de participação no estudo, ausência de cateter vesical instalado, impossibilidade de coletar urina de 24 horas, e níveis plasmáticos de creatinina acima de  $1,3\text{mg/dL}$ . Nosso estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica da instituição. Como foram utilizados apenas procedimentos padrão para o diagnóstico, só foi solicitada a pacientes e responsáveis a autorização para uso dos dados.

Foram registrados quando da admissão os dados demográficos (idade, gênero, peso e estatura) e as principais

categorias diagnósticas (séptico, pós-operatório, obstétrico, trauma e neurológico). No dia seguinte, foram registrados a pontuação segundo os sistemas *Acute Physiological and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), o uso de vasopressores, inotrópicos e diuréticos, e o balanço fluido. Além disso, foi coletada urina de 24 horas por meio de cateter vesical.

Foram medidos os gases no sangue arterial (AVL OMNI 9, Roche Diagnostics, Graz, Áustria) e dosados:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$  no plasma e na urina (Ion-Selective Electrode, AEROSSET, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, Estados Unidos), concentrações plasmáticas de albumina (Bromocresol-sulfoftaleína), lactato (Ion-Selective Electrode, AVL OMNI 9), níveis plasmáticos e urinários de ureia e creatinina (reação de Jaffe com modificação cinética) e proteínas urinárias.

A  $Dp_{Cr}$  de 24 horas foi calculada segundo a seguinte fórmula:  $Dp_{Cr}$  (mL/min) = [creatinina urinária (mg/dL) x débito urinário (mL/min)]/creatinina plasmática (9mg/dL)]. A  $Dp_{Cr}$  de 24 horas foi ajustada à área de superfície corpórea, estimada segundo Mosteller:<sup>(9)</sup> área de superfície corpórea =  $\sqrt{\text{peso (kg)} \times \text{estatura (cm)}/3.600}$ .

A  $Dp_{Cr}$  estimada foi calculada a partir da creatinina plasmática utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault.<sup>(10)</sup>

Em pacientes com infecções por *Gram*-positivos confirmadas ou suspeitas, foi administrada vancomicina com uma dose inicial de ataque de  $15\text{mg/kg}$ , seguida por infusão contínua de  $30\text{mg/kg/dia}$ , com o objetivo de obter concentrações plasmáticas de  $15\text{-}25\mu\text{g/mL}$ .<sup>(11)</sup> Quando necessário, foram feitos ajustes da dose nos dias subsequentes. As doses diárias de vancomicina foram registradas e os níveis séricos medidos nos primeiros 3 dias de tratamento, utilizando um imunoenensaio enzimático homogêneo (VITROS VANC, Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson, Rochester, NY, Estados Unidos).

## Estatística

Os pacientes foram agrupados segundo a presença ou ausência de IDR ( $Dp_{Cr}$  de 24 horas  $\geq 120$  ou  $<120\text{mL/min}/1,73\text{m}^2$ , respectivamente). Os dados foram analisados quanto à distribuição por meio de um teste de Kolmogorov-Smirnov. Foram utilizadas regressão linear e análise de Bland-Altman para a avaliação da correlação e concordância entre os diferentes métodos de cálculo da  $Dp_{Cr}$ .<sup>(12)</sup> Foram realizadas comparações entre os grupos utilizando o teste *t* de Student não pareado para variáveis paramétricas e o teste U de Mann-Whitney para as variáveis não paramétricas. Os parâmetros categóricos foram comparados com o teste qui-quadrado. Todas as variáveis com um valor de  $p < 0,20$  na análise bivariada foram inseridas em uma análise de regressão

logística com IDR como a variável de desfecho. As doses e concentrações plasmáticas de vancomicina foram comparadas por meio de uma Análise de Variância (ANOVA) de duas vias para medidas repetidas. Foi considerado estatisticamente significativo um valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Foram incluídos 363 pacientes, sendo que 103 (28%) desenvolveram IDR. Os dados clínicos e epidemiológicos de ambos os grupos são mostrados na tabela 1. Em comparação aos pacientes sem IDR, os que tiveram IDR eram mais jovens, tinham mais frequentemente admissão por motivos obstétricos ou traumáticos, e mostravam pontuação APACHE II mais baixa. Não se observaram diferenças quanto ao escore SOFA.

A  $Dp_{Cr}$  de 24 horas e a estimada foram significativamente correlacionadas, mas mostraram baixa concordância (Figura 1). A sensibilidade e a especificidade da  $Dp_{Cr}$  estimada para identificação de IDR foram, respectivamente, de 39,8 e 90,8%.

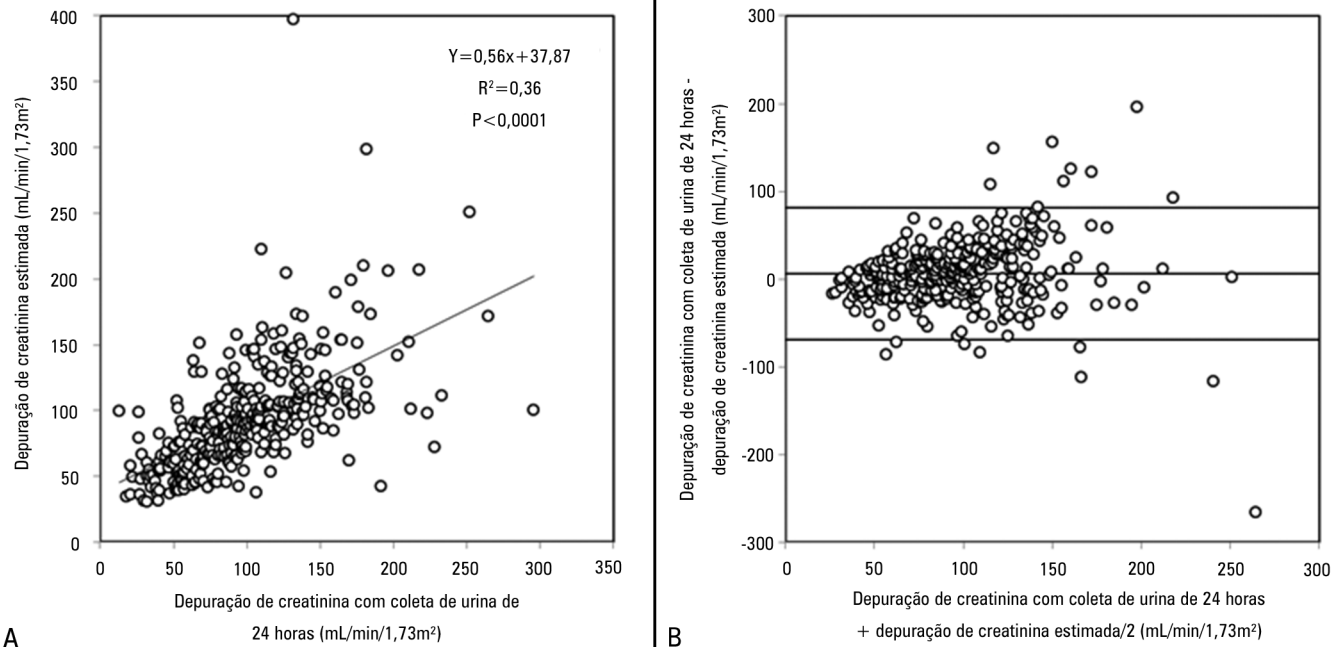
Pacientes com IDR tiveram volumes urinários mais altos, assim como maior eliminação urinária de eletrólitos, menos uso de furosemida e balanço fluido positivo. Não houve diferenças com relação aos parâmetros acidobásicos, eletrólitos plasmáticos, ingestão de fluidos e necessidade de noradrenalina. A proporção proteína/creatinina foi mais alta nos pacientes com IDR (Tabela 2).

Em uma análise de regressão linear, idade e  $Dp_{Cr}$  de 24 horas foram significativamente correlacionadas ( $R^2=0,28$ ;  $p < 0,0001$ ). A análise de regressão logística identificou idade mais baixa e ausência de diabetes como os únicos preditores independentes de IDR (Tabela 3).

**Tabela 1** - Dados clínicos e epidemiológicos em pacientes com e sem incremento da depuração renal

	Incremento da depuração renal (N=103)	Sem incremento da depuração renal (N=260)	Valor de p
Gênero (masculino)	49 (48)	54 (47)	0,96
Idade (anos)	48±15	65±17	<0,0001
Estatura (cm)	168±11	166±10	0,06
Peso real (kg)	73±17	76±17	0,10
Peso ideal (kg)	62±12	60±11	0,12
Área corpórea (m <sup>2</sup> )	1,84±0,26	1,86±0,24	0,35
Comorbidades			
Hipertensão	21 (20)	126 (48)	<0,0001
Cardiopatía isquêmica	5 (5)	23 (9)	0,20
Insuficiência cardíaca	0 (0)	13 (5)	0,0208
Fibrilação atrial	6 (6)	46 (18)	0,0036
<i>Diabetes mellitus</i>	5 (5)	46 (18)	0,0015
DPOC	3 (3)	17 (7)	0,1723
Tabagismo	13 (13)	52 (20)	0,0983
Câncer	33 (32)	87 (33)	0,795
Escore APACHE II	7 [4-11]	10 [6-14]	<0,0001
Escore SOFA	1 [0-2]	1 [0-3]	0,12
Ventilação mecânica	19 (18)	46 (18)	0,87
Choque	12 (12)	44 (17)	0,21
Categorias diagnósticas			
Pós-operatório	50 (49)	117 (45)	0,54
Séptico	14 (16)	53 (20)	0,13
Obstétrico	16 (16)	17 (7)	0,0006
Neurológico	10 (10)	33 (13)	0,43
Trauma	10 (10)	9 (3)	0,016
Mortalidade na UTI	4 (4)	20 (8)	0,19
Mortalidade hospitalar	4 (4)	20 (8)	0,19
Permanência na UTI (dias)	2 [1-4]	2 [1-4]	0,87
Permanência no hospital (dias)	7 [5-11]	8 [5-15]	0,22

DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica; APACHE II - *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; UTI - unidade de terapia intensiva. Resultados expressos por número (%), média±desvio padrão ou mediana [IQR].



**Figura 1** - Painei A) Análise de regressão linear entre depuração de creatinina com coleta de urina de 24 horas e depuração de creatinina estimada. Painei B) Análise de Bland e Altman entre depuração de creatinina com coleta de urina de 24 horas e depuração de creatinina estimada. As linhas representam a tendência e os limites de concordância de 95%.

**Tabela 2** - Parâmetros acidobásicos em pacientes com e sem incremento da depuração renal

	Incremento da depuração renal (N=103)	Sem incremento da depuração renal (N=260)	Valor de p
Creatinina plasmática (mg/dL)	0,7±0,2	0,9±0,2	<0,0001
Ureia plasmática (mg/dL)	25±11	34±15	<0,0001
pH arterial	7,41±0,05	7,41±0,06	0,93
PCO <sub>2</sub> arterial (mmHg)	37±7	38±8	0,65
PO <sub>2</sub> arterial (mmHg)	99±27	93±30	0,12
[HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ] arterial (mmHg)	23±3	23±4	0,50
[Na <sup>+</sup> ] plasmático (mEq/L)	136±4	136±4	0,78
[K <sup>+</sup> ] plasmático (mEq/L)	3,9±0,4	3,9±0,5	0,21
[Cl <sup>-</sup> ] plasmático (mEq/L)	105±5	104±6	0,33
Lactato (mmol/L)	1,6±0,6	1,7±0,8	0,15
Albumina (g/L)	2,6 ± 0,6	2,6±0,6	0,95
Ureia urinária (g/dia)	24,8±10,9	18,3±8,8	<0,0001
Creatinina urinária (mg/dia)	1.605±650	1.039±432	<0,0001
Dp <sub>C</sub> 24 horas (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	155±33	78±25	<0,0001
Dp <sub>C</sub> estimada (mL/min)	126±48	80±29	<0,0001
[Na <sup>+</sup> ] urinário (mEq/dia)	255±147	187±129	<0,0001
[K <sup>+</sup> ] urinário (mEq/dia)	84±40	67±29	0,0004
[Cl <sup>-</sup> ] urinário (mEq/dia)	318±160	228±136	<0,0001
Proteína urinária (g/dia)	0,36 [0,19-0,69]	0,40 [0,22-0,71]	0,46
Fluidos infundidos (mL/24 horas)	3.093±1.104	3.342±1.508	0,13
Diurese (mL/24 horas)	2.446±1.337	1.924±904	<0,0001
Balanço hídrico (mL/24 horas)	648±1.676	1.433±1.713	<0,0001
Noradrenalina	11 (11)	31 (12)	0,74
Furosemida	5 (5)	38 (15)	<0,001

Dp<sub>C</sub> 24 horas - depuração de creatinina calculada a partir da coleta de urina de 24 horas; Dp<sub>C</sub> estimada - depuração de creatinina estimada a partir de suas concentrações plasmáticas utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault. Resultados expressos por número (%), média±desvio padrão ou mediana [IQR].

**Tabela 3** - Análise de regressão logística com hiperfiltração renal como variável de desfecho

Variável independente	OR	IC95%	Valor de p
Idade (anos)	0,946	0,932-0,961	<0,0001
Diabetes mellitus	0,337	0,123-0,923	0,034

OR - odds ratio; IC95% - intervalo de confiança de 95%.

Receberam vancomicina 44 pacientes; 12 deles tiveram IDR e mostraram concentrações plasmáticas mais baixas do fármaco, necessitando de doses mais elevadas do que os pacientes sem IDR (Figura 2). Após 24 horas de tratamento, as concentrações plasmáticas de vancomicina foram inversamente correlacionadas com  $Dp_{Cr}$  e nenhum paciente com IDR obteve os níveis alvo objetivados (Figura 3).

## DISCUSSÃO

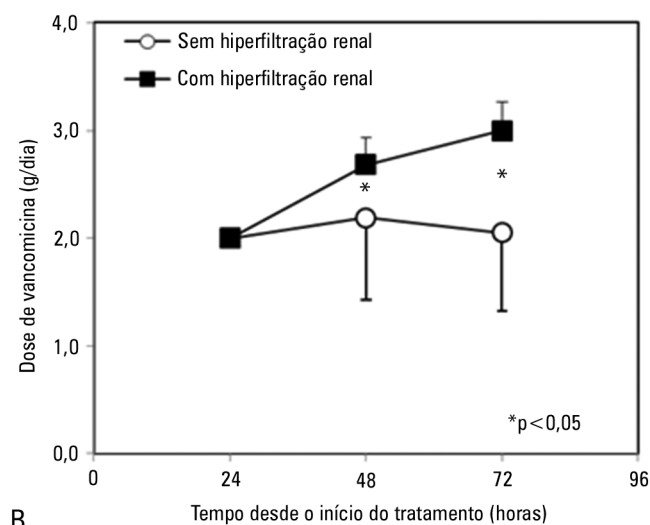
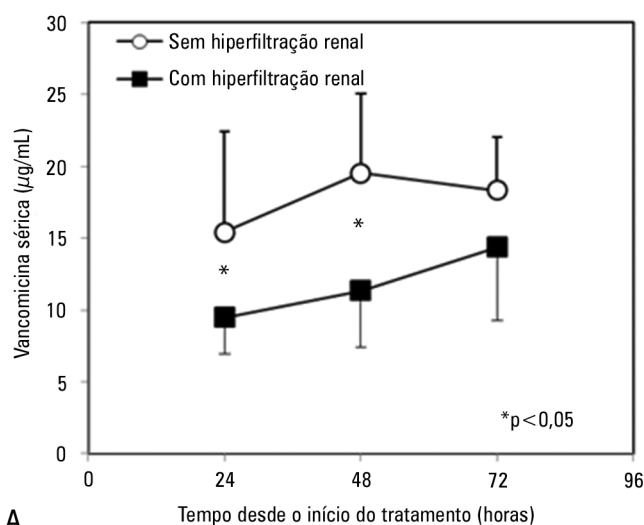
A análise desta coorte de pacientes gravemente enfermos mostrou que a IDR foi um achado comum, independentemente associado com idade e ausência de diabetes. Além disso, a  $Dp_{Cr}$  estimada frequentemente deixou de diagnosticar IDR. A identificação adequada da IDR demanda a mensuração da  $Dp_{Cr}$  de 24 horas. Além do mais, essa condição produziu alterações importantes no tratamento com vancomicina.

Existe considerável controvérsia com relação ao limite superior da normalidade da taxa de filtração glomerular. Mesmo que os limites normais tenham sido definidos como 130 e 120 mL/min/1,73m<sup>2</sup> para homens e mulheres, respectivamente,<sup>(2)</sup> valores >120 a 130 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, independentemente do gênero, têm sido utilizados

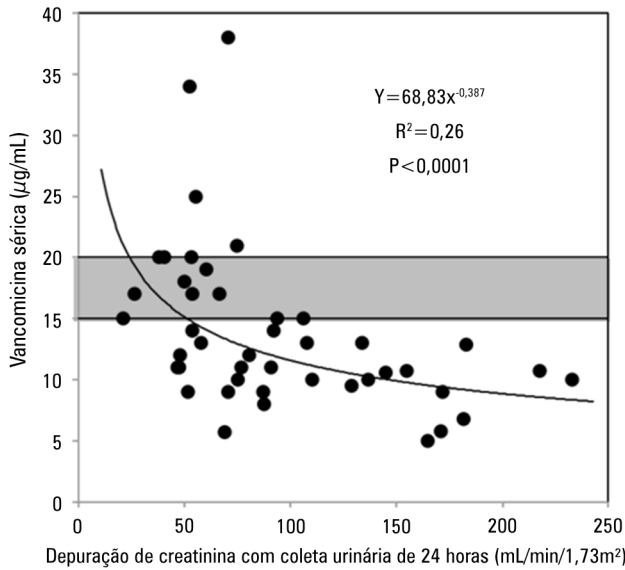
para definição de IDR.<sup>(13,14)</sup> Um sistema de classificação propôs valores de  $Dp_{Cr}$  >120 mL/min/1,73m<sup>2</sup> no idoso e >150 mL/min/1,73m<sup>2</sup> em adultos jovens para definir hiperfiltração.<sup>(15)</sup> Neste estudo, escolhemos um ponto de corte da  $Dp_{Cr}$  de 120 mL/min/1,73m<sup>2</sup> para hiperfiltração, levando em conta nossa população predominantemente idosa (61±18 anos).

Em diferentes grupos de pacientes gravemente enfermos, com concentrações plasmáticas normais de creatinina, diversos estudos demonstraram que a  $Dp_{Cr}$  estimada e a de 24 horas têm baixa concordância, sendo que a  $Dp_{Cr}$  estimada é sistematicamente mais baixa do que a  $Dp_{Cr}$  de 24 horas.<sup>(3,16-23)</sup> Em um grupo de 86 pacientes gravemente enfermos com IDR, a sensibilidade da  $Dp_{Cr}$  para identificação de IDR foi de apenas 62%.<sup>(3)</sup> Em estudo retrospectivo de 390 pacientes pós-operatórios com IDR, os limites de 95% de concordância entre a  $Dp_{Cr}$  de 24 horas e estimada foram amplos (-131,7 a 109,3 mL/min).<sup>(16)</sup> Nosso estudo não apenas demonstrou amplos limites de concordância (-69 a 82 mL/min), mas também mostrou baixa sensibilidade da  $Dp_{Cr}$  estimada para o diagnóstico de IDR (39%). Assim, a identificação correta de IDR deve se apoiar na  $Dp_{Cr}$  medida e não na calculada. O uso de  $Dp_{Cr}$  medida também é enfatizado por sua bem estabelecida correlação com a eliminação de fármacos,<sup>(24,25)</sup> e a simplicidade da coleta de urina na UTI.

A incidência de IDR e de seus determinantes foram estudados previamente. A maioria dos estudos, contudo, foi realizada em condições particulares, como trauma,<sup>(26,27)</sup> queimados<sup>(5)</sup> e sepse,<sup>(14,26,28)</sup> ou em pequenas séries de



**Figura 2** - Painel A) Níveis plasmáticos de vancomicina em pacientes com e sem incremento da depuração renal. Painel B) Doses de vancomicina em pacientes com e sem incremento da depuração renal. Data apresentados como média ± desvio padrão. Valores de p referentes ao resultado de ANOVA de duas vias para amostras repetidas.



**Figura 3** - Relacionamento entre as concentrações plasmáticas de vancomicina e depuração de creatinina com coleta de urina de 24 horas desde o início do tratamento. A área sombreada representa a concentração alvo objetivada de vancomicina.

pacientes.<sup>(5,13,27)</sup> Em contraste, estudamos uma grande coorte de pacientes gravemente enfermos admitidos durante um período de 1 ano em uma UTI médico-cirúrgica mista, dos quais 28% tinham IDR no primeiro dia de admissão. Semelhantemente, uma análise retrospectiva de 1.317 pacientes admitidos em uma UTI cirúrgica identificou níveis de  $Dp_{Cr}$  de 24 horas  $>120\text{mL}/\text{min}/1,73^2$  em 30% dos casos.<sup>(16)</sup> Em outras investigações, foram relatadas incidências mais elevadas, porém, em sua maioria, incluíam pacientes jovens. Por exemplo, Udy et al. relataram IDR em 58% dos pacientes sépticos e de trauma, com média de idade de  $42\pm 17$  anos.<sup>(26)</sup> Por outro lado, Fuster-Lluch et al. mostraram que 18% dos pacientes com idade mediana de 61 anos tinham IDR quando da admissão à UTI,<sup>(13)</sup> enquanto Claus et al. encontraram incidência de 30% em pacientes sépticos, com idade mediana de 60 anos.<sup>(28)</sup> Tais dados discrepantes podem estar relacionados à idade das populações estudadas.

Nossos resultados juntamente de outros estudos - sugerem que o IDR pode ser outra expressão da resposta à doença grave, que só se manifesta plenamente em pacientes com adequada reserva fisiológica, isto é, em pacientes jovens sem comorbidades.

Nossos pacientes com IDR eram mais jovens, tinham admissões por causas traumáticas ou obstétricas, tinham menos comorbidades cardiovasculares e diabetes, quando comparados aos pacientes sem IDR. Destes, apenas idade e

ausência de diabetes foram associados independentemente com o desenvolvimento de IDR. Idade baixa é o preditor independente mais frequentemente descrito.<sup>(26,28,29)</sup> Trauma é frequentemente relatado como determinante independente,<sup>(26,29)</sup> não identificado em nosso estudo devido ao pequeno número incluído de pacientes com trauma. A gravidez é uma condição bem conhecida por induzir modificações hiperdinâmicas e IDR.<sup>(30)</sup> Durante o período inicial da gravidez, a taxa glomerular medida por depuração de inulina aumentou em 32% em comparação ao valor antes da gravidez (de  $115\pm 18$  para  $150\pm 23\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ).<sup>(31)</sup> Embora tenhamos identificado aumento da depuração renal mais frequentemente em pacientes com admissão por causas obstétricas, a análise multivariada mostrou que essa associação estava relacionada a grávidas mais jovens.

Não encontramos diferenças em termos de volume de fluidos infundidos e uso de noradrenalina nos pacientes com ou sem IDR. Apesar disso, pacientes com IDR apresentaram maior débito urinário e excreção eletrolítica, balanço hídrico menos positivo e menor uso de furosemida. Esses achados sugerem que o desenvolvimento de IDR não foi relacionado à terapia de ressuscitação, e que a eliminação de água e eletrólitos foi consequência da IDR.

Pacientes com IDR tiveram concentrações plasmáticas de vancomicina mais baixas durante os primeiros dias de tratamento, e nenhum paciente obteve no primeiro dia o nível vale objetivado. Isso ocorreu independentemente do aumento da dose de vancomicina, que, após 72 horas do início do tratamento, era quase 50% mais elevada do que nos pacientes sem IDR. Mais ainda, nessa ocasião, as concentrações plasmáticas médias estavam abaixo do limite inferior dos níveis sugeridos, implicando que a maioria dos pacientes com IDR fosse tratada inadequadamente. Esses resultados confirmam a associação entre IDR e níveis séricos de vancomicina abaixo dos terapêuticos em pacientes gravemente enfermos.<sup>(14)</sup> O desenvolvimento de falha terapêutica do antibiótico tem sido repetidamente associada ao aumento da  $Dp_{Cr}$ .<sup>(6-8,28)</sup> Como a  $Dp_{Cr}$  estimada tem baixa sensibilidade para identificação de IDR, esses achados enfatizam a necessidade de monitorar tanto a  $Dp_{Cr}$  medida quanto as concentrações plasmáticas do fármaco.

Este estudo teve algumas limitações: (1) a mensuração da  $Dp_{Cr}$  de 24 horas não é o padrão-ouro para medir a filtração glomerular. O uso de inulina ou de marcadores exógenos como iotalamato e EDTA para avaliar a função renal poderia ter proporcionado resultados diferentes. Embora a secreção tubular de creatinina em taxas elevadas de filtração seja improvável,<sup>(32)</sup> um estudo em mulheres grávidas com aumento da filtração glomerular mostrou que a  $Dp_{Cr}$  de 24

horas subestimou a depuração de inulina.<sup>(31)</sup> (2) O IDR só foi avaliado na admissão, mas aumentou para 30% durante a primeira semana de permanência na UTI.<sup>(13)</sup> Além disso, o pico da  $Dp_{Cr}$  foi identificado no 5º dia após a admissão,<sup>(4,13)</sup> de forma que nossos dados podem ter subestimado a real incidência desse distúrbio. (3) Incluímos pacientes com baixos escores APACHE II e SOFA, e um grande número de pacientes pós-operatórios. Consequentemente, nossa série pode não representar completamente outras populações de pacientes gravemente enfermos.

## CONCLUSÕES

Nesta coorte de pacientes gravemente enfermos, 28% tinham incremento da depuração renal quando da admissão à unidade de terapia intensiva. Seu diagnóstico necessitou de medida da  $Dp_{Cr}$  por meio de coleta de urina, já que a  $Dp_{Cr}$  mostrou baixa sensibilidade. O incremento da depuração renal desenvolveu-se principalmente em pacientes jovens sem comorbidades, como diabetes. A consequência mais relevante foi a obtenção de concentrações plasmáticas mais baixas de vancomicina, apesar de doses mais altas.

## ABSTRACT

**Objective:** An augmented renal clearance has been described in some groups of critically ill patients, and it might induce sub-optimal concentrations of drugs eliminated by glomerular filtration, mainly antibiotics. Studies on its occurrence and determinants are lacking. Our goals were to determine the incidence and associated factors of augmented renal clearance and the effects on vancomycin concentrations and dosing in a series of intensive care unit patients.

**Methods:** We prospectively studied 363 patients admitted during 1 year to a clinical-surgical intensive care unit. Patients with serum creatinine  $>1.3\text{mg/dL}$  were excluded. Creatinine clearance was calculated from a 24-hour urine collection. Patients were grouped according to the presence of augmented renal clearance (creatinine clearance  $>120\text{mL/min/1.73m}^2$ ), and possible risk factors were analyzed with bivariate and logistic regression analysis. In patients treated with vancomycin, dosage and plasma concentrations were registered.

**Results:** Augmented renal clearance was present in 103 patients (28%); they were younger ( $48\pm 15$  versus  $65\pm 17$  years,  $p<0.0001$ ), had more frequent obstetric (16 versus 7%,  $p=0.0006$ ) and trauma admissions (10 versus 3%,  $p=0.016$ ) and fewer comorbidities. The only independent determinants for the development of augmented renal clearance were age (OR 0.95;  $p<0.0001$ ; 95%CI 0.93-0.96) and absence of diabetes (OR 0.34;  $p=0.03$ ; 95%CI 0.12-0.92). Twelve of the 46 patients who received vancomycin had augmented renal clearance and despite higher doses, had lower concentrations.

**Conclusions:** In this cohort of critically ill patients, augmented renal clearance was a common finding. Age and absence of diabetes were the only independent determinants. Therefore, younger and previously healthy patients might require larger vancomycin dosing.

**Keywords:** Creatinine; Vancomycin/therapeutic use; Vancomycin/pharmacokinetics; Metabolic clearance rate; Sepsis/drug therapy

## REFERÊNCIAS

1. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Augmented renal clearance: unraveling the mystery of elevated antibiotic clearance. In: Vincent JL, editor. Yearbook of intensive care and emergency medicine 2010. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2010. p. 493-506.
2. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2473-83.
3. Baptista JP, Udy AA, Sousa E, Pimentel J, Wang L, Roberts JA, et al. A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance. *Crit Care.* 2011;15(3):R139.
4. Brown R, Babcock R, Talbert J, Gruenberg J, Czarak C, Campbell M. Renal function in critically ill postoperative patients: sequential assessment of creatinine osmolar and free water clearance. *Crit Care Med.* 1980;8(2):68-72.
5. Conil JM, Georges B, Fourcade O, Seguin T, Lavit M, Samii K, et al. Assessment of renal function in clinical practice at the bedside of burn patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63(5):583-94.
6. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, Briscoe S, McWhinney BC, Ungerer JP, et al. Subtherapeutic initial  $\beta$ -lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest.* 2012;142(1):30-9.
7. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(9):539-43.
8. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis.* 2011;52(8):975-81.
9. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 1987;317(17):1098.
10. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
11. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis.* 2009;49(3):325-7. Erratum in *Clin Infect Dis.* 2009;49(9):1465.

12. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307-10.
13. Fuster Lluch O, Gerónimo-Pardo M, Peyró García R, Lizán-García M. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care*. 2008;36(5):674-80.
14. Baptista JP, Sousa E, Martins PJ, Pimentel JM. Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39(5):420-3.
15. Sunder-Plassmann G, Hörl WH. A critical appraisal for definition of hyperfiltration. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(2):396; author reply 396-7.
16. Grootaert V, Willems L, Debaveye Y, Meyfroidt G, Spriet I. Augmented renal clearance in the critically ill: how to assess kidney function. *Ann Pharmacother*. 2012;46(7-8):952-9.
17. Davis GA, Chandler MH. Comparison of creatinine clearance estimation methods in patients with trauma. *Am J Health Syst Pharm*. 1996;53(9):1028-32.
18. Hoste EA, Damen J, Vanholder RC, Lameire NH, Delanghe JR, Van den Hauwe K, et al. Assessment of renal function in recently admitted critically ill patients with normal serum creatinine. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(4):747-53.
19. Herrera-Gutiérrez ME, Sellar-Pérez G, Banderas-Bravo E, Muñoz-Bono J, Lebrón-Gallardo M, Fernández-Ortega JF. Replacement of 24-h creatinine clearance by 2-h creatinine clearance in intensive care unit patients: a single-center study. *Intensive Care Med*. 2007;33(11):1900-6.
20. Martin C, Alaya M, Bras J, Saux P, Gouin F. Assessment of creatinine clearance in intensive care patients. *Crit Care Med*. 1990;18(11):1224-6.
21. Cherry RA, Eachempati SR, Hydo L, Barie PS. Accuracy of short-duration creatinine clearance determinations in predicting 24-hour creatinine clearance in critically ill and injured patients. *J Trauma*. 2002;53(2):267-71.
22. Martin JH, Fay MF, Udy A, Roberts J, Kirkpatrick C, Ungerer J, et al. Pitfalls of using estimations of glomerular filtration rate in an intensive care population. *Intern Med J*. 2011;41(7):537-43.
23. Poggio ED, Nef PC, Wang X, Greene T, Van Lente F, Dennis VW, et al. Performance of the Cockcroft-Gault and modification of diet in renal disease equations in estimating GFR in ill hospitalized patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(2):242-52.
24. Conil JM, Georges B, Mimoz O, Dieye E, Ruiz S, Cougot P, et al. Influence of renal function on trough serum concentrations of piperacillin in intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 2006;32(12):2063-6.
25. Lipman J, Wallis SC, Boots RJ. Cefepime versus ceftazidime: the importance of creatinine clearance. *Anesth Analg*. 2003;97(4):1149-54, table of contents.
26. Udy AA, Roberts JA, Shorr AF, Boots RJ, Lipman J. Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine concentrations: identifying at-risk patients. *Crit Care*. 2013;17(1):R35.
27. Udy A, Boots R, Senthuran S, Stuart J, Deans R, Lassig-Smith M, et al. Augmented creatinine clearance in traumatic brain injury. *Anesth Analg*. 2010;111(6):1505-10.
28. Claus BO, Hoste EA, Colpaert K, Robays H, Decruyenaere J, De Waele JJ. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy. *J Crit Care*. 2013;28(5):695-700.
29. Minville V, Asehnoune K, Ruiz S, Breden A, Georges B, Seguin T, et al. Increased creatinine clearance in polytrauma patients with normal serum creatinine: a retrospective observational study. *Crit Care*. 2011;15(1):R49.
30. Carr DB, McDonald GB, Brateng D, Desai M, Thach CT, Easterling TR. The relationship between hemodynamics and inflammatory activation in women at risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2001;98(6):1109-16.
31. Koetje PM, Spaan JJ, Kooman JP, Spaanderman ME, Peeters LL. Pregnancy reduces the accuracy of the estimated glomerular filtration rate based on Cockcroft-Gault and MDRD formulas. *Reprod Sci*. 2011;18(5):456-62.
32. Kim KE, Onesti G, Swartz C. Creatinine clearance and glomerular filtration rate. *Br Med J*. 1972;1(5796):379-80.