



## IMPACTO DO USO CONCOMITANTE DE VANCOMICINA E TZP NO DESENVOLVIMENTO DE LESÃO RENAL AGUDA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Júlia Leandra Fernandes<sup>1</sup>, Mateus Pozza<sup>1</sup>, José Henrique Beserra<sup>1</sup>, Carolina Leite de Oliveira<sup>1</sup>, Victor Hugo Mundim Melo<sup>1</sup>, Maria Luiza Bertozi Francisco<sup>1</sup>, Alex Italo da Silva Sales<sup>1</sup>, Gabrielly Alves Trigo<sup>1</sup>, Rodrigo Cordon Isaac<sup>1</sup>, André Breda Bauab Filho<sup>1</sup>, Sabrina Furtunato de Oliveira<sup>2</sup>, Maria Eduarda Almeida Cavalcanti<sup>2</sup>, Tarcísio Fernando Honorio da Silva<sup>2</sup>, Allycia Jamylle Nogueira de Mello<sup>2</sup>, Paula Rafaela Nunes do Carmo<sup>2</sup>, Lucas dos Santos Silva<sup>3</sup>, Lucélia Barros Tenório<sup>3</sup>, Bruna Michelly de Barros Canuto Pinheiro<sup>3</sup>, Lara Amaral Santos Cunha<sup>3</sup>

### ARTIGO ORIGINAL

#### RESUMO

**Introdução:** A vancomicina é um antibiótico glicopeptídico amplamente utilizado no tratamento de infecções graves causadas por microrganismos Gram-positivos, incluindo cepas resistentes como o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). No entanto, seu uso prolongado ou em doses inadequadas está associado a uma série de efeitos adversos, sendo a lesão renal aguda (LRA) uma das complicações mais preocupantes.. **Objetivo:** Analisar o uso da terapia combinada de vancomicina e piperacilina-tazobactam na lesão renal aguda. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica que incluiu ensaios clínicos em inglês e português, publicados entre 2016 e 2024, selecionados nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Após a seleção criteriosa, foram escolhidos 8 artigos para compor esta revisão bibliográfica. **Resultados:** A combinação de vancomicina com piperacilina-tazobactam (TZP) está associada a um risco elevado de lesão renal aguda (LRA) em pacientes pediátricos e adultos gravemente enfermos, especialmente quando comparada a outras combinações antibióticas. **Considerações:** A combinação de vancomicina com TZP está associada a um risco elevado de lesão renal aguda. É crucial monitorar rigorosamente a função renal durante a terapia com esta combinação e considerar alternativas com menor risco de LRA, como vancomicina com meropenem ou ceftriaxona.

**Palavras-chave:** vancomicina; piperacilina-tazobactam; lesão renal aguda.

# IMPACT OF CONCOMITANT USE OF VANCOMYCIN AND TZP ON THE DEVELOPMENT OF ACUTE KIDNEY INJURY: AN INTEGRATIVE REVIEW

## ABSTRACT

**Introduction:** Vancomycin is a glycopeptide antibiotic widely used in the treatment of serious infections caused by Gram-positive microorganisms, including resistant strains such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). However, its prolonged use or at inadequate doses is associated with a series of adverse effects, with acute kidney injury (AKI) being one of the most worrying complications. **Objective:** To analyze the use of vancomycin and piperacillin-tazobactam combination therapy in acute kidney injury. **Methodology:** This is a literature review that included clinical trials in English and Portuguese, published between 2016 and 2024, selected from the PubMed, Scopus and SciELO databases. After careful selection, 8 articles were chosen to compose this literature review. **Results:** The combination of vancomycin with piperacillin-tazobactam (TZP) is associated with an increased risk of acute kidney injury (AKI) in critically ill pediatric and adult patients, especially when compared with other antibiotic combinations. **Considerations:** The combination of vancomycin with TZP is associated with an increased risk of acute kidney injury. It is crucial to closely monitor renal function during therapy with this combination and to consider alternatives with a lower risk of AKI, such as vancomycin with meropenem or ceftriaxone.

**Keywords:** vancomycin; piperacillin-tazobactam; acute kidney injury.

**Instituição afiliada** – <sup>1</sup>Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro. <sup>2</sup>Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Maceió. <sup>3</sup>Graduando em Medicina pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió. <sup>4</sup>Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina de Olinda.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 13 de Julho e publicado em 03 de Setembro de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p1097-1105>

**Autor correspondente:** Júlia Leandra Fernandes (juleandraferna@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

A lesão renal aguda (LRA) é uma enfermidade complexa comum que acomete aproximadamente 2-7% dos pacientes internados e 13-78% dos pacientes críticos. A LRA pode resultar na elevação significativa de mortalidade. Os prognósticos para indivíduos com LRA ainda são insatisfatórios, embora haja avanços na terapêutica para pacientes críticos ao longo dos anos. Uma abordagem fundamental para lidar com essa realidade desanimadora é a identificação dos aspectos que podem causar ou desencadear a LRA na prática clínica. A utilização de fármacos nefrotóxicos é um fator de risco modificável para a LRA e contribui em torno de 18%-40% dos casos de LRA em pacientes críticos, com os antibióticos sendo gatilhos essenciais para a LRA (Hoste et al., 2015; Druml, 2014; Petejova et al., 2020).

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo altamente hidrofílico, sendo considerado o tratamento de escolha para infecções causadas por bactérias resistentes à meticilina como *Staphylococcus aureus* (MRSA) e *Staphylococcus epidermis*. Além disso, ela também age contra *Streptococcus* sp., *Enterococcus* sp., *Actinomyces* sp., *Clostridium* sp. e *Eubacterium* sp. O medicamento se une ao terminal acil-D-Ala-D-Ala e impede a reliculação da parede celular do microrganismo. Esse processo desencadeia uma série de reações e estimula enzimas que corroboram para a lise da parede celular e consequente morte da célula. Devido a eficiência bactericida e um custo relativamente baixo, a vancomicina é o antibiótico frequentemente mais utilizado, sendo administrado em cerca de 35% dos pacientes hospitalizados. Os efeitos colaterais da vancomicina incluem hipotensão, dispneia, tontura, dor ou espasmos musculares, reações alérgicas, flebite e nefrotoxicidade.

A Lesão Renal Aguda relacionada à vancomicina (LRA-VA) foi inicialmente descoberta no ano de 1958. Em geral, a LRA-VA se manifesta entre 4 e 17 dias de tratamento com vancomicina e tende a melhorar ao suspender imediatamente o uso do medicamento. No entanto, em alguns casos, especialmente em pacientes gravemente doentes, a função renal pode não se recuperar totalmente. A LRA-VA está ligada a uma permanência hospitalar mais longa, a uma maior probabilidade de readmissão hospitalar e à mortalidade (Jorgensen et al., 2020; Awdishu et al., 2021).

Do ponto de vista clínico, é crucial contar com os resultados de exames laboratoriais e a avaliação clínica para identificar a LRA-VA. Em situações de diagnóstico incerto, uma biópsia

renal pode se mostrar necessária, já que apenas uma parcela de 59% dos indivíduos com LRA tratados com vancomicina são considerados casos de LRA-VA. A frequência de ocorrência de LRA-VA varia de 5% a 43%, dependendo do contexto clínico e dos critérios utilizados para definição de LRA. Em estudos recentes, muitos pesquisadores sugerem que o diagnóstico de LRA-VA deve seguir os critérios existentes para LRA, como RIFLE, AKIN e KDIGO. Entretanto, a presença de infecções e outros fatores de risco para IRA na maioria dos casos relatados dificulta a avaliação precisa da efetiva incidência de LRA-VA (Jorgensen et al., 2020; Tantranont et al., 2019; Kunming et al., 2021).

## **METODOLOGIA**

O atual estudo consistiu em uma revisão bibliográfica, cuja busca foi conduzida nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos originais e revisões publicados em periódicos científicos revisados por pares, escritos em língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2016 e 2024, disponíveis em alguma das bases de dados mencionadas e que abordassem o uso da terapia combinada de vancomicina e piperacilina-tazobactam na lesão renal aguda. Os critérios de exclusão foram aplicados para excluir estudos divergentes aos objetivos desta revisão, incluindo relatórios de caso, editoriais, comentários e artigos que não estavam alinhados com o tema principal, estavam duplicados ou foram publicados fora do período estabelecido.

A pesquisa foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Acute Kidney Injury”, “Vancomycin” e “Piperacillin-Tazobactam”. Estes descritores foram associados por meio do operador booleano "AND" para ampliar a sensibilidade da busca. A fase inicial de busca objetivou a identificação dos trabalhos, eliminando as duplicidades, com posterior análise minuciosa de títulos e resumos, a qual foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. Em última estância, a leitura completa dos artigos selecionados resultou na inclusão de 8 artigos considerados adequados para a elaboração desta revisão bibliográfica.

## **RESULTADOS**

| Autor e ano             | Objetivo                                              | Amostra         | Resultados                                          |
|-------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------|
| McQueen et al.,<br>2016 | Determinar se a incidência de nefrotoxicidade é maior | 79<br>pacientes | A terapia combinada com vancomicina e TZP apresenta |

|                      |                                                                                                                                                                                 |                |                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | em pacientes pediátricos tratados com a combinação de vancomicina e piperacilina-tazobactam, em comparação a pacientes tratados apenas com vancomicina.                         |                | uma nefrotoxicidade potencialmente maior do que unicamente a vancomicina. Admissões em UTI, altos níveis de vancomicina (>15 mg/L) e medicamentos nefrotóxicos concomitantes devem ser considerados como fatores de risco |
| Downes et al., 2017  | Avaliar o risco de LRA em crianças durante terapia concomitante com vancomicina e 1 antibiótico $\beta$ -lactâmico antipseudomonas durante a primeira semana de hospitalização. | 1915 pacientes | A administração concomitante de vancomicina IV e piperacilina-tazobactam pode ampliar o risco de LRA em crianças hospitalizadas.                                                                                          |
| Al Yami et al., 2017 | Avaliar a incidência observada de LRA em pacientes adultos recebendo piperacilina-tazobactam e vancomicina ou meropenem e vancomicina por pelo menos 48h.                       | 183 pacientes  | A incidência de LRA foi maior no , mas não estatisticamente diferente no grupo piperacilina-tazobactam e vancomicina em comparação com o grupo meropenem e vancomicina                                                    |
| Holsen et al., 2017  | Comparar as taxas de lesão renal aguda em crianças gravemente doentes tratadas com vancomicina e piperacilina-tazobactam versus vancomicina e ceftriaxona.                      | 93 pacientes   | Em crianças gravemente doentes, a LRA foi mais frequente em pacientes tratados com vancomicina e piperacilina-tazobactam versus vancomicina mais ceftriaxona.                                                             |

|                          |                                                                                                                                                                                                                                            |               |                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Robertson et al., 2018   | Determinar a incidência comparativa de LRA quando vancomicina é combinado com piperacilina-tazobactam ou meropenem                                                                                                                         | 169 pacientes | A combinação de vancomicina e piperacilina-tazobactam aumenta o risco de LRA quando comparada com vancomicina e meropenem em adultos graves.                                                                                   |
| Abouelkheir et al., 2018 | Avaliar a incidência de lesão renal aguda em pacientes pediátricos que receberam tratamento concomitante com vancomicina e piperacilina-tazobactam                                                                                         | 8 pacientes   | A combinação de vancomicina e piperacilina-tazobactam em pacientes pediátricos foi associada a um risco elevado de lesão renal aguda, sendo crucial que monitorem rigorosamente a função renal ao utilizarem essa combinação.  |
| Buhlinger et al., 2019   | Comparar as taxas de lesão renal aguda em pacientes pediátricos tratados com a combinação de vancomicina e piperacilina-tazobactam em relação àqueles tratados com vancomicina e $\beta$ -lactâmicos antipseudomonas alternativos (APBLs). | 474 pacientes | Pacientes pediátricos tratados com vancomicina e piperacilina-tazobactam concomitantes apresentaram maior taxa de LRA, com início mais rápido da LRA, do que aqueles que receberam vancomicina em combinação com outros APBLs. |
| Kang et al., 2019        | Avaliar o desenvolvimento de LRA e os resultados clínicos em pacientes adultos gravemente enfermos tratados com vancomicina ou combinados com                                                                                              | 340 pacientes | A incidência de LRA é maior em pacientes gravemente enfermos administrados com vancomicina e piperacilina-tazobactam do que aqueles com vancomicina e                                                                          |

|  |                                      |  |                                                                                                                                                                |
|--|--------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | piperacilina-tazobactam ou meropenem |  | meropenem ou vancomicina. No entanto, nenhuma evidência óbvia foi encontrada para provar que a LRA induzida por antibióticos leva a resultados clínicos ruins. |
|--|--------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Fonte: próprios autores

Os estudos revisados demonstram que a combinação de vancomicina com piperacilina-tazobactam (TZP) está associada a um risco elevado de lesão renal aguda (LRA) em diferentes populações de pacientes, incluindo pediátricos e adultos gravemente enfermos.

A vancomicina, quando utilizada em combinação com TZP, foi consistentemente associada a um aumento da incidência de LRA em comparação com o uso isolado de vancomicina ou a combinação com outros antibióticos, como o meropenem. Além disso, foi demonstrado que essa combinação aumenta significativamente o risco de LRA em pacientes adultos gravemente enfermos, sugerindo que essa associação de medicamentos deve ser prescrita com cautela em populações vulneráveis (Kang et al., 2019; Robertson et al., 2018; Al Yami et al., 2017).

Em pacientes pediátricos, os achados destacam que a combinação de vancomicina com TZP também está associada a uma maior taxa de LRA. Esses estudos sublinham a necessidade de monitoramento rigoroso da função renal em crianças, especialmente durante a primeira semana de hospitalização, quando o risco de LRA parece ser mais pronunciado (McQueen et al., 2016; Downes et al., 2017; Buhlinger et al., 2019).

Além disso, fatores de risco adicionais como admissões em unidades de terapia intensiva (UTI), níveis elevados de vancomicina (>15 mg/L), e o uso concomitante de outros medicamentos nefrotóxicos foram identificados como elementos que podem aumentar ainda mais o risco de LRA em pacientes tratados com a combinação de vancomicina e TZP. A identificação desses fatores é crucial para a estratificação do risco e a tomada de decisões terapêuticas mais informadas (McQueen et al., 2016).

Por outro lado, a combinação de vancomicina com outros antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, como ceftriaxona e meropenem, apresentou um perfil de segurança renal relativamente melhor, com menor incidência de LRA em comparação com a combinação vancomicina e TZP.

Isso foi evidenciado nos estudos que compararam a nefrotoxicidade dessas combinações em crianças gravemente doentes e em populações pediátricas mais amplas (Holsen et al., 2017; Buhlinger et al., 2019).

Por fim, embora não tenham encontrado evidências claras de que a LRA induzida por antibióticos leva a resultados clínicos ruins, os dados disponíveis indicam que o desenvolvimento de LRA pode ser um marcador significativo de risco, exigindo intervenções precoces para prevenir complicações adicionais. Isso ressalta a importância de uma vigilância contínua e ajustada às necessidades específicas de cada paciente durante a terapia combinada com vancomicina e TZP (Kang et al., 2019).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Confirma-se a associação entre a combinação de vancomicina e piperacilina-tazobactam (TZP) e um risco aumentado de lesão renal aguda (LRA), especialmente em populações vulneráveis como pacientes pediátricos e adultos gravemente enfermos. A identificação de fatores de risco, como admissão em UTI, níveis elevados de vancomicina e uso de outros agentes nefrotóxicos, é essencial para a estratificação do risco e a tomada de decisões terapêuticas mais seguras. Alternativas como a combinação de vancomicina com meropenem ou ceftriaxona apresentam um perfil renal mais favorável, sugerindo que estas podem ser opções preferíveis. Embora a LRA induzida por antibióticos não esteja claramente ligada a piores desfechos clínicos, sua ocorrência exige vigilância contínua e intervenção precoce para prevenir complicações.

## REFERÊNCIAS

- ABOUELKHEIR, M.; ALSUBAIE, S. Pediatric acute kidney injury induced by concomitant vancomycin and piperacillin-tazobactam. *Pediatrics International*, v. 60, n. 2, p. 136–141, fev. 2018.
- AL YAMI, M. S. Comparison of the incidence of acute kidney injury during treatment with vancomycin in combination with piperacillin-tazobactam or with meropenem. *Journal of Infection and Public Health*, v. 10, n. 6, p. 770–773, nov.-dez. 2017.
- AWDISHU, L. et al. Urinary exosomes identify inflammatory pathways in vancomycin associated acute kidney injury. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, p. 2784, 2021.
- BUHLINGER, K. M. et al. Effect of concomitant vancomycin and piperacillin-tazobactam on frequency of acute kidney injury in pediatric patients. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 76, n. 16, p. 1204–1210, 1 ago. 2019.
- DOWNES, K. J. et al. Association of acute kidney injury with concomitant vancomycin and

piperacillin/tazobactam treatment among hospitalized children. *JAMA Pediatrics*, v. 171, n. 12, p. e173219, 4 dez. 2017.

DRUML, W. Systemic consequences of acute kidney injury. *Current Opinion in Critical Care*, v. 20, p. 613–619, 2014.

HOLSEN, M. R. et al. Increased risk of acute kidney injury in critically ill children treated with vancomycin and piperacillin/tazobactam. *Pediatric Critical Care Medicine*, v. 18, n. 12, p. e585–e591, dez. 2017.

HOSTE, E. A. et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: The multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Medicine*, v. 41, p. 1411–1423, 2015.

JORGENSEN, S. C. J. et al. A multicenter evaluation of vancomycin-associated acute kidney injury in hospitalized patients with acute bacterial skin and skin structure infections. *Infectious Diseases and Therapy*, v. 9, p. 89–106, 2020.

KANG, S. et al. Comparison of acute kidney injury and clinical prognosis of vancomycin monotherapy and combination therapy with beta-lactams in the intensive care unit. *PLoS One*, v. 14, n. 6, p. e0217908, 5 jun. 2019.

KUNMING, P. et al. Vancomycin associated acute kidney injury: A longitudinal study in China. *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, p. 632107, 2021.

MCQUEEN, K. E.; CLARK, D. W. Does combination therapy with vancomycin and piperacillin-tazobactam increase the risk of nephrotoxicity versus vancomycin alone in pediatric patients? *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, v. 21, n. 4, p. 332–338, jul.-ago. 2016.

MITEVSKA, E. et al. The prevalence, risk, and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in diverse populations across Canada: A systematic review. *Pathogens*, v. 10, p. 393, 2021.

PETEJOVA N., Martinek A., Zadrazil J., Kanova M., Klementa V., Sigutova R., Kacirova I., Hrabovsky V., Svagera Z., Stejskal D. Acute kidney injury in septic patients treated by selected nephrotoxic antibiotic agents-pathophysiology and biomarkers-a review. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:7115.

PETEJOVA, N. et al. Acute kidney injury in septic patients treated by selected nephrotoxic antibiotic agents-pathophysiology and biomarkers-a review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, p. 7115, 2020.

ROBERTSON, A. D. et al. Incidence of acute kidney injury among patients receiving the combination of vancomycin with piperacillin-tazobactam or meropenem. *Pharmacotherapy*, v. 38, n. 12, p. 1184–1193, dez. 2018.

TANTRANONT, N. et al. Vancomycin nephrotoxicity: Vancomycin tubular casts with characteristic electron microscopic findings. *Clinical Nephrology Case Studies*, v. 7, p. 66–72, 2019.