



MONITORAMENTO DA VANCOCINEMIA PARA MELHOR SEGURANÇA DO PACIENTE

Bruno Wesley Ramalho Cirilo Ferreira¹
Anáís Bezerra de Gusmão²
Elane Cristina Silva Landim³
Lisandra Francelino Fernandes⁴
Cibério Landim Macedo⁵

RESUMO

A vancomicina é um antibiótico com atividade contra as bactérias Gram-positivas e é amplamente utilizada no manejo clínico de infecções sistêmicas, como as causadas por *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina (MRSA). Esse agente apresenta uma janela terapêutica estreita, e uma dosagem inadequada pode levar a uma falha do tratamento, bem como elevação da possibilidade de episódios de resistência bacteriana e nefrotoxicidade. O objetivo do presente estudo foi analisar as publicações nacionais e internacionais acerca do monitoramento da vancocinemia, apresentando suas vantagens e limitações mediante uma revisão da literatura por meio de indexadores de artigos Scielo, PubMed e Sciencedirect. Os pacientes que se encontram em estado crítico de saúde apresentam alterações fisiológicas que interferem na farmacocinética dos antimicrobianos, levando a alterações no volume aparente de distribuição, depuração plasmática e redução da meia-vida biológica, interferindo na otimização do regime posológico da vancomicina. Para isso, parâmetros farmacodinâmicos foram propostos para determinar eficácia terapêutica. Desses, o método de $AUC_{24} / CIM \geq 400$ tem sido definido como o melhor parâmetro para se garantir a obtenção de resultados clínicos e minimizar a toxicidade. A eficácia da vancomicina está relacionada à sua dose correta de acordo com os parâmetros ideais de farmacocinética. Uma relação AUC / CIM em torno de 400 está relacionada ao aumento das taxas de sobrevivência em pacientes acometidos por infecções graves. Atualmente, devido à variabilidade interindividual, as doses individualizadas são a melhor opção para se atingir os níveis plasmáticos ideais de vancomicina garantindo uma eficácia terapêutica sem o desenvolvimento de nefrotoxicidade.

Palavras-chave: Vancomicina, Vancocinemia, Antibióticos, MRSA.

INTRODUÇÃO

Infecções nosocomiais são consideradas um problema de grande impacto na assistência à saúde, devido a crescente morbidade e mortalidade que atinge os pacientes

¹Farmacêutico Residente da Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (REMUSC), brunnoramalho@hotmail.com;

²Farmacêutica Residente da Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (REMUSC), anaigusmao@gmail.com;

³Farmacêutica Doutora pelo curso de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (PPGNSB) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) lanafarma@gmail.com;

⁴Farmacêutica Pós-graduanda em Farmácia Clínica e Prescrição Farmacêutica, lisandravernandes@gmail.com;

⁵Professor orientador: Tutor da Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (REMUSC), ciberiolandim@hotmail.com.



hospitalizados. Essas infecções são tidas como desafios a serem superados pela ciência moderna, pois uma vez instalada, eleva o número de internações e consequentemente, os custos, sobrecarregando o orçamento dos serviços de saúde (CHEN *et al.*, 2018).

Atualmente as infecções nosocomiais apresentam grande incidência sobre os pacientes internados. Relatos apontam que de cada cem pacientes hospitalizados, sete apresentam um quadro infeccioso nos países desenvolvidos, enquanto nos países emergentes esse número é superior, atingindo dez pacientes hospitalizados (KHAN, BAIG, MEHBOOB, 2017).

Estudos demonstram que as infecções nosocomiais atingem em torno de 50% dos pacientes admitidos nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI's), por outro lado, quando comparado, os enfermos internados nas enfermarias apresentaram valores significativamente inferiores, acometendo cerca de 5% a 15% dos pacientes hospitalizados (ILIYASU *et al.*, 2016).

Os principais patógenos envolvidos no desenvolvimento das infecções nosocomiais são as bactérias, vírus e fungos, e sua incidência é variável, estando relacionado com a população de pacientes e o setor hospitalar. Contudo, as bactérias são os patógenos mais comumente isolados. Estudos envolvendo 84 casos de infecções buscou determinar os principais patógenos envolvidos, desses, os mais frequentemente isolados foram *Staphylococcus aureus* (41,7%), *Klebsiella pneumoniae* (21,4%) e *Escherichia coli* (15,5%) (ILIYASU *et al.*, 2016; KHAN; BAIG; MEHBOOB, 2017).

Nesse sentido, os antibióticos são uma classe de medicamentos amplamente utilizados no tratamento de infecções bacterianas, e a escolha do melhor agente antimicrobiano deve estar relacionada ao diagnóstico clínico, tolerância do paciente e a natureza do patógeno, com o intuito usar um medicamento eficaz sem causar efeitos adversos ou episódios de resistência bacteriana (ILIYASU *et al.*, 2016; YANG *et al.*, 2019).

Dos antibióticos mais utilizados na prática clínica encontra-se a vancomicina. Esse agente é um antibiótico glicopeptídeo com atividade contra bactérias Gram-positivas e é amplamente utilizada no manejo clínico de infecções sistêmicas, como as causadas por *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina (MRSA), pneumonia adquirida na comunidade e no hospital, endocardite infecciosa e sepse intra-hospitalar (KOVACEVIC *et al.*, 2020).

A vancomicina apresenta uma janela terapêutica estreita e uma dosagem inadequada tende a levar a uma falha do tratamento, proporcionando um aumento de episódios de resistência bacteriana e nefrotoxicidade. Nesse sentido, o monitoramento terapêutico da vancomicina ou vancocinemia, é um parâmetro farmacológico de suma importância no



gerenciamento da terapia medicamentosa, utilizado para acompanhar sua eficácia clínica, especialmente em pacientes com infecções graves (WILCOX *et al.*, 2019).

Diversos efeitos adversos são observados com o uso da vancomicina, entre esses, a nefrotoxicidade e ototoxicidade são amplamente relatados, e tais fatos estão diretamente relacionados à dose do antimicrobiano administrada. Nesse sentido, a utilização de técnicas que doseem os níveis plasmáticos da droga é comumente utilizada, dessas, o método da área sob a razão da curva (AUC) / Concentração inibitória mínima (CIM) tem se mostrado uma boa alternativa para se garantir a obtenção de resultados clínicos favoráveis mesmo em casos especiais, como obesos, pacientes com disfunção renal e pacientes queimados (ÁLVAREZ, *et al.*, 2016).

Assim, o objetivo do presente estudo foi analisar as publicações nacionais e internacionais acerca do tratamento medicamentoso com utilização da vancomicina, sua vancocinemia, visando apresentar suas vantagens e limitações, por meio de uma revisão bibliográfica das obras publicadas na literatura nacional e internacional.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura por meio de levantamento bibliográfico durante os meses de setembro e outubro de 2020, buscando publicações indexadas nas bases de dados do Scielo, Pubmed e Sciondirect. Foi utilizado ainda o protocolo clínico de ajuste da vancomicina de acordo com os níveis séricos (vancocinemia) da Universidade Federal do Ceara e artigos científicos.

Os critérios de inclusão escolhidos para a seleção das publicações foram: artigos nas categorias original e revisão de literatura, incluindo revisões sistemáticas e capítulos de livros relacionados ao tema. Foram utilizados artigos publicados em português, inglês ou espanhol. Os descritores presentes nos títulos e/ou resumos dos materiais utilizados foram vancomicina ou *vancomycin*, nível sanguíneo da vancomicina ou *blood level of vancomycin*. As publicações consideradas para o desenvolvimento desse trabalho estão entre os anos de 2016 e 2020, sendo este o intervalo de tempo adotado.

Foram excluídas da pesquisa as publicações que não eram relacionadas com o objetivo tema desta revisão bibliográfica, os publicados nos formatos de trabalho de conclusão de curso, dissertação, tese, relato de caso, resenha e resumo de congresso, bem como em idiomas além do português, inglês e do espanhol. A partir da leitura das publicações, foram excluídas



as que não possuíam informações relevantes que complementassem o levantamento bibliográfico ou que apresentassem informações repetidas. A leitura de todos os materiais foi realizada aos pares, seguida de discussão entre os autores, selecionando os estudos pertinentes para o desenvolvimento da pesquisa.

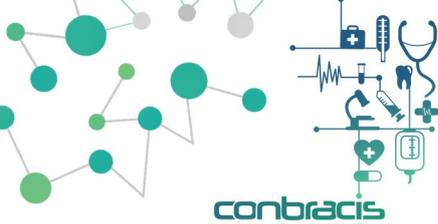
REFERENCIAL TEÓRICO

Ainda que a vancomicina seja amplamente utilizada no tratamento de infecções graves e a sua eficácia esteja apoiada nos diversos estudos já publicados, é de grande relevância quantificar o risco e os fatores que levam ao surgimento de complicações relacionadas ao seu uso, principalmente em situações em que o estado de saúde do paciente esteja crítico (AL-SULAITI *et al.*, 2019).

Os pacientes que se encontram em estado crítico de saúde apresentam alterações fisiológicas que podem interferir nas propriedades farmacocinéticas (PK) dos antimicrobianos, podendo levar a alterações no volume aparente de distribuição, depuração plasmática e redução da meia-vida biológica, o que interfere na otimização do regime posológico da vancomicina. Nesse sentido, a vancocinemia é extremamente necessária para atomização da farmacoterapia, a fim de minimizar as concentrações subterapêuticas ou tóxicas (ALVES; CHECKER; SANCHES, 2019).

A administração da vancomicina é realizada por infusão intravenosa intermitente com duração aproximada de uma hora. Essa droga apresenta farmacocinética linear no espaço entre as doses exibe um volume de distribuição entre 0,4 a 1 l/Kg, com uma taxa de ligação às proteínas plasmática variável, entre 10 a 50%. Sua excreção é realizada por via renal, apresentando em torno de 89% da dose de vancomicina inalterada na urina dentro de 24 horas após administração. Seu tempo de meia-vida é de 4 a 6 h em pacientes com função renal normal, enquanto nos pacientes com insuficiência renal, esse tempo é prolongado, podendo chegar até 7 dias (KOVACEVIC *et al.*, 2020).

Um ponto de suma importância na terapia com vancomicina está relacionado com a dosagem apropriada do antimicrobiano, visto que as concentrações terapêuticas ideais podem ser facilmente alteradas devido à grande variabilidade inter e intra paciente, com o local da infecção, o peso do paciente, a função renal e a suscetibilidade ao patógeno devem ser levadas em consideração, fatores que dificultam o alcance das concentrações terapêuticas ideais do antimicrobiano (AL-SULAITI *et al.*, 2019).



Desse modo, a vancocinemia é utilizada para proporcionar uma farmacoterapia individualizada e possibilita melhor monitoramento das doses de vancomicina, visando redução de efeitos adversos indesejados provenientes de uma dose elevada, como também uma redução das chances de falha terapêutica proveniente de doses subterapêuticas da droga (KHOEI *et al.*, 2019).

As estratégias de dosagem e monitoramento da vancomicina intravenosa têm sido objeto de inúmeras diretrizes internacionais e revisão da literatura devido às dificuldades encontradas na determinação dos níveis terapêuticos ideais, e com o objetivo de otimizar a utilização do antimicrobiano através de uma avaliação e uma monitorização qualificada da dose garantindo o uso seguro e eficaz da vancomicina (CHAN *et al.*, 2018).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Indicação da vancocinemia

A vancocinemia caracteriza-se pelo monitoramento da concentração sérica de vancomicina em um período de 24 horas, através de amostras de sangue recolhidas do paciente em terapia com vancomicina a fim de medir as concentrações da droga no sangue, e posteriormente realizar os ajustes necessários para se alcançar as concentrações ideais do antimicrobiano no organismo (CHAN *et al.*, 2018).

O monitoramento da concentração sérica de vancomicina é recomendado nos pacientes que fazem uso da droga por um 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 maioria dos antibióticos nesses casos (ÁLVAREZ *et al.*, 2016).

A vancomicina é um antimicrobiano cuja ação depende do tempo e da concentração. Nesse sentido, diversos parâmetros farmacodinâmicos foram propostos para determinar eficácia terapêutica, desses, o método de AUC_{24}/CIM tem sido definido como o melhor parâmetro para se garantir a obtenção de resultados clínicos satisfatórios e minimizar a toxicidade (TSAI *et al.*, 2018).

Estudos englobando 77 pacientes buscaram monitorar as doses terapêuticas de vancomicina durante três meses em um hospital terciário da Cidade do Cabo, onde se pode constatar 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 (ABULFATHI *et al.*, 2018).

Parâmetro farmacocinético da vancocinemia a ser alcançado

Atualmente, a determinação apropriada dos valores da AUC/MIC possibilita um aumento na probabilidade de cura sem expor o paciente a doses excessivas da droga e toxicidade resultante. Estudos apontam que a eficácia e sucesso clínico do uso de vancomicina são alcançados quando o valor da AUC/MIC for ≥ 400 mg h / L para infecções por MRSA com MIC de vancomicina 1 mg / L (ABULFATHI *et al.*, 2018).

Diferentes publicações indagam a taxa alvo recomendada ($AUC_{24} / CIM \geq 400$), devido a estudos que apresentaram resultados diferentes nas taxas de AUC / CIM para atingir a eficácia clínica desejada. Tal evidência pode ser explicada com a variabilidade genética entre as cepas de MRSA, as diferenças na área de infecção, bem como as variabilidades genéticas nas populações estudadas, em termos de comorbidades e etnias. Devido isso, as diretrizes mais atuais recomendam a administração de doses entre 15 a 20 mg / kg de peso corporal em um intervalo de 8 a 12 horas para alcançar um intervalo terapêutico aceitável (AL-SULAITI *et al.*, 2019; ÁLVAREZ *et al.*, 2016).

Estudos analisaram o volume plasmático de vancomicina em pacientes internados na UTI de um hospital universitário, constataram que apenas 21,7% dos pacientes encontravam-se dentro dos valores indicados pela literatura atual, outros 36,1% apresentavam os valores de vancocinemia elevados, e os 42,2% restantes apresentavam volume plasmático abaixo dos alvos desejados, o que contribuiu para uma ineficácia terapêutica e surgimento de efeitos adversos graves (OBARA *et al.*, 2016).

A determinação das concentrações adequadas de vancomicina é de grande importância tanto para a eliminação do agente infeccioso quanto para evitar os efeitos adversos graves associados a dosagens inadequadas. Estudos apontam que doses de vancomicina superiores a 15 mg/l estão associadas ao desenvolvimento de vários efeitos adversos, no entanto a nefrotoxicidade causa maior preocupação (ABULFATHI *et al.*, 2018).

A nefrotoxicidade induzida pelo uso da vancomicina varia de leve a moderada, mas pode ser revertida. Esse efeito adverso se caracteriza como um aumento superior a 0,5 mg / dl ou superior a 50% dos valores de creatinina sérica em comparação ao seu nível basal em valores diários de creatinina sérica obtidos (ÁLVAREZ *et al.*, 2016).



Assim como as doses supraterapêuticas, as doses subterapêuticas devem ser evitadas. Estudos apontam que níveis menores que 10mg/L não devem ser mantidos, no intuito de prevenir a falha do tratamento e diminuir o risco de desenvolvimento de cepas bacterianas resistentes (CHAN *et al.*, 2018).

Intervalo do monitoramento

As principais recomendações literárias preconizam uma manutenção do nível sérico de vancomicina entre 15 – 20 g/L alcançado por meio de um monitoramento eficaz após a administração das doses prescritas com intuito de se individualizar o tratamento, alcançando melhores resultados clínicos e nefrotoxicidade reduzida (ÁLVAREZ *et al.*, 2016).

Após a administração da dose inicial, as coletas para monitoração das concentrações de vancomicina (figura 1) são realizadas em um período de 30 minutos antes da administração da quarta e quinta dose do medicamento, e também deve ser realizada posteriormente a um ajuste de dose (VERAS; NÓBREGA, 2019).

Figura 1. Rotina de coleta após início de terapia com vancomicina.

ROTINA DE COLETA APÓS O INÍCIO DA TERAPIA	
Intervalo terapêutico	Horário da coleta
Dose prescrita de 24/24 horas	48 horas após a 1ª dose
Dose prescrita de 12/12 horas	30 minutos antes da 4ª dose
Dose prescrita de 8/8 horas	30 minutos antes da 5ª
Dose prescrita de 6/6 horas	30 minutos antes da 6ª dose

Fonte: VERAS, NÓBREGA, 2019.

Vancocinemia e condições especiais

Pacientes com disfunção renal

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, onde uma dose adequada da droga é fundamental para se conseguir níveis terapêuticos ideais sem agravar a função renal (KHOEI *et al.*, 2019).



Nesse sentido, alguns fatores farmacocinéticos devem ser levados em consideração, pois o volume de distribuição da droga muda rapidamente nos pacientes submetidos a hemofiltração venosa contínua, bem como uma instabilidade na albumina sérica, onde os esquemas terapêuticos clássicos dificilmente atingem a taxa de 15 a 20 mg / litros (ÁLVAREZ *et al.*, 2016).

Fatores como tipo de técnica (hemofiltração, hemodiálise ou hemodiafiltração), a taxa de fluxo sanguíneo, bem como a reposição de volume pré ou pós-filtro são causas que influenciam a farmacocinética da vancomicina. Estudos mostram que a dose de carga entre 15 a 20 mg / kg seguida de uma dose de manutenção de 500 mg após cada sessão de hemodiálise proporcionou concentrações séricas mínimas de 10 a 20 mg/litro em 87% dos pacientes, no entanto a terapia com vancomicina nos pacientes dependentes de diálise deve ser individualizada, tendo em vista o maior número de variáveis que afetam os volumes séricos (KHOEI *et al.*, 2019).

Pacientes obesos

O número de pacientes obesos cresce em todo o mundo, estima-se que 60% da população mundial sejam enquadradas nesse público até 2030. Atualmente, pouco se sabe como dosar os níveis plasmáticos de vancomicina nesses pacientes devido às alterações fisiológicas da obesidade afetarem a farmacocinética antimicrobiana. Pacientes desse publico 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 medicamento podendo levar a uma falha terapêutica ou surgimento de efeitos adversos (ÁLVAREZ *et al.*, 2016).

Estudos envolvendo pacientes obesos com índice de massa corporal (IMC) ≥ 35 kg / m² que faziam uso de vancomicina, com o objetivo de observar as necessidades diárias de dose de vancomicina em pacientes UTI obesos e não obesos. Como resultado, foi possível observar que a dose de manutenção diária necessária para se atingir a concentração sérica terapêutica em 24 horas nos pacientes obesos foi de 24,8 mg / kg, enquanto nos pacientes não obesos foi de 41,9 mg / kg, demonstrando que os pacientes obesos necessitaram de uma dose de manutenção significativamente menor do que pacientes não obesos para atingir o mesmo nível-alvo (LIN; YEH; LEVINE, 2016).



Pacientes queimados

Os pacientes que apresentam lesão tecidual por queimadura dispõem de um aumento da depuração da vancomicina, o que dificulta o alcance dos níveis terapêuticos do antimicrobiano, desse modo, não se tem dados fidedignos da dose de vancomicina em pacientes desse público, assim, as diretrizes internacionais recomendam um rigoroso monitoramento das concentrações séricas da droga para alcançar os valores terapêuticos ideais sem causar efeitos adversos graves (CHAN *et al.*, 2018).

Pacientes portadores de fibrose cística

A vancomicina apresenta farmacocinética alterada em pacientes com fibrose cística quando comparada com pessoas saudáveis. Atualmente não se tem dados específicos sobre a farmacocinética da vancomicina nesse público, no entanto, sabe-se que as principais diferenças estão relacionadas à depuração total do corpo e maior volume de distribuição, o que gera uma dificuldade em alcançar os níveis desejados com as doses atualmente recomendadas (ÁLVAREZ *et al.*, 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia da vancomicina está relacionada à sua dose correta de acordo com os parâmetros ideais de farmacocinética. Uma relação AUC / CIM em torno de 400 tem sido relacionada ao aumento das taxas de sobrevivência em pacientes acometidos por infecções graves. Atualmente, devido à variabilidade interindividual, as doses individualizadas são a melhor opção para se atingir os níveis plasmáticos ideais de vancomicina garantindo uma eficácia terapêutica sem o desenvolvimento de nefrotoxicidade.

Ainda que o parâmetro AUC / CIM seja o mais validado, algumas limitações como a necessidade de informações exatas sobre muitos parâmetros, como idade, peso, função renal e regime terapêutico anterior são necessárias. Além disso, observa-se uma necessidade de profissionais treinados e com entendimento especializado em farmacocinética para desenvolvimento e aplicação desta técnica.



ABULFATHI, A. A. *et al.* Evaluation of the Effectiveness of Dose Individualization to Achieve Therapeutic Vancomycin Concentrations. **Journal of clinical pharmacology**. Stamford, v. 58, n. 9, p. 1134-1139, sep. 2018.

ÁLVAREZ, R. *et al.* Optimizing the Clinical Use of Vancomycin. **Antimicrobial agents and chemotherapy**. United States, v. 60, n. 5, p. 2601-2609, mai. 2016.

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.

AL-SULAITI, F. K. *et al.* Clinical and Pharmacokinetic Outcomes of Peak–Trough-Based Versus Trough-Based Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring Approaches: A Pragmatic Randomized Controlled Trial. **European journal of drug metabolism and pharmacokinetics**. Paris, v. 44, n. 5, p. 639-652, mar. 2019.

CHAN, J. O. S. *et al.* Barriers and facilitators of appropriate vancomycin use: prescribing context is key. **European journal of clinical pharmacology**. Berlim, v. 74, n. 11, p. 1523-1529, jul. 2018.

ILIYASU, G. *et al.* Knowledge and practices of infection control among healthcare workers in a Tertiary Referral Center in North-Western Nigeria. **Annals of African Medicine Society**. Mumbai, v. 15, n. 1, p. 34-40, jan-mar. 2016.

JAVORSKA, L. *et al.* Simple and rapid quantification of vancomycin in serum, urine and peritoneal/pleural effusion via UHPLC–MS/MS applicable to personalized antibiotic dosing research. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. Oxford, v. 142, p. 59-65, mai. 2017.

KHAN, H. A.; BAIG, F. K.; MEHBOOB, F. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**. Haikou, v. 7, n. 5, p. 478-482, mai. 2017.

KHOEI, A. *et al.* Therapeutic drug monitoring of vancomycin by AUC τ -MIC ratio in patients with chronic kidney disease. **Research in pharmaceutical sciences**. Isfahan, v. 14, n. 1, p. 84-92, fev. 2019.



conbracis

IV Congresso
Brasileiro de
CIÊNCIAS da
SAÚDE

Saúde Populacional:
Metas e Desafios
do Século XXI

ISSN 2525-6696

www.conbracis.com.br

KOVACEVIC. *et al.* Population pharmacokinetic model of Vancomycin based on therapeutic drug monitoring data in critically ill septic patients. **Journal of Critical Care**. [S.l], v. 55, p. 116-121, feb. 2020.

LIN, H.; YEH, D. D.; LEVINE, A. Daily vancomycin dose requirements as a continuous infusion in obese versus non-obese SICU patients. **Critical care (London, England)**. United States, v. 20, n. 205, jun. 2016.

OBARA, V. Y. A. *et al.* Esquema posológico atualmente utilizado para vancomicina falha em obter níveis terapêuticos em 40% dos pacientes internados em unidade de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. São Paulo, v. 28, n. 4, p.380-386, ago. 2016.

TSAI, Y. W *et al.* Serum trough level as a postmarketing quality measure of generic vancomycin products. **Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi**. Taipei, v. 31, n. 2, jun. 2018.

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.

WILCOX, M. *et al.* Reporting elevated vancomycin minimum inhibitory concentration in methicillin-resistant Staphylococcus aureus: consensus by an International Working Group. **Future microbiology**. London, v.14, n.4, p.345–352, mar. 2019.

YANG, C. *et al.* Differential effects of inappropriate empirical antibiotic therapy in adults with community-onset gram-positive and gram-negative aerobic bacteremia. **Journal of Infection and Chemotherapy**. Hokkaido, v. 26, n. 2, p. 222-229, feb. 2020.