

AJUSTE DE DOSE NO USO DE VANCOMICINA NA UTI PEDIÁTRICA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE PORTO ALEGRE

DOSE ADJUSTMENT IN THE USE OF VANCOMYCIN IN THE PEDIATRIC ICU OF A UNIVERSITY HOSPITAL IN PORTO ALEGRE

AJUSTE DE DOSIS EN EL USO DE LA VANCOMICINA EN LA UCI PEDIÁTRICA DE UN HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PORTO ALEGRE

Vivian Andrea Aseff Lanes
Ana Ligia Bender
Mayara Becker Delwing

Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

RESUMO

Avaliar a função renal e nível sérico como motivos para ajuste de dose da vancomicina em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica de um Hospital Universitário de Porto Alegre. Foi realizado um estudo retrospectivo descritivo dos pacientes que usaram vancomicina no período de 1º de abril de 2013 a 28 fevereiro de 2014. Os dados foram analisados através do coeficiente de correlação de Pearson. O nível de significância foi de 5% ($p < 0,05$). As análises foram realizadas no programa SPSS, versão 20. Foram estudados 66 tratamentos com vancomicina realizados por 61 pacientes. Dentre os principais resultados observou-se que os ajustes de dose estão relacionados aos dias de uso de vancomicina e ao tempo de internação hospitalar e na unidade de tratamento intensivo, entre outros. O ajuste de dose na antibioticoterapia com vancomicina garante a segurança do paciente. A inserção do farmacêutico na equipe multiprofissional previne erros relacionados ao seu uso e, conseqüentemente, diminui os riscos ao paciente e os custos hospitalares.

Palavras-chave: Vancomicina, pediatria, nível sérico, função renal, ajuste de dose.

ABSTRACT

To assess kidney function and serum levels as reasons for vancomycin dose adjustment in patients admitted to the Pediatric Intensive Care Unit of a university hospital in Porto Alegre. We conducted a retrospective descriptive study of patients who used vancomycin in the period from 1 April 2013-28 February 2014. Data were analyzed using Pearson correlation coefficient. The level of significance was 5% ($p < 0.05$). Analyses were performed using SPSS, version 20. We studied 66 treatments with vancomycin performed for 61 patients. Among the main results showed that dose adjustments are related to the days of vancomycin use and hospital stay and intensive care unit, among others. Dose adjustment in antibiotic therapy with vancomycin ensures patient safety. The pharmacist's inclusion in the multidisciplinary team prevents errors related to its use and therefore reduces the risk to the patient and hospital costs.

Keywords: Vancomycin, pediatrics, serum levels, renal function, dose adjustment

RESUMEN

Para evaluar la función renal y el suero como razones para modificar su dosis de vancomicina en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de un hospital universitario de Porto Alegre. Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes que utilizaron vancomicina en el período del 1 de abril 2013 a 28 de febrero de 2014. Los datos fueron analizados mediante el coeficiente de correlación de Pearson. El nivel de significación fue de 5% ($p < 0,05$). Los análisis se realizaron con el programa SPSS, versión 20. Se estudiaron 66 tratamientos con vancomicina realizado para 61 pacientes. Entre los principales resultados mostraron que los ajustes de dosis están relacionados con los días de uso de la vancomicina y con el tiempo de internación hospitalaria y en la unidad de cuidados intensivos, entre otros. El ajuste de dosis en el tratamiento antibiótico con vancomicina garantiza la seguridad del paciente. Inclusión del farmacéutico en el equipo multidisciplinario evita errores relacionados con su uso y por lo tanto reduce el riesgo de los pacientes y los costos del hospital.

Palabras clave: vancomicina, pediatria, nivel serico, función renal, ajuste de dosis

Recebido em: 25/05/15

Aceito em: 30/08/16

Autor Para Correspondência:
Vivian Andrea Aseff Lanes
Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul
E-Mail:
vivilanes@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo que tem ação bactericida por meio da inibição da síntese do peptidoglicano, constituinte da parede celular bacteriana. É utilizada para tratamento de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) em pele, tecidos moles e infecções invasivas, principalmente relacionadas a cateter venoso central implantado.¹

O uso pediátrico da vancomicina é desafiador para médicos que tratam crianças internadas em unidades de terapia intensiva. Estima-se que a maioria dos pacientes pediátricos hospitalizados por suspeita de infecções estafilocócicas graves receberá vancomicina, considerado como um agente de primeira linha, em função do significativo aumento das contaminações por MRSA relatados em hospitais infantis.²

A vancomicina tem farmacocinética dependente da idade. Dessa forma, fatores como idade, estatura, massa corporal e estágio de desenvolvimento influenciam na resposta farmacológica, quando comparados aos pacientes adultos, as crianças possuem depuração corporal total de vancomicina aumentada em duas a três vezes. Além disso, o volume de distribuição de vancomicina no estado estacionário é semelhante ou menor em relação aos pacientes adultos.^{3,4}

Nas crianças críticas as mudanças fisiológicas em percentagem de água corporal, a depuração renal, alterações diárias no balanço hídrico e presença de hipoalbuminemia podem alterar os parâmetros farmacocinéticos (volume de distribuição e meia-vida de eliminação do fármaco). Portanto, a monitorização dos níveis séricos de vancomicina é extremamente necessária para o ajuste da dose.⁵

Apesar da monitorização terapêutica estar disponível, atingir o nível sérico correto pode ser uma tarefa difícil, particularmente em pacientes gravemente sépticos. O monitoramento terapêutico da vancomicina é necessário para garantir eficácia clínica. Muitos pacientes não atingem as concentrações terapêuticas-alvo de vancomicina, refletindo na diminuição da atividade terapêutica antibacteriana do medicamento.^{6,7}

A vancomicina é considerada minimamente nefrotóxica quando administrada como monoterapia, porém, o risco de nefrotoxicidade aumenta significativamente com a administração concomitante de aminoglicosídeos e outros medicamentos nefrotóxicos.⁸

Tota Pally et al observou que 87% dos casos de desenvolvimento de lesão renal associada à terapia com vancomicina em crianças criticamente doentes que foram internados em unidade de terapia intensiva pediátrica foram reversíveis e que estas lesões estavam diretamente relacionadas ao uso de outras drogas nefrotóxicas.⁹

A monitorização terapêutica é um aspecto importante do atendimento ao paciente, e farmacêuticos clínicos são vitais nesse processo. Apoiam os demais profissionais da saúde fornecendo informações de educação e planejamento das ações direcionadas ao paciente com o objetivo de melhorar a dosagem inicial de vancomicina.¹⁰⁻¹¹

Tendo em vista a importância da manutenção da vancomicina em nível terapêutico para a eficácia da terapia antimicrobiana este estudo tem o objetivo de avaliar a função renal e nível sérico como motivos para ajuste de dose da vancomicina em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL/PUCRS).

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo retrospectivo descritivo analisando dados dos pacientes que usaram vancomicina no período de 1º de abril de 2013 a 28 de fevereiro de 2014 na UTIP do HSL/PUCRS na cidade de Porto Alegre- RS, Brasil. O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética na Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul sob o número 735.378 e da Universidade Federal do Rio Grande do Sul com o número 699.064.

O HSL/PUCRS é um Hospital Universitário filantrópico de alta complexidade com 661 leitos de atendimento misto sendo 63% pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e 37% convênios e particulares. A UTIP conta com 12 leitos mais 2 leitos extras.

A identificação dos pacientes que fizeram uso de vancomicina foi realizada a partir de um relatório de consumo de vancomicina emitido pelo sistema informatizado do hospital (SISHOS). Os dados foram coletados no Serviço de Arquivo Médico (SAME) do HSL/PUCRS por farmacêuticos clínicos através de uma ficha de dados e pelo prontuário eletrônico do hospital.

Os dados de interesse foram: idade, sexo, peso, tempo de internação no HSL/PUCRS, tempo de internação na UTIP do HSL/PUCRS, motivo da internação, tempo de uso de vancomicina e motivos dos ajustes de dose (função renal, nível sérico, indefinido e outros). O tipo de ajuste identificado como “outros” está relacionado à diminuição na posologia de administração de vancomicina para reduzir a manipulação do cateter venoso central (CVC) em pacientes graves e o tipo “indefinido” adotou-se quando o ajuste foi realizado pelo médico à partir de critérios clínicos.

As correlações entre os dados foram obtidas através do coeficiente de correlação de Pearson. O nível de significância utilizado como critério de avaliação da significância do coeficiente de Pearson foi de 5% ($p < 0,05$). As análises foram realizadas no programa SPSS, versão 20.

Adotou-se a terminologia do *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook* para classificação etária dos pacientes: a) neonato prematuro (nascidos com menos de 38 semanas de idade gestacional); b) neonato a termo (nascidos de 38 a 42 semanas gestacionais até 1 mês); c) infantil (de 1 mês a 1 ano); d) criança (de 1 a 12 anos); e) adolescente (13 a 18 anos) e f) adulto (maiores de 18 anos).¹²

Foram incluídos no estudo todos os pacientes pediátricos que usaram vancomicina no período estipulado por pelo menos 48 horas, de ambos os sexos, independente do quadro clínico e infecção associada. Excluiu-se do estudo pacientes que fizeram terapia dialítica, que usaram vancomicina nos 20 dias que antecederam ao estudo bem como aqueles em que o prontuário não estava disponível para consulta no SAME.

RESULTADOS

A vancomicina foi utilizada por 72 pacientes no período do estudo. Três destes pacientes usaram vancomicina duas vezes e um usou três vezes no período compreendido pelo estudo, totalizando 77 tratamentos com o medicamento.

Após aplicação dos critérios de exclusão 11 tratamentos (correspondendo a 11 pacientes) foram excluídos do estudo: 2 pacientes por estarem em terapia dialítica; 4 por uso de vancomicina por período inferior a 48 horas e 5 porque o prontuário não estava disponível para consulta no SAME no período da coleta de dados. Ao final obteve-se uma amostra constituída de 66 tratamentos com vancomicina correspondendo a 61 pacientes.

Dos 61 pacientes que usaram vancomicina 32 (52,5%) eram do sexo masculino e 29 (47,5%) do sexo feminino. A frequência de pacientes por faixas etárias está descrita na tabela 1.

Tabela 1 – Faixa etária dos pacientes

Idade do paciente (Faixas)	n	%
1 mês a 1 ano (infantil)	29	47,5
1 a 12 anos (criança)	30	49,2
13 a 18 anos (adolescente)	2	3,3
Total	61	100,0

n= número absoluto de pacientes; % = número relativo de pacientes

Em relação ao peso dos pacientes, o de menor peso tinha 2,1kg e o de maior 50 kg. Os pacientes tiveram média de internação no HSL/PUCRS de 39,6 dias sendo que o mínimo que permaneceram foi por 3 dias e no máximo por 401 dias (desvio padrão 51,3). Na UTIP esses pacientes ficaram internados em média por 17,6 dias sendo no mínimo 2 dias e no máximo 106 dias (desvio padrão 17,3).

Os principais motivos que levaram as crianças a serem internadas no HSL/PUCRS foram relacionados a problemas respiratórios. Na tabela 2, estão descritos os demais motivos de internação hospitalar.

Tabela 2 – Motivo da internação/uso de vancomicina

Motivo da internação/uso de Vancomicina	n	%
Disfunção respiratória	22	33,3
Broncopneumonia	9	13,6
Bronquiolite	5	7,6
Desnutrição	4	6,1
Epilepsia	4	6,1
Cirurgia cardíaca	3	4,5
Fechamento ileostomia	2	3,0
Anemia	2	3,0
Vômitos/diarreia	2	3,0
Câncer/quimioterapia	1	1,5
Desidratação	1	1,5
Hemorragia digestiva	1	1,5
Laringomalácia	1	1,5
Leptospirose	1	1,5
Procedimento cirúrgico otorrino	1	1,5
Ressecção tumor	1	1,5
Urticária	1	1,5
Sepse	1	1,5
Apnéia	1	1,5
Parada cardiorrespiratória	1	1,5
Stevens Johnson	1	1,5
Hipertensão pulmonar	1	1,5
Total	66	100,0

n= número absoluto de motivo de internação; % = número relativo de motivo de internação

Em relação ao tempo de uso de vancomicina obteve-se média de 12,7 dias com mediana de 11 dias e desvio padrão de 6,5. O tempo mínimo de uso foi de 3 dias e o máximo de 36 dias (tabela 3).

Tabela 3 – Tempo de uso de vancomicina

Dias de uso de Vancomicina	n	%
5 dias ou menos	4	6,1
6 a 10 dias	28	42,4
11 a 15 dias	20	30,3
16 a 20 dias	9	13,6
21 dias ou mais	5	7,6
Total	66	100,0

n= número absoluto de dias de uso de vancomicina; % = número relativo de dias de uso de vancomicina

O número total de ajustes somados nos 66 tratamentos foi de 165. A média de ajustes por tratamento foi de 2,5, sendo que o paciente com maior número de ajustes teve 11 e o paciente com menor número zero. Os tratamentos que tiveram ajuste de dose de acordo com o motivo estão relacionados na tabela 4. A soma da coluna "Porcentagem de Ajustes" é maior do que 100% por se tratar de uma questão de múltiplas respostas, devido a muitos pacientes apresentarem ajustes de doses por mais de um motivo no mesmo tratamento com vancomicina.

Tabela 4 – Motivo de ajuste de dose por tratamento

Motivo de ajuste	N	% de tratamentos	% de ajustes
Nível Sérico	53	74,6%	96,4%
Função Renal	10	14,1%	18,2%
Critério clínico	5	7,0%	9,1%
Diminuição de manipulação CVC	3	4,2%	5,5%
Total de tratamentos com ajuste	55	-	129,1%
Total de ajustes	71	100,0%	-

n= número absoluto de tratamentos; % de tratamentos= número relativo de tratamentos; % de ajustes=número relativo de ajustes

Os dados do estudo foram cruzados através do coeficiente de correlação de Pearson e apresentaram os resultados descritos a seguir:

A idade dos pacientes apresentou correlação estatisticamente significativa comparada a: a) com peso do paciente por tratamento, ou seja, peso do paciente em cada internação que usou vancomicina tendo em vista que quatro pacientes internaram novamente no período da coleta de dados ($r = 0,867$; $p < 0,001$); b) ajustes por critérios clínicos ($r = 0,271$; $p = 0,028$) e c) ajustes relacionados a diminuição da manipulação do CVC ($r = 0,293$; $p = 0,017$). O peso do paciente apresentou correlação importante com os ajustes por diminuição da manipulação do CVC ($r = 0,333$; $p = 0,006$).

Os dias de internação no HSL/PUCRS tiveram relação com: a) dias de internação na UTI Pediátrica ($r = 0,771$; $p < 0,001$) e b) dias de uso de vancomicina ($r = 0,270$; $p = 0,029$). Também houve correlação com os ajustes como um todo ($r = 0,285$; $p = 0,020$) e com os ajustes em relação à função renal ($r = 0,283$; $p = 0,021$) e por critérios clínicos ($r = 0,415$; $p = 0,001$).

O tempo de internação na UTI Pediátrica do HSL-PUCRS se mostrou associado com o tempo de uso de vancomicina ($r = 0,533$; $p < 0,001$), e com os ajustes de dose relacionados ao nível sérico ($r = 0,430$; $p < 0,001$), por critérios clínicos ($r = 0,384$; $p = 0,001$) e ao total de ajustes ($r = 0,487$; $p < 0,001$).

Os dias de uso de vancomicina estão relacionados aos ajustes por nível sérico ($r = 0,585$; $p < 0,001$), por critérios clínicos ($r = 0,281$; $p = 0,022$) e ao total de ajustes ($r = 0,605$; $p < 0,001$).

A função renal como motivo de ajuste associou-se aos ajustes por critérios clínicos ($r = 0,420$; $p < 0,001$) e ao total de ajustes ($r = 0,355$; $p = 0,006$). Os ajustes por critério clínico estão relacionados ao total de ajustes durante a internação ($r = 0,333$; $p = 0,006$).

DISCUSSÃO

A população pediátrica engloba desde recém-nascidos a adolescentes. Para determinar parâmetros farmacocinéticos dos diferentes grupos etários em pediatria são realizados estudos geralmente em crianças doentes e isso pode acarretar em resultados com uma maior variação interindividual do que a observada em adultos voluntários saudáveis, no entanto permite uma melhor aproximação da realidade clínica.¹³

Problemas respiratórios foram os principais motivos para internação no HSL/PUCRS. Este é um dado esperado devido à influência climática da região sul. Um estudo com crianças de 0 (zero) a 4 anos entre os anos de 1998 e 2007 mostrou que a região sul tem 44,2% das internações em decorrência destes problemas, ficando acima da média nacional de 40,3%.¹⁴

Em nosso estudo foi verificado que ocorreu correlação entre a idade dos pacientes com o número de ajustes realizados por critérios clínicos e diminuição de manipulação de CVC, diferentemente dos resultados encontrados por Zylbersztajn *et al.* em que pacientes de menor idade precisaram de mais modificações nos esquemas de dose, doses mais altas ou necessitaram de esquemas mais rígidos de administração para adaptar o uso de vancomicina ao valor do nível sérico recomendado.¹⁵

Zhao *et al.* afirma que o peso e a função renal tem o impacto mais importante sobre a farmacocinética da vancomicina em crianças pois a depuração de vancomicina e a depuração da creatinina aumentam com o peso corporal, mostrando que, em crianças, a dosagem baseada no peso padrão (mg/kg) não é adaptada a todas as faixas etárias pediátricas. Além

disso, a dose individual precisa levar em conta a função renal do paciente.¹⁶

O uso de doses padrão de vancomicina frequentemente está associado com níveis séricos baixos, acarretando risco de até 33% dos pacientes não apresentarem o alvo terapêutico desejado.¹⁷ Após a análise das correlações de ajuste de dose por nível sérico foi possível verificar que o tempo de internação na UTIP/HSL PUCRS e os dias de uso de vancomicina tiveram correlação importante com o número de ajustes por nível sérico. Isso pode ser explicado pelo fato de que para pacientes graves é mais difícil atingir os níveis terapêuticos, permanecendo mais tempo internados em terapia intensiva usando vancomicina.

De acordo com Mergenhagen e Borton a duração provável para risco significativo de nefrotoxicidade induzida pela vancomicina é a partir de 6 a 7 dias, sendo que aumenta quando esse tempo de uso é superior a 14 dias.¹⁸ Neste estudo o tempo médio de uso de vancomicina foi de 12,7 dias, demonstrando assim que os pacientes internados no HSL/PUCRS apresentaram risco significativo de lesão renal devido a duração do tratamento.

Um estudo sobre a incidência de nefrotoxicidade induzida por vancomicina demonstrou que 5 a 25% dos pacientes poderiam desenvolver nefrotoxicidade associada ao seu uso.¹⁹ Resultados similares foram confirmados no presente estudo onde foi demonstrado que 18,2% dos ajustes realizados, nos 55 tratamentos que precisaram ajuste, foram pela função renal, porém, não é possível afirmar se os pacientes que faziam tratamento com vancomicina usaram ao mesmo tempo outras drogas nefrotóxicas que poderiam potencializar seu efeito tóxico.

Em crianças com infecções graves, como pneumonia, bacteremia e osteomielite os níveis mínimos de vancomicina devem estar entre 15 a 20 mcg/dL para diminuir o risco de resistência bacteriana e ser efetiva contra cepas resistentes.²⁰ Porém, quanto maior a concentração de vale inicial para vancomicina, mais provável é a ocorrência de nefrotoxicidade. A incidência de toxicidade em pacientes com nível sérico inicial de 20 mcg/dL, 25 mcg/dL e 30 mcg/dL, foram 32, 45, e 50%, respectivamente em um estudo prospectivo multicêntrico.²¹

A coleta do exame de nível sérico deve ser realizada dentro de 30 minutos a uma hora antes da próxima dose, após estabilização do fármaco no soro (normalmente após a quarta dose).²² Assumindo as restrições do estudo é importante ressaltar que por tratar-se de um estudo retrospectivo não foi possível avaliar se a coleta de sangue para determinação do nível sérico da vancomicina foi realizada corretamente, ou se os pacientes utilizaram diferentes marcas do medicamento no período da internação, pois o hospital não implantou rastreabilidade de medicamentos.

A Resolução da Diretoria Colegiada nº 7 da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), que dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva, regulamenta a Assistência Farmacêutica à beira do leito e insere o farmacêutico na equipe multiprofissional no cuidado ao paciente.⁽²³⁾

A inserção do farmacêutico na equipe multiprofissional no acompanhamento ao paciente pode evitar problemas como, por exemplo, de horário de coleta que foi demonstrado no estudo de Melanson et al., em que após um contato mais direto com a enfermagem foi possível reduzir em 39% as coletas realizadas erroneamente e o atraso na administração da próxima dose de vancomicina.²⁴

A presença de farmacêutico clínico gerenciando a terapia com vancomicina foi associada à melhora significativa na saúde e no cuidado aos pacientes e trouxe resultados econômicos para os hospitais, como: redução do tempo de hospitalização e complicações, da mortalidade, dos custos de medicamentos e custo total do atendimento por leito ocupado, da duração da internação relacionadas aos erros de medicação.²⁵

CONCLUSÃO

Neste estudo observou-se que a maioria dos ajustes realizados na UTIP/HSL foram relacionados a alterações no nível sérico de vancomicina, porém, notou-se que o tempo de tratamento na população estudada é um fator de risco para desenvolvimento de nefrotoxicidade. O ajuste de dose na antibioticoterapia com vancomicina é de extrema importância para a segurança do paciente. Com a inserção do farmacêutico na equipe multiprofissional erros relacionados ao uso e monitoramento da vancomicina podem ser minimizados.

Mantendo níveis séricos adequados e ajustando a dose conforme a necessidade clínica, os pacientes possivelmente apresentam diminuição dos riscos de complicações, resultando em menor tempo de internação, tratamento e consequentemente os custos hospitalares.

Fontes de Financiamento

Declaramos que a pesquisa não recebeu financiamentos para sua realização.

Conflito de interesse

Não há conflitos de interesse relacionados à execução do estudo.

Colaboradores

MBD responsável pela concepção de projeto e coleta de dados; VAAL responsável pela análise, coleta e interpretação de dados, redação do artigo; ALB responsável pela orientação, revisão do artigo e aprovação final da versão a ser publicada.

Agradecimento

Agradecemos ao Hospital São Lucas da PUC-RS pelo apoio na realização do estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cole TS, Riordan A. Vancomycin dosing in children: what is the question?. *Archives of Disease in Childhood*, 2013, 0:1-4.
2. Le J, Bradley JS, Murray W, et al. Improved Vancomycin Dosing in Children Using Area Under the Curve Exposure. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2013, 32(4):155-163.
3. Benner KW, Worthington MA, Kimberlin DW, et al. Correlation of Vancomycin Dosing to Serum Concentrations in Pediatric Patients: A Retrospective Database Review. *Journal of pediatric pharmacology and therapeutics*, 2009, 14(2):86-93.
4. Pereira MC, Bezerra SS. Perfil das prescrições de antimicrobianos em regime off-label para crianças em hospital universitário. *Revista brasileira de farmácia hospitalar e serviços da saúde*, São Paulo, 2011 2(3):27-30.
5. Giachetto GA, Telechea HM, Speranza N. Vancomycin pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters to optimize dosage administration in critically ill children. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2011, 12(6):250-254.
6. Baptista JP, Sousa E, Martins PJ, et al. Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin Optimisation. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2012, 39(5):420-423.
7. Ye ZK, Tang HL, Zhai SD. Benefits of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One*, 2013, 8(10):1-10.
8. Beringer AW, Joo J, Tse E, et al. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2011, 37(2):95-101.
9. Totapally BR, Machado J, Lee H, et al. Acute Kidney Injury During Vancomycin Therapy in Critically Ill Children. *Pharmacotherapy*, 2013, 33(6):598-602.
10. Milfred SK, Chow SL, DiDomenico RJ, et al. Clinical Pharmacy Services in Heart Failure: An Opinion Paper From the Heart Failure Society of America and American College of Clinical Pharmacy Cardiology Practice and Research Network. *Pharmacotherapy*, 2013, 33(5):529-548.

11. Swartling M, Gupta R, Dudas V, et al. Short term impact of guidelines on vancomycin dosing and therapeutic drug monitoring. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 2012, 34(2):282-285.
12. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM - Lexi-Comp, *Pediatric and neonatal dosage handbook*, 19, 2012-2013, 1-2060.
13. Afonso AM, Farmácia clínica em pediatria, Universidade do Algarve-Faculdade de ciências e tecnologia departamento de química e farmácia. Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, 2013, n.º 22944: 1-102.
14. Oliveira BRG, Vieira CS, Collet N, Lima RAG. Causes of hospitalization in the National Healthcare System of children aged zero to four in Brazil. *Revista brasileira Epidemiologia*, 2010, 13(2):268-277.
15. Zylbersztajn BL, Travaglianti M, Weller G, et al. Monitoreo terapéutico de vancomicina en una terapia intensiva pediátrica. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 2008, 106(1):26-31.
16. Zhao W, Zhang D, Fakhoury M, et al. Population Pharmacokinetics and Dosing Optimization of Vancomycin in Children with Malignant Hematological Disease. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2014, 58(6):3191-9.
17. Almeida R. Vancomicina: avaliação de uso em paciente internados na unidade de terapia intensiva. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Dissertação de mestrado. Programa de pós graduação em medicina- Ciências médicas, 2011, 1-49.
18. Mergenhagen KA, Borton AR. Vancomycin Nephrotoxicity: A Review Pharmacy. *Journal of Pharmacy Practice*, 2014, 27(6):545-553.
19. Iwamoto T, Kagawa Y, Kojima M. Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving vancomycin. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2003, 26(6):876-9.
20. Moffett BS, Edwards MS. Analysis of Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring Trends at Pediatric Hospitals. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2013, 32(1):32-5
21. Bosso JA, Nappi J, Rudisill C, et al. Relationship between Vancomycin Trough Concentrations and Nephrotoxicity: a Prospective Multicenter Trial. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2011; 55(12):5475-9.
22. Silva DC, Seixas GT, Araujo OR. Vancomycin serum concentrations in pediatric oncologic/hematologic intensive care patients. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2012; 16(4):361-5
23. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 7/2010, de 24 de fevereiro de 2010 – Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva e dá outras providências. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0007_24_02_2010.html
Acesso em : 01/12/2014.
24. Melanson SE, Mijailovic AS, Wright AP, et al. An Intervention to Improve the Timing of Vancomycin Levels. *American Journal of Clinical Pathology*, 2013, 140(6):801-6
25. Bond CA, Raehl CL. Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed aminoglycoside or vancomycin therapy. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2005, 62(15):1596-1605.