

Ronaldo Morales Junior¹ , Vanessa D'Amaro Juodinis¹ , Isabela Cristina Pinheiro de Freitas Santos¹ , Camila Canuto Campioni¹ , Flávia Gatto de Almeida Wirth¹ , Livia Maria Goncalves Barbosa² , Daniela Carla de Souza² , Sílvia Regina Cavani Jorge Santos³ 

1. Departamento de Farmácia, Hospital Sírio-Libanês - São Paulo (SP), Brasil.
2. Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Sírio-Libanês - São Paulo (SP), Brasil.
3. Centro de Farmacocinética Clínica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Monitoramento orientado pela área sob a curva da vancomicina em pacientes pediátricos

RESUMO

Objetivo: Avaliar a probabilidade de atingir o alvo pela razão entre a área sob a curva e a concentração inibitória mínima de vancomicina em pacientes pediátricos após o esquema de dose empírica e demonstrar a aplicabilidade desse método para o monitoramento da vancomicina.

Metódos: Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo que incluiu pacientes pediátricos com função renal normal internados entre janeiro e dezembro de 2020. O modelo de um compartimento com cinética de primeira ordem foi utilizado para estimar os parâmetros farmacocinéticos, e a área sob a curva foi calculada pela regra do trapézio. O alvo terapêutico foi definido como a razão entre a área sob a curva e a concentração inibitória mínima ≥ 400 e < 600 . O teste do qui-quadrado foi aplicado para comparar a probabilidade de atingir o alvo nos grupos etários, enquanto os parâmetros farmacocinéticos foram comparados pelo teste de Kruskal-Wallis com o teste de Dunn para análises *post hoc*. Consideraram-se significativos os valores de $p < 0,05$.

Resultados: Foram analisados, no total, 42 pares de níveis de vancomicina de 17 pacientes inscritos neste estudo. Após a dose diária empírica de vancomicina, o alvo terapêutico foi atingido em cinco (29%) pacientes; quatro pacientes (24%) apresentavam razão entre a área sob a curva inicial supraterapêutica e o valor de concentração inibitória mínima ($> 600\text{mg.h/L}$) e oito (47%) tinham valores subterapêuticos ($< 400\text{mg.h/L}$). Os patógenos mais identificados foram *Staphylococcus* spp. ($n = 7$). Os níveis de vale e as áreas sob a curva mostraram valores moderados de correlação ($R^2 = 0,73$). Um (6%) paciente apresentou lesão renal aguda.

Conclusão: A maioria dos pacientes não atingiu o alvo terapêutico com esquema de dose empírica de vancomicina, e a implementação de dosagem baseada na área sob a curva usando duas medições de amostra permitiu ajustes de dose em tempo real com base nos parâmetros farmacocinéticos dos indivíduos.

Descritores: Vancomicina; Monitoramento de medicamentos; Farmacocinética; Criança

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 11 de Fevereiro de 2021
Aceito em 18 de Setembro de 2021

Autor correspondente:

Ronaldo Morales Júnior
Departamento de Farmácia
Hospital Sírio-Libanês
Rua Dona Adma Jafet, 91 - Bela Vista
CEP: 01308-050 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: morales.ronaldo@gmail.com

Editor responsável: José Roberto Fioretto

DOI: 10.5935/0103-507X.20220009-pt

INTRODUÇÃO

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo geralmente prescrito para tratar infecções bacterianas *Gram*-positivas invasivas, incluindo *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA - *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) e enterococos resistente à ampicilina.⁽¹⁾ Os melhores desfechos clínicos e bacteriológicos com vancomicina foram encontrados quando a área sob a curva (ASC) de concentração sérica por tempo em 24 horas atingiu um valor de 400 vezes a concentração inibitória mínima (CIM) do microorganismo, ou seja, $ASC_{24}/CIM > 400$.^(2,3)



A primeira diretriz para o monitoramento da vancomicina, publicada em janeiro de 2009 como um esforço conjunto da *Society of Infectious Disease Pharmacists* (SIDP), da *American Society of Hospital Pharmacists* (ASHP) e da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), recomendou o monitoramento do vale de vancomicina em pacientes adultos e sugeriu níveis séricos mínimos entre 15 e 20mg/L como suficientes para atingir $ASC_{24}/CIM > 400$.⁽⁴⁾ Os pacientes pediátricos foram excluídos dessas recomendações de monitoramento.

Diversos estudos foram realizados para tentar identificar os níveis séricos de vale ideais a serem utilizados como marcadores substitutos de ASC_{24}/CIM em crianças e recém-nascidos. Contudo, foi encontrada uma variabilidade generalizada de parâmetros farmacocinéticos nesses pacientes, corroborando com a necessidade de monitoramento guiado pela ASC para avaliar a exposição cumulativa ao fármaco durante um período de 24 horas.⁽⁵⁻⁹⁾

Em 2020, foi publicada um novo consenso para a dosagem e o monitoramento da vancomicina com a colaboração da *Pediatric Infectious Disease Society* (PIDS). A atualização recomendou que os níveis séricos de vale não sejam utilizados como preditores da ASC da vancomicina.⁽¹⁰⁾ A nova diretriz recomenda o monitoramento baseado na ASC de acordo com conceitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos (PK/PD), tanto em pacientes adultos como em pediátricos, para maximizar a eficácia antibiótica, minimizando, ao mesmo tempo, o risco de nefrotoxicidade.

A ASC da vancomicina pode ser calculada utilizando dois níveis de vancomicina em estado estacionário, obtidos durante o mesmo intervalo e calculando a ASC pela regra dos trapezoides.⁽¹¹⁾ Opcionalmente, pode ser utilizado um programa Bayesiano, mas seu elevado custo é a principal limitação dessa abordagem.⁽¹²⁾

Assim, seguindo as novas recomendações e dada à familiaridade dos nossos farmacêuticos com os cálculos farmacocinéticos, passamos de um monitoramento apenas por vale para uma estimativa da ASC com duas amostras nas unidades pediátricas do nosso hospital. O objetivo deste estudo foi avaliar a probabilidade de atingir o alvo (PAA) de ASC/CIM de vancomicina em pacientes pediátricos após o esquema de dose empírica e demonstrar a aplicabilidade desse método de monitoramento da vancomicina.

MÉTODOS

População de pacientes e desenho do estudo

Este estudo de coorte retrospectivo foi realizado na unidade de terapia intensiva pediátrica (UTI) do Hospital Sírio-Libanês, um complexo hospitalar filantrópico em São Paulo (SP), Brasil. Foram incluídos no estudo pacientes pediátricos (idade < 18 anos) hospitalizados entre janeiro e dezembro de 2020, que

receberam vancomicina durante, pelo menos, 48 horas. Foram excluídos os pacientes que apresentavam insuficiência renal aguda ou crônica com depuração de creatinina estimada inferior a 60mL/min/1,73m², usando a equação de Schwartz modificada⁽¹³⁾ ou recebendo terapia de substituição renal. Foram coletados dados demográficos, clínicos e microbiológicos. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local e registrado sob o CAAE 41216320.0.0000.5461.

As informações foram extraídas dos prontuários médicos eletrônicos. As variáveis dos dados incluíam idade, sexo, peso corporal total (PCT), altura (A), creatinina sérica (Scr), indicação de vancomicina, níveis séricos da vancomicina, culturas microbiológicas (sangue, urina, ponta de cateter, aspirado traqueal, ferida e líquido cefalorraquidiano), dose de vancomicina, data e hora da administração do medicamento e coletas de sangue.

Coleta de sangue e ensaio laboratorial

A terapia empírica com vancomicina começou com 10 a 15mg/kg quatro vezes por dia, com uma bomba de infusão de 1 hora. Duas amostras de sangue foram coletadas na segunda e sexta horas após o início da infusão, ao atingir o estado estacionário (após a administração de quatro doses ou 24 horas; o ponto de tempo foi aproximadamente igual a cinco vezes a meia-vida do fármaco). Se necessário, as doses eram ajustadas e os níveis séricos eram novamente verificados para assegurar o cumprimento do alvo, até os pacientes receberem alta ou serem transferidos para outro hospital.

As concentrações séricas de vancomicina foram medidas por imunoensaio fluorescente (VANC3, Cobas, Roche Diagnostics, Indianápolis, Estados Unidos). O limite de detecção deste ensaio foi de 4µg/mL.

Análise farmacocinética/farmacodinâmica

A implementação do protocolo de monitoramento da vancomicina com base na ASC ocorreu durante um período de 1 ano, de janeiro a dezembro de 2020. Desenvolveu-se uma calculadora de dose utilizando o programa Microsoft Excel, com base no modelo de compartimento único (Apêndice 1). Os usuários digitam as informações do paciente, os dados do esquema de dosagem e a data/hora/valor dos níveis pareados coletados, e a planilha eletrônica calcula a ASC e os valores farmacocinéticos. Os usuários podem inserir diferentes esquemas de dosagem e alvos da CIM para verificar os valores ASC/CIM previstos, com base nos parâmetros farmacocinéticos individuais. Foram utilizadas equações cinéticas de primeira ordem para estimar o pico e o vale previstos, a constante da taxa de eliminação (Kel), a meia-vida biológica ($T_{1/2}$), a depuração de vancomicina (CL_{van}) e o volume de distribuição (V_d). A ASC da vancomicina dos intervalos de dose (ASC_{tau}) foi estimada pela regra logarítmica trapezoidal, em que tau é 6 horas para os fármacos

administrados a cada 6 horas e, posteriormente, é multiplicada por quatro para calcular a ASC em 24 horas.⁽¹⁴⁾ As equações utilizadas na planilha eletrônica do Microsoft Excel foram validadas por Pai et al., que demonstraram que esses parâmetros farmacocinéticos e a ASC diária poderiam ser determinados com razoável precisão e baixo viés, utilizando picos próximos do estado estacionário, da pós-distribuição (1 a 2 horas após o fim da infusão) e de vales de concentração dentro do mesmo intervalo de dosagem.^(14,15) Os alvos terapêuticos foram definidos como $ASC_{0-24}/CIM \geq 400$ e < 600 . Quando não foi possível identificar o patógeno, presumiu-se que a CIM de vancomicina era 1mg/L, seguindo as recomendações das diretrizes de 2020.⁽¹⁰⁾

Desfechos e definições do estudo

O desfecho primário foi a PAA após a dosagem empírica. Os desfechos secundários incluíram a taxa de lesão renal aguda (LRA) associada à vancomicina e a relação entre os valores estimados de ASC e níveis séricos no vale.

A nefrotoxicidade associada à vancomicina foi definida como um aumento de 0,5mg/dL na Scr ou 50% da linha de base, sendo mais altamente atribuível à vancomicina do que a outra causa pela equipe primária.

Análise estatística

O programa Microsoft Excel, versão 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), e o programa GraphPad Prism, versão 8.0 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, EUA), foram utilizados para organizar e apresentar os dados populacionais e realizar as análises de correlação. Os dados relacionados com as características demográficas da população dos pacientes, bem como os resultados relacionados com as doses, com os níveis séricos e parâmetros farmacocinéticos são expressos como medianas (intervalo interquartil - IQ) porque foram aplicadas estatísticas não paramétricas, sendo observado um pequeno número de valores aberrantes. Para avaliar a correlação entre a ASC_{24} calculada e os vales de concentração sérica da vancomicina, foi realizada a análise do coeficiente de correlação linear de Pearson. Para as avaliações dos parâmetros farmacocinéticos neste estudo, foram atribuídos ao Grupo 1 (G1) pacientes < 1 ano de idade, ao Grupo 2 (G2) pacientes ≥ 1 e < 7 anos de idade e ao Grupo 3 (G3) pacientes ≥ 7 anos de idade, dado que os parâmetros da vancomicina diferem por idade.⁽¹⁶⁾ O teste do qui-quadrado foi aplicado para comparar a PCA entre os grupos. Os parâmetros farmacocinéticos foram comparados pelo teste não paramétrico Kruskal-Wallis com o teste de Dunn para análises *post hoc*. Consideramos significativos os valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Analisaram-se 19 sujeitos. Dois pacientes foram excluídos porque estavam em terapia de substituição renal. Os 17 pacientes restantes preenchiam os critérios de inclusão para esta investigação, sendo sete pacientes do sexo feminino (41%) e dez pacientes do sexo masculino (59%), representando 42 pares de níveis séricos de vancomicina para o monitoramento terapêutico. As características demográficas e clínicas dos pacientes são apresentadas na tabela 1. Como o hospital em que o estudo foi realizado era um centro de referência para transplante pediátrico de fígado, a maioria dos pacientes foi hospitalizada para transplante hepático (n = 8; 47%) e outras cirurgias abdominais (n = 3; 18%), seguidas de complicações respiratórias (n = 2; 12%) e meningite (n = 2; 12%). Os patógenos mais identificados foram *Staphylococcus spp.*, isolados no aspirado traqueal (58%), sangue (14%), pontas de cateter (14%) e líquido cefalorraquidiano (14%).

Após a dose diária empírica de vancomicina, o alvo terapêutico contra bactérias Gram-positivas com CIM de 1mg/L foi alcançado em cinco (29%) dos 17 pacientes. Não houve diferença estatisticamente significativa na PAA entre os grupos ($p = 0,355$) e nem correlação direta entre as variações

Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos de pacientes pediátricos

Características	Valor
Idade (anos)	1,5 (0,8 - 5,0)
< 1	5 (29)
≥ 1 e < 7	8 (47)
≥ 7	4 (24)
Sexo masculino	10 (59)
Peso corporal (kg)	9,7 (7,7 - 22,9)
Altura (cm)	79 (66 - 110)
Depuração da creatinina (60mL/min/1,73m ²)	151,9 (132,6 - 159,2)
Tempo de internação (dias)	14 (6 - 47)
Dose inicial de vancomicina (mg/kg)	11,1 (9,8 - 12,5)
Indicação de tratamento com vancomicina	
Abdominal/pélvica	10 (59)
Pulmonar	3 (18)
Bacteremia	2 (12)
Sistema nervoso central	2 (12)
Bactérias Gram-positivas isoladas	
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (29)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2 (12)
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (6)
<i>Viridans group streptococci</i>	1 (6)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (6)

Resultados expressos como mediana (intervalo interquartil) ou n (%).

de dose entre 10 e 15 mg/kg q6h e ASC ($p = 0,0586$). Apenas quatro pacientes (24%) tiveram valor inicial supraterapêutico da ASC/CIM ($> 600\text{mg.h/L}$) em comparação com oito (47%) com valor subterapêutico ($< 400\text{mg.h/L}$). Naqueles que não atingiram o alvo terapêutico com o esquema empírico, foi possível realizar pelo menos mais um cálculo da ASC após o ajuste da dose em sete pacientes com base nos seus parâmetros farmacocinéticos individuais, sendo que seis deles atingiram o alvo posteriormente. A PAA do esquema de dose empírica para diferentes valores da CIM é mostrada na figura 1, enquanto os dados populacionais dos parâmetros farmacocinéticos calculados são apresentados na tabela 2.

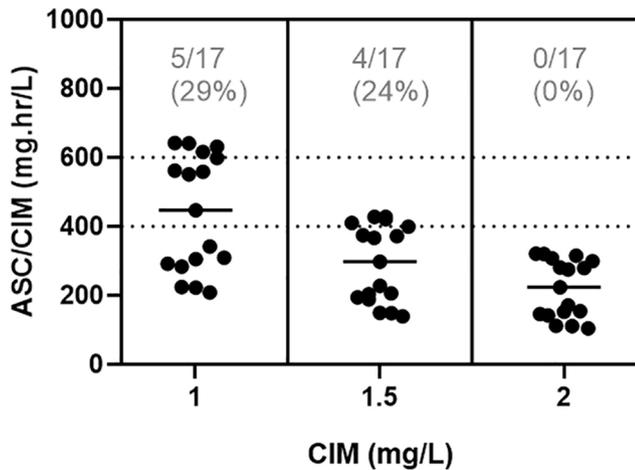


Figura 1 - Probabilidade global de alcance do alvo após esquema de dose empírica de vancomicina.

ASC - área sob a curva; CIM - concentração inibitória mínima.

Considerando todos os 42 cálculos de ASC realizados, a relação entre os níveis séricos de vale de vancomicina e a ASC calculada é representada na figura 2. Quando os valores de ASC observados estavam entre 400 e 600mg.h/L ($n = 18$),

a mediana de vale foi de 9,9 (8,1 - 12,4) mg/L. Além disso, dez (56%) dos 18 vales correspondentes foram inferiores a 10mg/L, 15 (83%) foram inferiores a 15mg/L, e oito (44%) situaram-se entre 10mg/L e 20mg/L. Além disso, em seis casos, os níveis de vales foram inferiores a 20mg/L, mas, mesmo assim, apresentaram valores de ASC superiores a 600mg.h/L. Todas as prescrições médicas foram completamente avaliadas, e não foram identificadas interações medicamentosas clinicamente relevantes que pudessem afetar os níveis séricos de vancomicina.

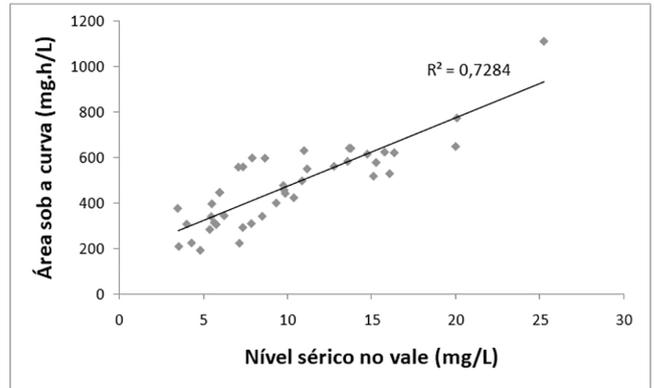


Figura 2 - Gráfico de dispersão dos vales de concentração de vancomicina observados e área sob a curva temporal da concentração de vancomicina em estado estacionário calculada em 24 horas.

A nefrotoxicidade relacionada com a vancomicina ocorreu em um (6%) paciente. Em relação aos quatro pacientes que tinham um valor de ASC de 600mg.h/L ou superior, a dose diária foi imediatamente reduzida e não se registou nefrotoxicidade em nenhum deles durante a hospitalização. Um paciente desenvolveu síndrome do homem vermelho após infusão de 1 hora, sendo posteriormente necessário prolongar a duração da infusão. Não foram registradas mortes durante o período de estudo.

Tabela 2 - Estimated pharmacokinetic after vancomycin empirical regimen by group

Parâmetro cinético	G1 (< 1 ano) n = 5	G2 (≥ 1 and < 7 anos) n = 8	G3 (> 7 anos) n = 4	p value
k_e (hora ⁻¹)	-0,23 (-0,24 - -0,22)	-0,25 (-0,33 - -0,24)*	-0,18 (-0,19 - -0,16)	0,042
Pico (mg/L)	17,9 (14,4 - 34,1)	35,3 (19,9 - 40,3)	26,8 (15,6 - 37,3)	0,173
Vale (mg/L)	7,9 (4,3 - 11,2)	7,5 (6,0 - 9,2)	10,6 (7,3 - 14,0)	0,416
$T_{1/2}$ (horas)	3,1 (2,9 - 3,2)	2,7 (2,1 - 3,0)†	3,8 (3,6 - 4,7)	0,034
CL_{van} (mL/minuto/kg)	2,1 (1,7 - 3,2)	1,6 (1,1 - 2,3)	2,0 (1,1 - 3,0)	0,574
V_d (L/kg)	0,7 (0,5 - 0,8)	0,3 (0,2 - 0,7)	0,6 (0,3 - 1,2)	0,317
ASC_{24h} (mg.h/L)	77,4 (56,1 - 137,7)	125,7 (83,2 - 151,8)	113,6 (68,8 - 155,6)	0,444
ASC_{24} (mg.h/L)	309,8 (224,3 - 551,0)	502,8 (332,8 - 607,2)	454,2 (275,1 - 622,3)	0,444

k_e - taxa de eliminação constante; $T_{1/2}$ - meia-vida biológica; CL_{van} - depuração da vancomicina; V_d - volume de distribuição; ASC_{24h} - área sob a curva-curva temporal do intervalo das doses; ASC_{24} - curva temporal da área sob a curva em 24 horas. * $p = 0,045$ comparado com o Grupo 3; † $p = 0,037$ comparado com o Grupo 3.

Ocorreram coletas laboratoriais inadequadas de vancomicina (devido a um momento incorreto ou completamente esquecida) em um paciente (6%), após a implementação do monitoramento baseado na ASC.

DISCUSSÃO

No presente estudo, apenas 29% dos pacientes atingiram o alvo terapêutico com esquema de dose empírica de vancomicina. A maioria dos pacientes apresentou níveis subterapêuticos (47%) e foi necessário aumentar as doses diárias. Esses resultados não puderam ser explicados pelos diagnósticos iniciais, focos infecciosos ou possíveis interações medicamentosas. A necessidade de aumentar as doses diárias para atingir os alvos adequados de ASC/CIM foi documentada em pacientes pediátricos gravemente enfermos. Le et al. observaram que eram necessárias doses diárias de 60 a 70mg/kg para atingir o alvo ASC/CIM em 75% dos pacientes pediátricos e Pires et al. recomendaram dose empírica mínima de 60mg/kg por dia para atingir o desfecho desejado.^(17,18)

Antes da recomendação de 2020, foi proposto o intervalo de referência de vale (10 - 20mg/L) para garantir o cumprimento da meta PK/PD.⁽⁴⁾ No entanto, constatou-se que o alvo ASC foi alcançado mesmo com valores de vale inferiores a 10mg/L em 56% dos casos, e que as ASC superiores a 600mg.h/L foram obtidas com valores de vale inferiores a 20mg/L em 14% dos casos, sugerindo que o monitoramento dos níveis séricos de medicamentos por níveis de vale pode levar a uma dosagem excessiva. Chhim et al. avaliaram as práticas de dosagem de vancomicina em pacientes pediátricos e descobriram que os vales de concentração não se correlacionavam bem com a ASC prevista em crianças que recebiam a dose diária recomendada de vancomicina.⁽¹⁹⁾ Portanto, de acordo com as orientações de 2020, o cálculo direto da ASC pode ser uma abordagem de monitoramento mais razoável para assegurar a cobertura antimicrobiana.

Estudos que avaliam a LRA relacionada com a vancomicina em pacientes pediátricos são limitados, com taxa de incidência que varia de 8,8% a 19%.⁽²⁰⁻²⁴⁾ Le et al. relataram que ASC de vancomicina ≥ 800 mg.h/L e níveis séricos de vale ≥ 15 mg/L foram associados a um risco de nefrotoxicidade acima de 2,5 vezes mais elevado e encontraram correlação estatisticamente significativa entre os níveis de vancomicina e LRA.⁽²¹⁾ Por conseguinte, a orientação de 2020 reforçou a estimativa da ASC como método plausível para reduzir o risco de LRA. No presente

estudo, decidiu-se manter o alvo até 600mg.h/L, e a taxa de LRA relacionada com a vancomicina foi baixa (6%).

Este estudo apresenta várias limitações. Primeiro, foi uma experiência unicêntrica com amostra pequena e não existia um grupo de comparação, o que exige cautela ao generalizar os resultados. Segundo, utilizou-se uma depuração de creatinina calculada pelo método Schwartz como medida da função renal, em vez de uma medição de creatinina em 24 horas. Terceiro, utilizou-se o valor CIM das bases de dados de vigilância em vez dos dados clínicos laboratoriais quando não foi possível identificar o patógeno. Finalmente, o objetivo deste estudo não era avaliar os desfechos clínicos e nem comparar a eficácia do tratamento entre aqueles que atingiram ou não atingiram o alvo terapêutico. Em alguns casos, não foi possível seguir os pacientes durante todo o curso clínico, porque estes foram transferidos para outro hospital. Estudos adicionais são necessários para investigar a correlação entre a alcance do alvo da ASC e os desfechos clínicos nessa população.

No obstante, este estudo mostrou que a implementação de uma dosagem baseada na ASC utilizando duas amostras foi viável para o monitoramento do nível sérico de vancomicina em pacientes pediátricos. Além disso, verificou-se grande variabilidade nos parâmetros farmacocinéticos entre os pacientes, e a utilização de perfis farmacocinéticos individuais permitiu ajustes de dose específicos para melhorar a alcance do alvo contra cepas *Gram*-positivas com uma CIM de 1mg/L.

CONCLUSÃO

A maioria dos pacientes não atingiu os alvos terapêuticos contra bactérias *Gram*-positivas com concentração inibitória mínima de 1mg/L após o esquema de dose empírica de vancomicina. Com uma estratégia de monitoramento orientada pela área sob a curva, foi possível estimar os parâmetros farmacocinéticos e individualizar a terapia em tempo real para aprimorar o alcance do alvo.

Embora o monitoramento baseado no vale possa expor excessivamente os pacientes à vancomicina, os cálculos da área sob a curva e as correlações farmacocinética e farmacodinâmica podem ser implementados com sucesso, constituindo-se uma alternativa plausível à programas Bayesiano para as instituições que não podem adquiri-lo.

REFERÊNCIAS

1. Moellering RC Jr. Vancomycin: a 50-year reassessment. *Clin Infect Dis*. 2006;42 Suppl 1:S3-4.
2. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O'Sullivan MV, et al. Vancomycin AUC/MIC ratio and 30-day mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(4):1654-63.
3. Lodise TP, Drusano GL, Zasowski E, Dihmess A, Lazariu V, Cosler L, et al. Vancomycin exposure in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: how much is enough? *Clin Infect Dis*. 2014;59(5):666-75.
4. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, 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;66(1):82-98.
5. Geerloff LM, Boucher J. Evaluation of vancomycin dosing and corresponding drug concentrations in pediatric patients. *Hosp Pediatr*. 2014;4(6):342-7.
6. Kishk OA, Lardieri AB, Heil EL, Morgan JA. Vancomycin AUC/MIC and corresponding troughs in a pediatric population. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017;22(1):41-7.
7. Silva DC, Seixas GT, Araujo OR, Arduini RG, Carlesse FA, Pettrilli AS. Vancomycin serum concentrations in pediatric oncologic/hematologic intensive care patients. *Braz J Infect Dis*. 2012;16(4):361-5.
8. Zhang H, Wang Y, Gao P, Hu J, Chen Y, Zhang L, et al. Pharmacokinetic characteristics and clinical outcomes of vancomycin in young children with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(6):740-8.
9. Maloni TM, Belucci TR, Malagutti SR, Furtado GH. Describing vancomycin serum levels in pediatric intensive care unit (ICU) patients: are expected goals being met. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):240.
10. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;19;77(11):835-64.
11. Heil EL, Claeys KC, Mynatt RP, Hopkins TL, Brade K, Watt I, et al. Making the change to area under the curve-based vancomycin dosing. *Am J Health Syst Pharm*. 2018;75(24):1986-95.
12. Turner RB, Kojiro K, Shephard EA, Won R, Chang E, Chan D, et al. Review and validation of Bayesian dose-optimizing software and equations for calculation of the vancomycin area under the curve in critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 2018;38(12):1174-83.
13. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):629-37.
14. Pai MP, Neely M, Rodvold KA, Lodise TP. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;77:50-7.
15. Pai MP, Rodvold KA. Aminoglycoside dosing in patients by kidney function and area under the curve: the Sawchuk-Zaske dosing method revisited in the era of obesity. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;78(2):178-87.
16. Rainkie D, Ensom MH, Carr R. Pediatric Assessment of Vancomycin Empiric Dosing (PAVED): a retrospective review. *Pediatr Drugs*. 2015;17(3):245-53.
17. Le J, Bradley JS, Murray W, Romanowski GL, Tran TT, Nguyen N, et al. Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(4):e155-63.
18. Pires FR, Paula SI, Delgado AF, Carvalho WB, Duarte NJ, Morales Júnior R, et al. Does vancomycin administered at an empirical dose ensure coverage of pediatric patients against gram-positive pathogens? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2020;32(3):391-7.
19. Chhim RF, Arnold SR, Lee KR. Vancomycin dosing practices, trough concentrations, and predicted area under the curve in children with suspected invasive *Staphylococcal* infections. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2013;2(3):259-62.
20. McKamy S, Hernandez E, Jahng M, Moriwaki T, Deveikis A, Le J. Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children. *J Pediatr*. 2011;158(3):422-6.
21. Le J, Ny P, Capparelli E, Lane J, Ngu B, Muus R, et al. Pharmacodynamic characteristics of nephrotoxicity associated with vancomycin use in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015;4(4):e109-16.
22. Cies JJ, Shankar V. Nephrotoxicity in patients with vancomycin trough concentrations of 15-20 µg/ml in a pediatric intensive care unit. *Pharmacotherapy*. 2013;33(4):392-400.
23. Totapally BR, Machado J, Lee H, Paredes A, Raszynski A. Acute kidney injury during vancomycin therapy in critically ill children. *Pharmacotherapy*. 2013;33(6):598-602.
24. Bonazza S, Bresee LC, Kraft T, Ross BC, Dersch-Mills D. Frequency of and risk factors for acute kidney injury associated with vancomycin use in the pediatric intensive care unit. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2016;21(6):486-93.

Apêndice 1 - Planilha eletrônica Excel do Hospital Sírio-Libanês para o cálculo da área sob a curva temporal de concentração da vancomicina e dos parâmetros farmacocinéticos.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J										
1	 HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS Calculadora de área sob a curva de Vancomicina																			
2																				
3																				
4																				
5											Nome:						Idade (anos):			
6											Atendimento:						Peso (Kg):			
7																				
8											Data de início da vanco				Dose diária (mg)					
9											horário de início				Dose diária (mg/Kg):					
10																				
11	Informações das coleta																			
12		Data	Horários	Concentração (mg/L)		Dose (mg):														
13	Início da infusão:					Intervalo de dose (hr):														
14	Término da infusão:					Frequência														
15	Primeira coleta					Tempo de infusão (hr):														
16	Segunda coleta																			
17																				
18	Valores calculados																			
19	Pico (mg/L):						ASC/CIM													
20	Vale (mg/L):						CIM 0,5 mg/L:													
21							CIM 1,0 mg/L:													
22	ASC_(0-freq) mg*h/L:						CIM 1,5 mg/L:													
23	ASC_(0-24h) mg*h/L:																			
24	Parâmetros farmacocinéticos																			
25		Voluntários sadios																		
26		Adulto		Pediátrico																
27	Kel (hr⁻¹):	Min	Max	Min	Max		Interpretação													
28	t_{1/2} (hr):						Normal, aumentado ou reduzido													
29	Cl (L/hr):						Normal, aumentado ou reduzido													
30	Vd (L):						Normal, aumentado ou reduzido													
31	AUC prevista																			
32																				
33	CIM alvo (mg/L):							Cálculos matemáticos são guias para sugestão de dose, porém as condições clínicas individuais do paciente devem ser consideradas, como edema, alteração de peso, piora ou melhora da função renal, etc.												
34	intervalo (hr):																			
35	Dose (mg):																			
36	ASC/CIM prevista:																			