

EFICÁCIA DOS ANTIOXIDANTES NA PREVENÇÃO DA NEFROTOXICIDADE INDUZIDA POR VANCOMICINA EM PACIENTES INTERNADOS NA UTI: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Karine dos Santos Lopes ¹

Edilmária da Silva Dias ²

Anna Mally de Leão e Neves Eduardo ³

Resumo: **Objetivo:** avaliar a eficácia de antioxidantes adjuvantes na prevenção da nefrotoxicidade associada à vancomicina (NAV) em adultos hospitalizados. **Métodos:** revisão sistemática conduzida conforme PRISMA 2020. Foram buscados ensaios clínicos randomizados nas bases PubMed, BVS e CENTRAL, desde a origem até outubro de 2025. Critérios de elegibilidade: adultos em uso de vancomicina (≥ 7 dias), função renal basal preservada, intervenção antioxidante concomitante (N-acetilcisteína, ácido ascórbico, melatonina ou silimarina), comparador placebo/cuidados padrão e avaliação de desfechos renais (IRA segundo KDIGO/RIFLE, creatinina, ureia, clearance/TFG, NGAL). Dois revisores, de forma independente, realizaram triagem, extração e avaliação do risco de viés (RoB 2). **Resultados:** quatro ensaios randomizados (2020–2025) foram incluídos. Todas as intervenções antioxidantes reduziram a incidência de injúria renal aguda e melhoraram parâmetros de função renal quando comparadas ao controle; observou-se também redução de NGAL e tendência a preservação da TFG. Três estudos apresentaram baixo risco de viés global e um estudo, algumas preocupações. **Conclusão:** antioxidantes adjuvantes podem reduzir a NAV e melhorar marcadores renais, com plausibilidade biológica e perfil de segurança favorável; ensaios multicêntricos maiores são necessários para confirmar magnitude e generalização do efeito.

Palavras-chave: vancomicina; nefrotoxicidade; antioxidantes; injúria renal aguda; revisão sistemática; N-acetilcisteína; ácido ascórbico; melatonina; silimarina.

1 INTRODUÇÃO

Perante o amplo uso da vancomicina em UTI e enfermagem, a nefrotoxicidade associada à vancomicina (NAV) permanece frequente, com incidência variando de 5% a 43% conforme definição e população estudada; riscos aumentam com exposições elevadas e comorbidades. Diretrizes recentes recomendam monitorização por razão entre a área sob a

¹ Graduanda do curso de Farmácia – e-mail: karine.lopes17@lseducacional.com

² Graduanda do curso de Farmácia – e-mail: karine.lopes17@lseducacional.com

³ Professora orientadora Esp., Me., Dra. em Ciências e Tecnologia. E-mail: anna.neves@unils.edu.br

curva (AUC) da concentração do fármaco ao longo de 24 horas e a concentração inibitória mínima (MIC/CMI) do patógeno justamente para mitigar esse dano renal. Esses achados epidemiológicos sustentam a necessidade de estratégias adjuvantes de proteção tubular em pacientes expostos ao fármaco (VAN HAL; PATERSON; LODISE, 2013; RYBAK et al., 2020).

Nesse contexto, o uso de antioxidantes vem sendo estudado para prevenir ou atenuar a VAN, sob a premissa de que o estresse oxidativo contribui para a lesão tubular. Em um ensaio clínico randomizado (ECR) com N-acetilcisteína (NAC), Badri et al. observaram menor elevação de creatinina e menor queda de clearance de creatinina no grupo NAC vs. controle, sugerindo efeito nefroprotetor compatível com reposição de glutatona e “scavenging” de espécies reativas de oxigênio (BADRI et al., 2020). Em pacientes críticos, ácido ascórbico (vitamina C) reduziu a variação absoluta de creatinina e a queda de clearance, com tendência à menor incidência de NAV, embora em amostra preliminar (HESHAM EL-SHERAZY et al., 2021).

Outros compostos com atividade antioxidante também mostraram sinal de benefício. Em outro ECR duplo-cego, melatonina (3 mg, 2×/dia) diminuiu a ocorrência de injúria renal aguda (IRA) por critérios laboratoriais e por NGAL, reforçando ação antioxidante/anti-inflamatória (ABBASI et al., 2023). Mais recentemente, um ECR multicêntrico, duplo-cego, com silimarina (140 mg, 3×/dia) reportou menor IRA relacionada à vancomicina e melhora de marcadores oxidativos séricos, apontando nefroproteção potencial sob uso clínico real (KARIMIAN et al., 2025).

Apesar desses ECRs publicados, não identificamos nenhuma revisão sistemática dedicada e focada exclusivamente em antioxidantes como adjuvantes para prevenção da NAV em humanos, o que limita síntese quantitativa, avaliação comparativa entre moléculas e análise de consistência e segurança entre estudos, dificultando tomadas de decisão nesse contexto de saúde.

Diante do exposto, essa revisão teve o objetivo de analisar a eficácia dos antioxidantes adjuvantes (N-acetilcisteína, ácido ascórbico, melatonina, silimarina) na prevenção da nefrotoxicidade associada à vancomicina, comparados a placebo ou cuidado padrão.

2 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Trata-se de uma revisão sistemática conduzida de acordo com o *Cochrane Handbook* e escrita conforme as diretrizes do *PRISMA 2020 explanation and elaboration* (PAGE et al., 2020).

A definição dos critérios de elegibilidade seguiu as recomendações do *checklist PRISMA 2020*, com base no modelo *PICO* (População, Intervenção, Comparador e Desfecho). Foram considerados elegíveis estudos originais, clínicos e randomizados que investigaram estratégias farmacológicas de prevenção da nefrotoxicidade induzida por vancomicina em pacientes adultos.

Foram incluídos estudos que avaliaram o uso de agentes antioxidantes ou nefroprotetores, administrados de forma concomitante à vancomicina, com mensuração de função renal por meio de creatinina sérica, depuração de creatinina, ureia ou biomarcadores precoces de lesão renal (como NGAL).

Foram elegíveis ensaios clínicos controlados que: (1) envolveram participantes com idade ≥ 18 anos, internados em ambiente hospitalar (enfermaria ou UTI), (2) apresentaram função renal basal preservada (depuração de creatinina > 60 mL/min ou ausência de doença renal prévia), (3) utilizaram vancomicina por período mínimo de sete dias, e (4) aplicaram critérios padronizados de definição de IRA como os estabelecidos por KDIGO (2012) ou variações equivalentes (aumento $\geq 0,3$ mg/dL ou $\geq 50\%$ da creatinina sérica em até sete dias).

Foram excluídos estudos observacionais, relatos de caso, revisões narrativas, experimentos *in vitro* ou em modelo animal, e ensaios que não avaliaram desfechos renais de forma quantitativa. Também foram excluídos participantes com doença renal crônica prévia, hemodinâmica instável, uso concomitante de outros agentes nefrotóxicos não controlados (como aminoglicosídeos, AINES ou contraste iodado) e pacientes pediátricos.

As buscas foram realizadas nas bases de dados Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e CENTRAL (Cochrane Library). A estratégia de busca foi desenvolvida seguindo um protocolo de vocabulário controlado e não controlado, contendo palavras-chave que combinavam termos *MeSH* (Medical Subject Headings), DECS (Descritores em Ciências da Saúde) e termos livres relacionados ao tema de investigação, utilizando a combinação dos operadores booleanos AND, OR e NOT. A última busca foi realizada em outubro de 2025. As estratégias de busca utilizadas em cada base de dados foram demonstradas no apêndice 1.

O software *Mendeley* (Elsevier, Londres, Reino Unido) foi utilizado para o gerenciamento dos registros. Todos os registros recuperados das bases de dados eletrônicas foram importados e organizados em coleções específicas correspondentes a cada etapa do processo de seleção. Procedimentos automáticos e manuais foram realizados para identificar e remover registros duplicados, e as referências foram exportadas para ferramentas de extração e análise de dados quando necessário.

Dois revisores independentes realizaram a triagem dos títulos e resumos recuperados com base nos critérios de elegibilidade. Os textos completos foram obtidos quando os registros eram potencialmente relevantes ou apresentavam informações incertas. Em seguida, pares de revisores avaliaram os textos completos quanto à elegibilidade, buscando informações adicionais junto aos autores dos estudos quando necessário. As divergências foram resolvidas por meio de discussão, com arbitragem de um terceiro revisor.

Utilizando o *Google Sheets* (Google LLC, Mountain View, CA, EUA), dois revisores independentes extraíram os dados de cada ensaio clínico randomizado elegível. Foram realizadas etapas de calibração antes da extração dos dados para garantir a consistência em todo o processo. As divergências foram resolvidas por meio de discussão, com arbitragem de um terceiro revisor.

Os dados extraídos de cada estudo incluído foram definidos previamente com base no objetivo central da revisão, que consistiu em avaliar a eficácia de agentes antioxidantes na prevenção da nefrotoxicidade induzida por vancomicina. O desfecho primário considerado foi a ocorrência de IRA. Foram também coletados dados secundários relacionados à função renal, incluindo variação da ureia, depuração de creatinina, níveis de NGAL plasmático e tempo até o desenvolvimento da LRA. Além disso, foram extraídas informações complementares sobre características da população, tipo de intervenção antioxidante, dose e duração da terapia, bem como as intervenções do grupo controle e parâmetros laboratoriais basais.

Avaliamos o risco de viés para cada desfecho utilizando a versão 2 da ferramenta *Cochrane Risk-of-Bias* para ensaios clínicos randomizados (RoB 2). Essa ferramenta aborda cinco domínios: processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados ausentes de desfecho, mensuração dos desfechos e seleção dos resultados relatados. Para cada domínio, descrevemos os procedimentos informados nos estudos originais, incorporando citações textuais quando aplicável. As avaliações do risco de viés foram realizadas de forma independente por dois revisores e classificadas como “baixo risco de viés”, “algumas

preocupações” ou “alto risco de viés”, conforme os critérios da Cochrane. As divergências foram resolvidas por meio de discussão, com arbitragem de um terceiro revisor.

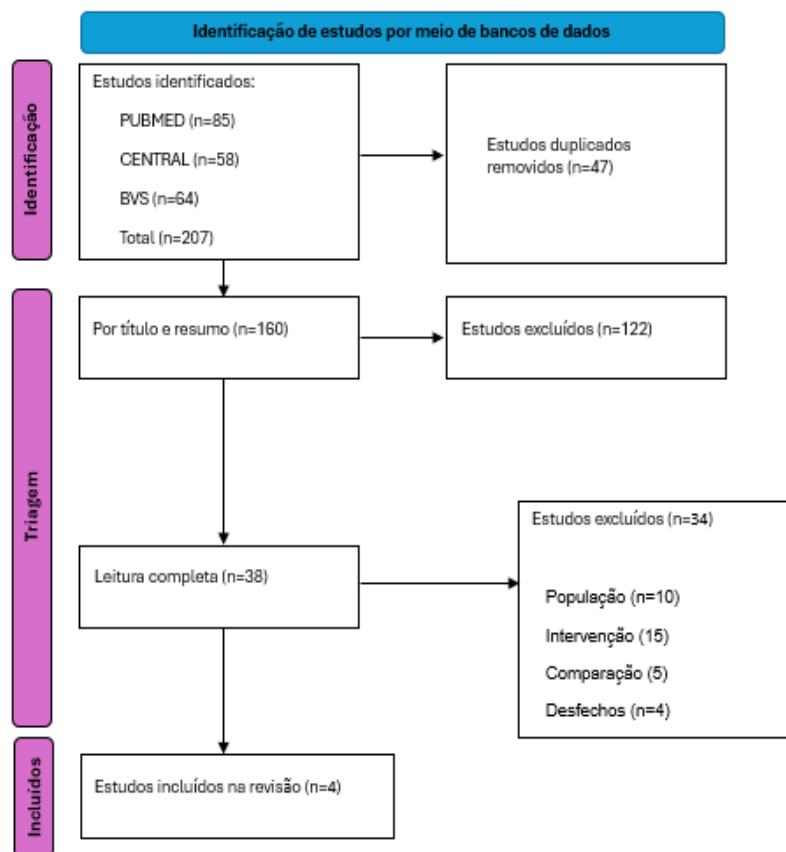
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca sistemática foi conduzida nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e CENTRAL (Cochrane Library), sem restrição de idioma ou data, resultando em 207 registros identificados inicialmente.

Após a remoção de duplicatas ($n = 47$), 160 registros permaneceram para triagem por título e resumo. Desses, 122 registros foram excluídos por não atenderem ao objetivo da revisão (estudos experimentais em animais, revisões narrativas, relatos de caso ou ausência de intervenção antioxidante).

Os 38 textos completos restantes foram avaliados quanto à elegibilidade segundo os critérios de elegibilidade definidos. Após leitura integral, 34 estudos foram excluídos e 4 estudos foram considerados elegíveis (Fluxograma 1).

Fluxograma 1 - Fluxograma PRISMA 2020 ilustrando o processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos na revisão sistemática. Fonte: Elaborado pelas autoras.



Os quatro estudos incluídos nesta revisão apresentaram delineamento randomizado, controlado e de natureza clínica, avaliando intervenções antioxidantes para a prevenção da nefrotoxicidade induzida por vancomicina (VIN) em pacientes adultos hospitalizados. O ensaio de Badri et al. (2020) investigou o efeito da N-acetilcisteína (600 mg, duas vezes ao dia) em pacientes tratados com vancomicina, observando redução significativa na elevação da creatinina sérica. El-Sherazy et al. (2021) avaliou o impacto do ácido ascórbico (vitamina C, 2 g/dia) em pacientes críticos, demonstrando menor incidência de IRA em comparação ao grupo controle. O estudo de Abbasi et al. (2023) examinou o uso da melatonina (3 mg, duas vezes ao dia por sete dias) em pacientes internados em UTI, verificando efeito protetor significativo com base nos níveis de NGAL e critérios RIFLE. Por fim, Karimian et al. (2025) analisou a administração de silimarina (140 mg, três vezes ao dia) como agente nefroprotetor em pacientes sob tratamento prolongado com vancomicina, evidenciando melhora dos parâmetros de função renal e menor incidência de LRA. Em conjunto, os estudos apresentaram amostras entre 60 e 120 participantes, duração média de acompanhamento de 7 a 14 dias, e desfechos primários relacionados à variação da creatinina sérica e à ocorrência de LRA, sugerindo benefício potencial do uso de antioxidantes como estratégia preventiva da VIN (Tabela 1).

Tabela 1 - Características gerais dos estudos incluídos

Autor e ano	País	Desenho do estudo	População e amostra (n)	Intervenção (dose/duração)	Comparador	Desfechos avaliados	Critério diagnóstico de LRA	Principais resultados
Badri et al., 2020	Egito	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego	80 pacientes adultos em uso de vancomicina (≥ 7 dias), sem doença renal prévia	N-acetilcisteína 600 mg VO, 2x/dia por 7 dias	Placebo	Creatinina sérica, ureia, clearance de creatinina	KDIGO ($\uparrow \geq 0,3$ mg/dL ou $\geq 50\%$ da creatinina basal)	Redução significativa na incidência de nefrotoxicidade e menores níveis de creatinina no grupo intervenção
El-Sherazy et al., 2021	Egito	Ensaio clínico randomizado	100 pacientes críticos em UTI recebendo vancomicina	Ácido ascórbico 2 g/dia (IV) até o fim do uso do antibiótico	Placebo	Creatinina sérica, ureia, TFG estimada	KDIGO 2012	Menor taxa de LRA no grupo ácido ascórbico; efeito protetor antioxidante significativo
Abbasi et al., 2023	Irã	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego	90 pacientes adultos em UTI com função renal preservada	Melatonina 3 mg VO, 2x/dia por 7 dias	Placebo	Creatinina sérica, NGAL plasmático, volume urinário	RIFLE (Risk, Injury, Failure) + NGAL >150 ng/mL	Redução significativa da LRA baseada em NGAL e melhor preservação da função renal
Karimian	Irã	Ensaio	70 pacientes	Silimarina 140	Placebo	Creatinina	KDIGO	Menor

et al., 2025	clínico randomizado	adultos em tratamento prolongado com vancomicina	mg VO, 3x/dia por 14 dias	sérica, ureia, TFG, tempo até IRA	2012	incidência de LRA e melhor manutenção da TFG no grupo silimarina
--------------	---------------------	--	---------------------------	-----------------------------------	------	--

Fonte: Elaborada pelas autoras; Legenda: LRA: injúria renal aguda; VO: via oral; IV: via intravenosa; NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin; TFG: taxa de filtração glomerular; KDIGO: kidney disease: improving global outcomes; RIFLE: risk, injury, failure, loss, end-stage kidney disease.

A avaliação do risco de viés foi conduzida por meio da ferramenta Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2), considerando o desfecho primário de todos os estudos — ocorrência de IRA associada ao uso de vancomicina. De modo geral, os quatro ensaios clínicos apresentaram baixo risco de viés em grande parte dos domínios avaliados. Todos os estudos relataram adequadamente o processo de randomização, com geração de sequência aleatória e ocultação da alocação, caracterizando baixo risco nesse domínio. Apenas um estudo (Karimian et al., 2025) apresentou informações limitadas sobre o método de ocultação, sendo classificado com algumas preocupações. Quanto a desvios das intervenções pretendidas, os ensaios de Abbasi et al. (2023) e Badri et al. (2020) foram duplo-cegos e seguiram rigorosamente o protocolo, indicando baixo risco, enquanto os demais estudos foram controlados, mas com potencial influência de conhecimento da intervenção pelos participantes, resultando em algumas preocupações.

No domínio de dados ausentes de desfecho, todos os estudos apresentaram seguimento adequado e perdas inferiores a 10%, indicando baixo risco. A mensuração dos desfechos foi consistente, com métodos laboratoriais padronizados (creatinina sérica e critérios KDIGO ou RIFLE), não havendo indícios de viés de detecção. Por fim, quanto à seleção dos resultados relatados, todos os estudos apresentaram desfechos coerentes com os objetivos propostos, sem evidências de omissão seletiva. Assim, considerando o conjunto das evidências, três estudos (Badri et al., 2020; El-Sherazy et al., 2021; Abbasi et al., 2023) foram classificados como de baixo risco de viés global, enquanto Karimian et al. (2025) foi avaliado com algumas preocupações, principalmente devido à ausência de clareza no mascaramento dos avaliadores e na ocultação da alocação (Figuras 1 e 2).

Figura 1 - Avaliação do risco de viés por domínio conforme a ferramenta Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2) para o desfecho primário.

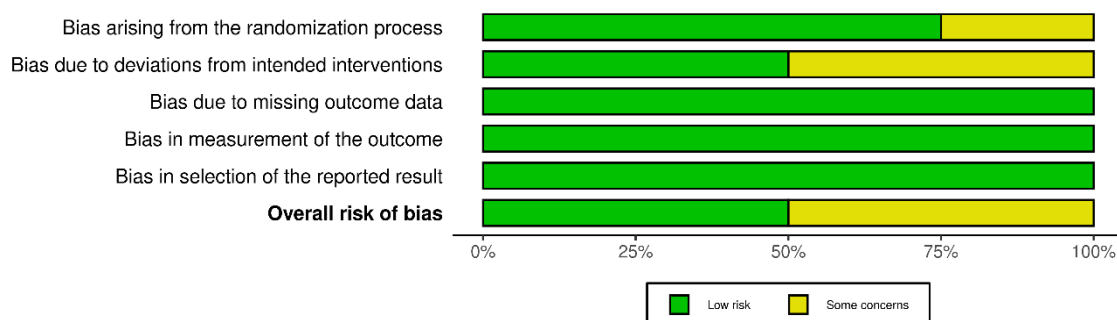
		Risk of bias domains				
		D1	D2	D3	D4	D5
Study	Badri et al., 2020	+	+	+	+	+
	El-Sherazy et al., 2021	+	-	+	+	+
	Abbasi et al., 2023	+	+	+	+	+
	Karimian et al., 2025	-	-	+	+	+
		Overall				
		+	-	+	+	+
		+	+	+	+	+
		-	-	+	+	+

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Some concerns
+ Low

Fonte: Elaborada pelas autoras.

Figura 3 - Síntese do risco de viés por estudo e domínio, conforme a ferramenta Cochrane RoB 2.



Fonte: Elaborada pelas autoras.

O desfecho primário analisado foi a ocorrência de IRA associada ao uso de vancomicina, avaliada conforme critérios diagnósticos padronizados (KDIGO ou RIFLE). Os quatro ensaios clínicos incluídos demonstraram redução significativa da incidência de LRA nos grupos que receberam intervenção antioxidante em comparação aos grupos controle. O estudo de Badri et al. (2020) evidenciou menor elevação da creatinina sérica e incidência de nefrotoxicidade no grupo tratado com N-acetilcisteína, enquanto El-Sherazy et al. (2021) relatou que o uso de ácido ascórbico reduziu substancialmente a taxa de LRA em pacientes críticos. De forma semelhante, Abbasi et al. (2023) observou que a administração de melatonina resultou em redução significativa dos casos de LRA com base tanto nos níveis de

creatinina quanto de NGAL plasmático. Já Karimian et al. (2025) identificou menor ocorrência de LRA e melhor preservação da função renal com o uso de silimarina.

Nos quatro estudos, observou-se tendência de melhora nos parâmetros renais entre os pacientes que receberam antioxidantes. Badri et al. (2020) e El-Sherazy et al. (2021) relataram reduções significativas nos níveis de ureia e estabilização da creatinina sérica, enquanto Abbasi et al. (2023) demonstrou decréscimo expressivo nos níveis de NGAL, indicando proteção tubular precoce. O estudo de Karimian et al. (2025) evidenciou aumento significativo da taxa de filtração glomerular e atraso na manifestação da IRA, sugerindo benefício funcional sustentado.

Os resultados desta revisão sistemática indicam que diferentes agentes antioxidantes, como N acetilcisteína, ácido ascórbico, melatonina e silimarina, apresentam efeito potencialmente protetor contra a nefrotoxicidade induzida por vancomicina em pacientes adultos hospitalizados. Todos os quatro ensaios clínicos incluídos relataram redução significativa na incidência de IRA, conforme critérios diagnósticos padronizados (KDIGO ou RIFLE). Esses achados reforçam a hipótese de que o estresse oxidativo desempenha papel central na fisiopatologia da lesão renal associada à vancomicina e que o bloqueio de vias oxidativas e inflamatórias pode mitigar o dano tubular renal induzido por esse antibiótico.

Os resultados encontrados nesta revisão contrastam parcialmente com os da revisão sistemática de Rahmani et al. (2022), que analisou estudos clínicos e pré-clínicos publicados até 2019 e concluiu que as evidências em humanos ainda eram insuficientes para confirmar o benefício dos antioxidantes na prevenção da nefrotoxicidade induzida por vancomicina. Enquanto Rahmani e colaboradores identificaram apenas um ensaio clínico com resultados não significativos, a presente síntese amplia o corpo de evidências, incorporando quatro ensaios clínicos randomizados publicados entre 2020 e 2025, todos com desfechos clínicos e laboratoriais favoráveis. Dessa forma, nossos achados não apenas complementam a literatura existente, mas também fortalecem o nível de evidência quanto à aplicabilidade dos antioxidantes na prática clínica.

Além da redução da incidência de IRA, observou-se melhora consistente em desfechos secundários de função renal, como estabilização da creatinina sérica, redução dos níveis de ureia e diminuição de biomarcadores de lesão tubular precoce, como o NGAL. Esses resultados sugerem que a administração de antioxidantes não apenas previne a instalação da IRA, mas também pode atenuar a progressão do dano renal durante o uso prolongado da vancomicina. Entre as substâncias analisadas, a melatonina e a silimarina destacaram-se pelo

impacto mais pronunciado na melhora dos marcadores renais e pela ausência de efeitos adversos relevantes, o que reforça sua segurança potencial para uso clínico.

Do ponto de vista fisiopatológico, a nefrotoxicidade induzida por vancomicina envolve formação de espécies reativas de oxigênio, disfunção mitocondrial e inflamação tubular. Os antioxidantes atuam justamente sobre essas vias, promovendo neutralização dessas espécies e preservação da integridade celular. Assim, o conjunto dos estudos clínicos incluídos nesta revisão confere plausibilidade biológica aos efeitos observados e coerência entre os achados experimentais e clínicos, indicando que o benefício observado em modelos animais pode ser traduzido para o contexto humano.

Algumas limitações metodológicas devem ser reconhecidas. O número total de estudos clínicos disponíveis ainda é reduzido, com amostras variando entre 60 e 120 participantes, o que limita a generalização dos resultados. Houve heterogeneidade entre os protocolos quanto à dose, duração da intervenção e critérios diagnósticos de IRA, o que pode influenciar a magnitude do efeito. Além disso, embora a avaliação pelo instrumento RoB 2 tenha indicado baixo risco de viés global, alguns estudos apresentaram preocupações moderadas relacionadas ao mascaramento dos avaliadores e à ocultação da alocação, o que reforça a necessidade de ensaios clínicos multicêntricos e de maior robustez metodológica.

Do ponto de vista clínico, os achados desta revisão sugerem que a suplementação antioxidante pode representar uma estratégia adjuvante promissora para pacientes em uso de vancomicina, especialmente em contextos de maior risco de nefrotoxicidade, como terapia prolongada, doses elevadas ou internação em unidade de terapia intensiva. No entanto, recomenda-se que o uso rotineiro desses agentes seja adotado com cautela até que novas evidências confirmem sua eficácia e segurança em populações mais amplas e diversas.

Futuras investigações devem concentrar-se em avaliar diferentes combinações e dosagens de antioxidantes, bem como em explorar biomarcadores precoces de injúria renal como desfechos clínicos. A padronização dos critérios diagnósticos e o uso de desfechos clínicos relevantes, como necessidade de diálise, tempo de hospitalização e mortalidade, também são essenciais para aprimorar a comparabilidade entre estudos e fortalecer a base de evidências.

Em síntese, esta revisão sistemática é a mais recente a reunir exclusivamente ensaios clínicos randomizados em humanos avaliando antioxidantes na prevenção da nefrotoxicidade induzida por vancomicina. Os resultados indicam benefício consistente e biologicamente plausível, com baixo risco de viés global, sustentando a hipótese de que a modulação do

estresse oxidativo pode ser uma estratégia eficaz para prevenir a IRA associada à vancomicina, embora ainda sejam necessários estudos de maior escala para confirmar esses achados.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desta revisão sistemática demonstram que o uso de agentes antioxidantes, incluindo N acetilcisteína, ácido ascórbico, melatonina e silimarina, está associado à redução da IRA em pacientes tratados com vancomicina. Os estudos analisados indicam melhora dos marcadores de função renal e sugerem um efeito protetor consistente e biologicamente plausível contra a nefrotoxicidade induzida por esse antibiótico. Apesar dessas evidências promissoras, o número de ensaios clínicos disponíveis ainda é limitado e novos estudos são necessários.

REFERÊNCIAS

- ABBASI, Saeid; BIGHARAZ, Ehsan; FARSAEI, Shadi; MANSOURIAN, Marjan. Could melatonin prevent vancomycin-induced nephrotoxicity in critically ill patients? A randomized, double-blinded controlled trial. **Caspian Journal of Internal Medicine**, v. 14, n. 1, p. 76–82, 2023. DOI: 10.22088/cjim.14.1.76.
- BADRI, Shirinsadat; SOLTANI, Rasool; SAYADI, Mina; KHORVASH, Farzin; MEIDANI, Mohsen; TAHERI, Shahram. Effect of N-acetylcysteine against vancomycin-induced nephrotoxicity: a randomized controlled clinical trial. **Archives of Iranian Medicine**, v. 23, n. 6, p. 397–402, 2020. DOI: 10.34172/aim.2020.33.
- EL-SHERAZY, Nouran Hesham; BAZAN, Naglaa Samir; SHAHEEN, Sara Mahmoud; SABRI, Nagwa A. Impact of ascorbic acid in reducing the incidence of vancomycin associated nephrotoxicity in critically ill patients: a preliminary randomized controlled trial. **F1000Research**, v. 10, n. 929, p. 1–14, 2021. DOI: 10.12688/f1000research.55619.1.
- KARIMIAN, Ava; KARIMZADEH, Iman; SHAFIEKHANI, Mojtaba; HEIDARI, Reza; MASJEDI, Fatemeh; IZADI, Fatemeh; BARSHAN-TASHNIZI, Nazanin; KANE-GILL, Sandra L.; MAHMOUDI, Laleh. Protective effects of silymarin on preventing vancomycin nephrotoxicity in infectious patients: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, pilot clinical trial. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 398, p. 2945–2960, 2025. DOI: 10.1007/s00210-024-03372-5.

PAGE, Matthew J. et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 160, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n160.

RYBAK, Michael J. et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 77, n. 11, p. 835–864, 2020. DOI: 10.1093/ajhp/zxaa036.

VAN HAL, S. J.; PATERSON, D. L.; LODISE, T. P. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 57, n. 2, p. 734–744, 2013. DOI: 10.1128/AAC.01568-12.

BELLOMO, Rinaldo; RONCO, Claudio; KELLUM, John A.; MEHTA, Ravindra L.; PALEVSKY, Paul M.; Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. **Critical Care**, v. 8, n. 4, p. R204–R212, 2004. DOI: 10.1186/cc2872.

KHAWAR, Omar; KELLUM, John A.; LEVIN, Adeera; PAVLOVIC, Marija; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. **Kidney International Supplements**, v. 2, n. 1, p. 1–138, 2012. DOI: 10.1038/kisup.2012.1.

RAHMANI, H.; KHALILI, H. Prevention of vancomycin-induced nephrotoxicity: an updated review of clinical and preclinical studies. **Infectious Disorders – Drug Targets**, v. 22, n. 2, p. e310321192584, 2022. DOI: 10.2174/1871526521666210331164552. PMID: 33797371.

APÊNDICE 1

Estratégias de busca

Medline via Pubmed

32.#15 AND #22 AND #31

31.#29 NOT #30

30.animals [mh] NOT humans [mh]

29.#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28

28.groups[tiab]

27.trial[tiab]

26.randomly[tiab]

25.randomized[tiab]

24.controlled clinical trial[pt]

23.randomized controlled trial[pt]

22.#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21

21.antioxidant*[Title/Abstract]

20."silymarin"[Title/Abstract]

19."melatonin"[Title/Abstract]

18."ascorbic acid"[Title/Abstract] OR "vitamin C"[Title/Abstract]

17."N-acetylcysteine"[Title/Abstract] OR "NAC"[Title/Abstract]

16."antioxidants"[Mesh]

15.#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
OR #13 OR #14

14."nephrotoxicity"[Title/Abstract]

13."renal toxicity"[Title/Abstract]

12."acute kidney injury"[Title/Abstract] OR "AKI"[Title/Abstract]

11."kidney injury"[Title/Abstract]

10."renal impairment"[Title/Abstract]

9."nephrotoxic effect"[Title/Abstract]

8."vancomycin-induced nephrotoxicity"[Title/Abstract]

7."vancomycin associated nephrotoxicity"[Title/Abstract]

6."vancomycin nephrotoxicity"[Title/Abstract]

5."nephrotoxicity, vancomycin"[Mesh]

4."Vancomycin/adverse effects"[Mesh]

3."Vancomycin/toxicity"[Mesh]

2."Vancomycin"[Mesh]

1.vancomycin[Title/Abstract]

Total: 85

Data: 10/2025

Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)

1.((vancomicina) OR ("toxicidade renal") OR ("nefrotoxicidade") OR ("lesão renal aguda") OR ("injúria renal aguda"))

AND

((("antioxidante") OR ("N-acetilcisteína") OR ("ácido ascórbico") OR ("vitamina C") OR ("melatonina") OR ("silimarina") OR ("cardo-mariano"))

AND

((("ensaio clínico randomizado") OR ("ensaio clínico controlado") OR ("estudo clínico") OR (randomizado)))

Total: 64

Date: 10/2025

CENTRAL Cochrane

1.("vancomycin"):ti,ab,kw

2.("vancomycin-induced nephrotoxicity"):ti,ab,kw

3.("vancomycin associated nephrotoxicity"):ti,ab,kw

4.("acute kidney injury"):ti,ab,kw

5.("nephrotoxicity"):ti,ab,kw

6.#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5

7.("antioxidants"):ti,ab,kw

8.("N-acetylcysteine"):ti,ab,kw OR ("NAC"):ti,ab,kw

9.("ascorbic acid"):ti,ab,kw OR ("vitamin C"):ti,ab,kw

10.("melatonin"):ti,ab,kw

11.("silymarin"):ti,ab,kw OR ("milk thistle"):ti,ab,kw

12.#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11

13.("randomized controlled trial"):pt OR ("controlled clinical trial"):pt OR (randomized):ti,ab,kw OR (placebo):ti,ab,kw

14.#6 AND #12 AND #13