

Monitorização farmacoterapêutica da vancomicina em pacientes em UTI

Pharmacotherapeutic monitoring of vancomycin in ICU patients

 DOI: 10.55892/jrg.v6i13.772

 ARK: 57118/JRG.v6i13.772

Recebido: 16/08/2023 | Aceito: 08/11/2023 | Publicado: 10/11/2023

Juan Gonzalo Bardález Rivera¹

 <https://orcid.org/0000-0003-1737-6947>

 <http://lattes.cnpq.br/0842617615697785>

Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ, PA, Brasil

E-mail: jgrivera@bol.com.br

Gleicy Kelly China Quemel²

 <https://orcid.org/0000-0003-1280-560X>

 <http://lattes.cnpq.br/2302584537274923>

Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ, PA, Brasil

E-mail: gkcquemel@gmail.com

Gisely France Abrantes³

 <https://orcid.org/0009-0000-9730-1261>

 <http://lattes.cnpq.br/0009992039976320>

Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ, PA, Brasil

E-mail: giselyabrantes@yahoo.com.br

Caroline Nunes Pessoa⁴

 <https://orcid.org/0009-0001-8907-8132>

Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ, PA, Brasil

E-mail: carolinepessoa230@gmail.com

Débora Siqueira Veras⁵

 <https://orcid.org/0009-0001-2546-451X>

Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ, PA, Brasil

E-mail: siqueiradeboradejesus@gmail.com

Renara Albuquerque de Souza⁶

 <https://orcid.org/0009-0004-1212-2854>

Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ, PA, Brasil

E-mail: renaraalu11@gmail.com



Resumo

A vancomicina é um antibiótico da classe dos glicopeptídeos e age na parede celular das bactérias atrapalhando sua síntese, especialmente em espécies de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilicina (MRSA), *Staphylococcus coagulase* negativa e *Enterococcus faecium*. Ele é um fármaco que apresenta um potencial

¹ Graduado em Farmácia pelo Centro de Ensino Superior da Amazônia (CESUPA), Docente do Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ. Mestre em Patologia das Doenças Tropicais (UFPA). Doutor em Patologia das Doenças Tropicais (UFPA).

² Graduado(a) em Licenciatura em Ciências com habilitação em Química (UFPA). Docente do Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ. Mestre em Ciências Ambientais (UEPA).

³ Graduado(a) em Farmácia pela Escola Superior da Amazônia (ESAMAZ). Docente do Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ. Mestre em Ciências Farmacêuticas (UFPA).

⁴ Graduanda em Farmácia pelo Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ.

⁵ Graduanda em Farmácia pelo Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ.

⁶ Graduanda em Farmácia pelo Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ.

nefrotóxico, devido ter uma janela terapêutica estreita e depender da estabilidade hemodinâmica do paciente. A presença do farmacêutico clínico juntamente com a equipe multiprofissional se faz necessária e importante. Pois, este profissional farmacêutico é o responsável por várias atribuições, dentre as quais, a monitorização farmacoterapêutica, que através do ajuste nas doses terapêuticas evita os problemas relacionados a medicamentos (PRM). O presente estudo tem como objetivo realizar a revisão integrativa da literatura na monitorização farmacoterapêutica da vancomicina em pacientes de unidades de terapia intensiva. Foram encontrados 13 artigos na bases de dados on line, que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa. A presença do farmacêutico clínico, nas unidades de tratamento intensivo é de suma importância. Pois, este profissional realizará várias atribuições, dentre as quais, a monitorização farmacoterapêutica para a vancomicina, que garantirá a otimização das doses terapêuticas deste antibiótico e evitando o aparecimentos de eventos adversos e ou tóxicos, como também possíveis falhas na terapia medicamentosa, que possam agravar o estado clínico do paciente.

Palavras-chaves: Antibiótico. Vancomicina. Monitorização farmacoterapêutica

Abstract

Vancomycin is an antibiotic of the glycopeptide class and acts on the cell wall of bacteria, disrupting their synthesis, especially in species of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA), coagulase-negative Staphylococcus and Enterococcus faecium. It is a drug that has a nephrotoxic potential, due to its narrow therapeutic window and depending on the patient's hemodynamic stability. The presence of the clinical pharmacist together with the multidisciplinary team is necessary and important. This pharmaceutical professional is responsible for several responsibilities, including pharmacotherapeutic monitoring, which, by adjusting therapeutic doses, avoids drug-related problems (DRP). The present study aims to carry out an integrative review of the literature on the pharmacotherapeutic monitoring of vancomycin in patients in intensive care units. 13 articles were found in the online databases, which met the research inclusion and exclusion criteria. The presence of a clinical pharmacist in intensive care units is extremely important. This professional will perform several duties, including pharmacotherapeutic monitoring for vancomycin, which will guarantee the optimization of therapeutic doses of this antibiotic and avoid the appearance of adverse and/or toxic events, as well as possible failures in drug therapy, which could worsen the patient's clinical status.

Keywords: Antibiotic. Vancomycin. Pharmacotherapeutic monitoring

1. Introdução

Os antibióticos são fármacos que podem inibir ou causar a morte das bactérias, por terem efeito bactericida ou bacterostático. São produzidos de forma natural, sintética ou semissintética. O advento da penicilina pelo pesquisador Alexander Fleming em 1928, foi um marco na medicina moderna, já que se tornou possível o tratamento de infecções que outrora eram consideradas incuráveis ou letais, o que causou a diminuição da mortalidade causada por essas doenças. Durante a segunda guerra mundial, a penicilina salvou a vida de muitos enfermeiros e soldados, contudo, devido ao uso indiscriminado, por volta de 1950 apareceram os primeiros casos de resistência bacteriana.¹⁶

Nos hospitais, as unidades de terapia intensiva (UTI) são indispensáveis, pois, nelas realizam os cuidados intensivos em pacientes críticos que estão em situação de vulnerabilidade. Os cuidados intensivos são recursos concentrados na melhora do paciente com suporte de equipamentos avançados, profissionais especializados, disponíveis na 24 horas juntamente com um plano terapêutico.¹⁴

Neste sentido, os fármacos mais utilizadas nas unidades de terapia intensiva (UTI) são os antibióticos, porém, seu uso indiscriminado e de forma indevida é um fator predominante para o aparecimento de bactérias multirresistentes. A resistência bacteriana é tida como um problema de saúde pública que interfere diretamente na evolução do paciente, pois diminui a eficácia terapêutica, promove a transmissão de infecções e traz risco a segurança do paciente. Além de aumentar os custos no tratamento, já que o paciente precisará ficar mais tempo internado.^{13,15}

A vancomicina é um antibiótico da classe dos glicopeptídeos foi o primeiro da classe a ser descoberto há mais de 60 anos, outrora faltava alternativas para o tratamento contra as infecções causadas por microorganismos gram-positivos. Seu mecanismo de ação farmacológico ocorre na parede celular das bactérias atrapalhando sua síntese e age especialmente em espécies de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA), *Staphylococcus coagulase negativa* e *Enterococcus faecium*. Apesar de ser um dos fármacos mais indicados no tratamento de infecções graves, ainda é muito estudado por se tratar de um antibiótico potencialmente nefrotóxico, com janela terapêutica estreita e, por sua concentração sérica depender da estabilidade hemodinâmica do paciente.⁹

Desta forma, a presença do farmacêutico clínico juntamente com a equipe multiprofissional se faz necessária e importante. Pois, este profissional da área da saúde desempenha um papel fundamental, sendo o responsável pela análise de exames laboratoriais e prescrição médica, realiza a reconciliação medicamentosa e, faz intervenções se necessário, acompanha a evolução do paciente, visando evitar os problemas relacionados a medicamentos (PRM). Avalia também, a compatibilidade entre os itens da prescrição, interações medicamentosas, doses, vias e tempo de infusão. Outro dado importante é que, o farmacêutico clínico fará isso também, através da avaliação das concentrações plasmáticas do fármaco, análise das doses, pois seu aumento pode causar um efeito tóxico e sua diminuição reduz a eficácia terapêutica. Contribuindo diretamente para o uso racional do mesmo visando a melhor assistência ao paciente e cura do paciente.⁷

O presente estudo tem como objetivo realizar a revisão integrativa da literatura na monitorização farmacoterapêutica da vancomicina em pacientes de unidades de terapia intensiva. Pois, são pacientes que apresentam uma atenção e ou cuidado redobrado, por encontrarem-se em estado crítico. Além disso, o papel do farmacêutico clínico é de vital importância, porque ele acompanhará a efetividade da vancomicina no tratamento farmacológico de infecções bacterianas causadas principalmente por *Staphylococcus aureus*, garantindo doses terapêuticas adequadas, assegurando a eficácia no tratamento medicamentoso e seus efeitos farmacológicos, evitando assim, os riscos associados ao uso inadequado deste antibiótico. Soma-se também, a falta de trabalhos científicos que abordem esta temática e que auxiliarão futuros trabalhos que queiram continuar a estudar este assunto de pesquisa.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura (RIL). Segundo o estudo de Botelho, Cunha e Macedo (2011) esse método de pesquisa objetiva desenvolver uma análise sobre o conhecimento já fundamentado através de estudos sobre uma

temática. Além disso, permiti a síntese de diversas pesquisas, gerando novos conhecimentos a partir da análise dos resultados com embasamento científico. As bases de dados que foram utilizadas para a busca de publicações na Pubmed e Biblioteca Virtual da Saúde (BVS): Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), LA Referência - Rede Federada de Repositórios Institucionais de Publicações Científicas.

Os descritores que foram utilizados para a busca das publicações foram: (Vancomicina, vancocinemia, monitorização farmacoterapêutica, unidades de tratamento intensivo e farmacêutico clínico).

Os descritores selecionados foram indexados de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DECS). O estudo foi realizado no período de janeiro de 2013 até julho de 2023. Os critérios de inclusão para a pesquisa foram: texto completo disponível, teses de doutorado, dissertações de mestrado e trabalhos de conclusão de curso publicada no idioma em português e inglês, e que tenham sido publicadas no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2023, para que se tenha um panorama atual sobre a temática. Foram excluídas as informações que não estejam ou não contemplem os critérios de inclusão.

3. Resultados e Discussão

O levantamento bibliográfico utilizando-se a combinação 1 de descritores (Vancomicina AND vancocinemia AND monitorização farmacoterapêutica), aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão, resultou em nove publicações na base de dados, sendo três da base de dados Scielo e seis da base de dados LILACS. Com a combinação dois (Monitorização farmacoterapêutica AND Vancomicina AND unidade de tratamento intensivo AND farmacêutico clínico), aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão, obteve-se quatro publicações, sendo três da base de dados Scielo e uma da base de dados LILACS.

Observou-se repetição de um grande quantitativo de artigos entre as bases de dados. Após exclusão dos artigos repetidos entre as duas combinações, foi realizada a leitura dos resumos dos estudos para selecionar os que se adequam ao tema desta pesquisa, ou seja: estudos que tratem sobre antibiótico, vancomicina, monitorização farmacoterapêutica, unidade de tratamento intensivo e farmacêutico clínico. Esta seleção reduziu o total da amostra para 13 publicações, listadas no Quadro 1. A análise dos artigos selecionados possibilitou a extração de informações pertinentes aos objetivos desta revisão, as quais serão discutidas nos capítulos subsequentes.

Quadro 1 – Amostra final de artigos resultantes do levantamento bibliográfico

Título do estudo	Autores, ano de publicação
O farmacêutico clínico na farmácia comunitária privada: revisão integrativa	Santos, Morais (2021)
Clinical and Pharmacokinetic Outcomes of Peak–Trough-Based Versus Trough-Based Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring Approaches: A Pragmatic Randomized Controlled Trial	Al-Sulaiti et al (2019)
Ajuste da vancomicina de acordo com os níveis séricos (vancocinemia)	Veras, Nóbrega (2019)
Effective vancomycin concentrations in children: a cross-sectional study	Alves, Checker, Sanches (2019)
Therapeutic drug monitoring of vancomycin by AUC _T -MIC ratio in patients with chronic kidney disease	Khoei et al (2019)
Evaluation of the Effectiveness of Dose Individualization to Achieve Therapeutic Vancomycin Concentrations	Albufathi et al (2018)

Barriers and facilitators of appropriate vancomycin use: prescribing context is key	Chan et al (2018)
Serum trough level as a postmarketing quality measure of generic vancomycin products	Tsai et al (2018)
Contribuições da atenção farmacêutica à pacientes em tratamento oncológico	Silva et al (2017)
Farmácia clínica: importância deste serviço no cuidado à saúde	Correia et al (2017)
Optimizing the Clinical Use of Vancomycin	Álvarez et al (2016)
Current advances in biosampling for therapeutic drug monitoring of psychiatric CNS drugs	Mercolini, Saracino, Protti (2015)
Monitorização Terapêutica de Fármacos: relevância clínica e forense	Duarte (2014)

Fonte: Autores próprios (2023)

A vancomicina é um antibiótico, da classe dos glicopeptídeos utilizada no tratamento de infecções graves e a sua eficácia terapêutica está apoiada nos diversos estudos publicados na literatura científica. Todavia, é importante quantificar o risco do aparecimento de eventos adversos e ou tóxicos, que levam ao surgimento de complicações clínicas relacionadas ao seu uso, agravando o estado de saúde do paciente crítico, internado em unidades de tratamento intensivo.⁴

Os pacientes em estado crítico de saúde apresentam alterações fisiológicas que podem interferir nas propriedades farmacocinéticas (PK) da vancomicina, acarretando em alterações no volume aparente de distribuição, depuração plasmática e redução no tempo de meia-vida biológica, o que interfere na otimização do regime posológico deste fármaco.³

Neste sentido, a vancocinemia é utilizada para proporcionar uma farmacoterapia individualizada e possibilita melhor monitoramento das doses terapêuticas de vancomicina, visando minimizar os efeitos adversos indesejados e redução das chances de falha terapêutica proveniente de doses subterapêuticas da droga.¹¹

Caracterização da vancocinemia em pacientes críticos

A vancocinemia corresponde ao monitoramento da concentração sérica de vancomicina em um período de 24 horas. Este monitoramento ocorre por meio da coleta de amostras de sangue recolhidas do paciente em terapia com vancomicina a fim de mensurar as concentrações séricas do fármaco no sangue, e posteriormente realizar os ajustes nas doses terapêuticas necessárias para se alcançar as concentrações ideais do mesmo no organismo.⁶

Portanto, o monitoramento da concentração sérica de vancomicina é indicado para os pacientes que fazem uso do fármaco por um período de tempo superior a três dias, pacientes com infecções graves, idosos, crianças, indivíduos com insuficiência renal, pacientes obesos ou desnutridos, amputados e queimados, devido à alta variabilidade no volume de distribuição para a vancomicina.²

Neste contexto, a vancomicina é um antibiótico cuja ação depende do tempo do uso e da concentração sérica do fármaco. Desta forma, a utilização dos parâmetros farmacodinâmicos corroboram para mensurar a eficácia terapêutica, sendo, o método de AUC₂₄/ CIM como o melhor parâmetro para se alcançar a obtenção de resultados clínicos satisfatórios e minimizar a toxicidade.¹⁹

Abulfathi e colaboradores (2018) monitoraram as doses terapêuticas de 77 pacientes para vancomicina, durante três meses em um hospital terciário da Cidade do Cabo. Os autores verificaram que, mais de 60% das curvas estava fora da faixa

terapêutica, o que indica dificuldades em se obter doses adequadas de vancomicina, exigindo assim, uma rápida intervenção nas doses administradas.

No estudo feito por Álvarez et al (2016) relatam que, a manutenção dos valores séricos recomendados para o uso da vancomicina esteja entre 15 – 20 g/L, após um monitoramento eficaz, nas doses prescritas com intuito de se individualizar o tratamento farmacológico, alcançando resultados clínicos satisfatórios e nefrotoxicidade reduzida.

Veras & Nóbrega (2019) discorrem em seu trabalho que, a após administração da dose inicial, as coletas para monitorização das concentrações séricas de vancomicina sejam realizadas em um período de 30 minutos antes da administração da quarta e quinta dose do fármaco, e também deve ser realizada posteriormente a um ajuste de dose.

CARACTERIZAÇÃO DO TIPO DE PACIENTE CRÍTICO PARA A VANCOCINEMIA

Pacientes com doença renal crônica (DRC) demonstram uma maior probabilidade em desenvolver efeitos adversos relacionados ao uso de vancomicina quando comparados aos pacientes que apresentam função renal normal (Khoie et al., 2019). Neste sentido, Álvarez et al (2016) mostram que, os pacientes com DRC apresentam alguns fatores farmacocinéticos devem ser levados em consideração, como por exemplo o volume de distribuição da vancomicina, que muda rapidamente nestes pacientes submetidos a hemofiltração venosa contínua, bem como uma instabilidade na albumina sérica, onde os tratamento terapêuticos clássicos dificilmente atingem a taxa de 15 a 20 mg / litros. Já para Khoie et al (2019) demonstram que, o uso do tipo de técnica (hemofiltração, hemodiálise ou hemodiafiltração), influenciam a farmacocinética da vancomicina, como a mudanças no fluxo sanguíneo e na reposição de volume pré ou pós-filtro do fármaco.

Em relação aos pacientes obesos, estima-se que, 60% da população mundial sejam enquadradas nesse grupo até 2030. Outra dado a ser mencionado é que, pouco se sabe como mensurar os valores plasmáticos de vancomicina, nestes pacientes, devido às alterações fisiológicas da obesidade afetarem a farmacocinética deste antibiótico. Pois, estes pacientes apresentam um maior volume de distribuição decorrente do aumento da massa corporal e do tecido adiposo, como também um aumento da filtração renal, resultando em uma maior depuração do fármaco podendo levar a uma falha terapêutica e ou surgimento de efeitos adversos.²

No caso dos pacientes que apresentam lesão tecidual por causa de queimadura há um aumento da depuração da vancomicina, o que dificulta o alcance dos valores terapêuticos do antimicrobiano. Dessa forma, não há dados na literatura confiáveis neste tipo de grupo de pacientes críticos. Assim sendo, as diretrizes internacionais recomendam um rigoroso monitoramento das concentrações séricas do fármaco para alcançar os valores terapêuticos ideais sem causar efeitos adversos graves.⁶

Já para os pacientes com fibrose cística, observe-se alterações na farmacocinética da vancomicina, quando comparada com pessoas saudáveis. Vale ressaltar que, não se tem dados específicos sobre a farmacocinética do fármaco nesse público. Contudo, sabe-se que, as principais diferenças estão relacionadas à depuração total do corpo e maior volume de distribuição, o que gera uma dificuldade em atingir valores séricos desejados com as doses atualmente recomendadas.²

Papel do farmacêutico na monitorização farmacoterapêutica da vancomicina

A atenção farmacêutica é compreendida como o exercício do farmacêutico voltada para o paciente, por meio da qual o profissional realizará o acompanhamento, direcionamento e o monitoramento da farmacoterapia a qual o paciente esteja submetido, disponibilizando todas as informações essenciais relacionadas aos fármacos, para assegurar a adesão ao tratamento farmacológico e o uso racional dos fármacos.¹⁸

A implantação do serviço de farmácia clínica em unidades de tratamento intensivo disponibiliza ao paciente e possibilita ao farmacêutico a oportunidade de estabelecer a segurança com fármacos no cuidado efetivo ao paciente, diminuindo o uso irracional dos mesmos. Neste serviço as atribuições realizadas pelo farmacêutico também estão orientadas à equipe multidisciplinar de saúde, com o objetivo de assegurar a efetividade e a segurança no uso dos fármacos.⁸

Desta forma, as ações do farmacêutico clínico convergem em otimizar a farmacoterapia, proporcionar o uso racional dos fármacos e, por consequência, restabelecer a qualidade de vida do paciente, por intermédio da análise da terapia medicamentosa, utilizando métodos de monitorização farmacoterapêutica, para as diversas classes farmacológicas, com o objetivo de diminuir ocorrências de efeitos adversos e ou tóxicos e acentuar a segurança do paciente.¹⁷

A monitorização farmacoterapêutica pode ser definida como uma especialidade clínica multidisciplinar, que visa melhorar a farmacoterapia do paciente, ajustando individualmente a dose dos fármacos para os quais a experiência clínica ou ensaios clínicos têm demonstrado melhores desfechos, tanto na população em geral quanto em populações específicas. Sendo assim, o ajuste de dose é realizado a partir da resposta farmacológica avaliada clinicamente ou por biomarcadores. Neste sentido, são várias as razões que justificam o uso da monitorização farmacoterapêutica de fármacos, entre as quais estão: suspeita de toxicidade do fármaco, suspeita de dose sub-terapêutica, avaliação da terapia após alteração do regime posológico, alteração do estado clínico do paciente e avaliação de interações medicamentosas.¹⁰

Além disso, devem ser mencionados os benefícios farmacoeconômicos do uso da monitorização farmacoterapêutica, aplicando recursos financeiros de forma racional e reduzindo custos do tratamento medicamentoso. Também são reduzidos os problemas relacionados aos fármacos, favorecendo assim o desfecho clínico.¹²

4. Conclusão

Conclui-se que, a vancomicina é um antibiótico da classe dos glicopeptídeos utilizado em pacientes que críticos em unidade de tratamento intensivo, para o tratamento de infecções por bactérias. Contudo, a sua administração deve ser feita com cuidado nestes pacientes, devido a mesma apresentar uma janela terapêutica próxima da dose tóxica. Sendo assim, a presença do profissional farmacêutico realizando a monitorização farmacoterapêutica neste grupo de pacientes e de suma importância. Pois, o emprego da monitorização farmacoterapêutica garantirá a otimização das doses terapêuticas deste antibiótico e evitando o aparecimento de eventos adversos e ou tóxicos, como também possíveis falhas na terapia medicamentosa, podendo agravar o estado clínico do paciente. Outro dado ser mencionado é a necessidade de estudos confiáveis, que evidenciem a mensuração das doses terapêuticas da vancomicina, nos mais diversos tipos de pacientes críticos e nos seus perfis farmacocinéticos, que influenciam o comportamento do fármaco no organismo.

Referências

1. ABULFATHI, A. A.; CHIREHWA, M.; ROSENKRANZ, B.; DECLOEDT, E.H. Evaluation of the Effectiveness of Dose Individualization to Achieve Therapeutic Vancomycin Concentrations. *J Clin Pharmacol. Sep*;58(9):1134-1139, 2018.
2. ÁLVAREZ, R.; LÓPEZ CORTÉS, L. E.; MOLINA, J.; CISNEROS, J. M.; PACHÓN, J. Optimizing the Clinical Use of Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother. Apr* 22;60(5):2601-9, 2016.
3. ALVES, G. C. S.; CHEQUER, F. M. D.; SANCHES, C. Effective vancomycin concentrations in children: a cross-sectional study. *Einstein. São Paulo*, v. 17, n. 1, p. 1-7, fev. 2019.
4. AL-SULAITI, F. K.; NADER, A. M.; SAAD, M.O.; SHAUKAT, A.; PARAKADAVATHU, R.; ELZUBAIR, A.; AL-BADRIYEH, D.; ELEWA, H.; AWAISU, A. Clinical and Pharmacokinetic Outcomes of Peak-Trough-Based Versus Trough-Based Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring Approaches: A Pragmatic Randomized Controlled Trial. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet. Oct*; 44(5):639-652, 2019.
5. BOTELHO, L.L.R.; CUNHA, C.C.; MACEDO, M.O. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e Sociedade*, v. 5, n. 11:121- 136, 2011.
6. CHAN, J. O. S.; BAYSARI, M. T.; CARLAND, J. E.; SANDARADURA, I.; MORAN, M.; DAY, R. O. Barriers and facilitators of appropriate vancomycin use: prescribing context is key. *Eur J Clin Pharmacol. Nov*;74(11):1523-1529, 2018.
7. COLINN, S.; NUTTI, C. Intervenção farmacêutica: descrição do papel do farmacêutico clínico em unidade de terapia intensiva. *Revista brasileira de farmácia hospitalar e serviços de saúde. Santa Catarina*, v.13, n.2, p.1-7, 2022.
8. CORREIA, K. K. L.; BARROS, M. L. C. M. G. R.; BARROS JUNIOR, M. R.; MARQUES, R. A. Farmácia clínica: importância deste serviço no cuidado à saúde. *Boletim Informativo Geum [online]*. 8(3):7-18, 2017.
9. DOMBROSKI, V.; SILVA, M.; SILVEIRA, M. Monitoramento terapêutico da vancomicina em uma unidade de terapia intensiva. *Revista médica da UFPR, Paraná*, v.2, n.2, p.67-73, Abr - Jun, 2015.
10. DUARTE, D. Monitorização Terapêutica de Fármacos: relevância clínica e forense. 2014. 32 Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.
11. KHOEI A, SOLTANI R, EMAMI J, BADRI S, TAHERI S. Therapeutic drug monitoring of vancomycin by AUC₀₋₂₄/MIC ratio in patients with chronic kidney disease. *Res Pharm Sci. Feb*;14(1):84-92, 2019.
12. MERCOLINI, L.; SARACINO, M. A.; PROTTI, M. Current advances in biosampling for therapeutic drug monitoring of psychiatric CNS drugs. *Bioanalysis*, v. 7, n. 15, p. 1925-42, 2015.

13. NOGUEIRA, H.; XAVIER, A.; XAVIER, M.; CARVALHO, A.; MONÇÃO, G.; BARRETO, N. Antibacterianos: principais classes, mecanismos de ação e resistência. *Revista Unimontes científica* v.18, n.2, Jun/dez, 2016.
14. PESSINI, L. Vida e morte na UTI; a ética no fio da navalha. *Revista bioética*, São Paulo, v. 24, (1), p. 54- 63. 2016.
15. RODRIGUES, T.; SANTOS, A. M.; LIMA, P.; MOURA, M.; GOIANO, P.; FONTINELE, D. Resistência bacteriana á antibióticos na unidade de terapia intensiva: Revisão integrativa. *Revista prevenção de infecção e saúde*, Piauí, v. 4, 2018.
16. SALDANHA, D.; SOUZA, M.; RIBEIRO, J. O uso indiscriminado dos antibióticos: Uma abordagem narrativa da literatura. *Revista interfaces da saúde*, v.5, n.1, p.12-37, 2018.
17. SANTOS, D. S.; MORAIS, Y. J. O farmacêutico clínico na farmácia comunitária privada: revisão integrativa. *Research, Society and Development*. 10(13):1-9, 2021.
18. SILVA, L. C. A.; BRITO, P. O. L.; MELO, C. D.; FALCAI, A.; PEREIRA, I. C. P. Contribuições da atenção farmacêutica /á pacientes em tratamento oncológico. *Rev Investing. Bioméd [online]*. 9(2); 2017.
19. TSAI, Y. W.; WANG, Y. C.; SHIE, S. S.; CHEN, M. C.; HUANG, Y.C.; CHEN, C. J. Serum trough level as a postmarketing quality measure of generic vancomycin products. *J Microbiol Immunol Infect*. Apr;53(2):300-306, 2020.
20. VERAS, A. M. P. F.; NÓBREGA, M. V. D. Ajuste da vancomicina de acordo com os níveis séricos (vancocinemia). *Universidade Federal do Ceará*. p. 1-3, jun. 2019.