

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA**

**Monitorização Terapêutica de Fármacos: alternativa para implementação  
hospitalar na monitorização de vancomicina.**

**Autores:** Gustavo Krumel Goelzer\*<sup>1</sup>, Tiago Baptista Noronha<sup>2</sup> & Bibiana Verlindo  
Araújo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>2</sup> Professor do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia, de Charqueadas, RS

<sup>3</sup> Professora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

e-mail: [gustavokgkg@gmail.com](mailto:gustavokgkg@gmail.com)

Endereço: General lima e Silva, 1045/216

CEP: 90050-103

Telefone: (51) 9825 3822

## RESUMO

A monitorização terapêutica de fármacos (TDM, da sigla em inglês) pode ser definida como uma especialidade clínica multidisciplinar, que visa melhorar a farmacoterapia do paciente, ajustando individualmente a dose de medicamentos para os quais a experiência clínica ou ensaios clínicos têm demonstrado melhores desfechos, tanto na população em geral quanto em populações específicas (obesos, nefropatas), correlacionando valores de concentração sérica de determinado fármaco com seu efeito clínico. Os fármacos de escolha são aqueles cuja faixa terapêutica é estreita; onde a toxicidade ou a ineficácia do tratamento são balisadas pelo conhecimento da concentração sérica. Este trabalho teve como objetivo criar um software que permita prever dose, intervalo de dose e dose de ataque para o fármaco vancomicina, além de permitir salvar as todas as análises de doses em bancos de dados. O software foi desenvolvido para plataforma web, utilizando linguagem de programação PHP, e banco de dados MySQL, ambos gratuitos e largamente utilizados atualmente, sendo compatível tanto com computadores quanto celulares. A lógica de cálculo utilizada foi a apresentada por Larry A. Bauer, no livro *Applied Clinical Pharmacokinetics*, terceira edição. Como próxima etapa deste projeto, teremos a validação deste sistema em ambiente hospitalar.

## **ABSTRACT**

Therapeutic drug monitoring (TDM) can be defined as a multidisciplinary clinical specialty, which aims to improve the pharmacotherapy of the patient, individually adjusting the dose of drugs for which clinical experience and clinical trials have shown better outcomes both in the general population as in specific populations (obese, nephropathy), correlating values of serum given drug with clinical effect. The drugs of choice are those whose therapeutic range is narrow; where toxicity or ineffectiveness of the treatment are limited by the knowledge of serum. This study aimed to create a software that can predict dose, dose range and loading dose for the drug vancomycin, and allows saving all reviews doses in databases. The software was developed for web platform using PHP programming language and MySQL database, both free and widely used today, and is compatible with both computers and mobile phones. The used calculation logic was presented by Larry A. Bauer, in his book *Applied Clinical Pharmacokinetics*, Third Edition. As a next step of this project, we will have the validation of this system in the hospital.

## INTRODUÇÃO

A monitorização terapêutica de fármacos (do inglês, *Therapeutic Drug Monitoring*, TDM) teve início na década de 1950 (Houston & Perry, 1950), contudo, foi a partir da década de 1970 que sua prática foi aceita em âmbito hospitalar. Sua introdução na prática médica ocorreu com a avaliação de anticonvulsivantes clássicos, como fenitoína e fenobarbital, de forma a auxiliar o clínico a personalizar a dose do medicamento às necessidades de cada paciente (Dasgupta, 2012). A TDM pode ser definida como uma especialidade clínica multidisciplinar, que visa melhorar a farmacoterapia do paciente, ajustando individualmente a dose de medicamentos para os quais a experiência clínica ou ensaios clínicos têm demonstrado melhores desfechos, tanto na população em geral quanto em populações específicas (Toxicology). Tradicionalmente, o ajuste de dose é realizado a partir da resposta farmacológica avaliada clinicamente ou por biomarcadores (como aferição da pressão arterial para anti-hipertensivos; e avaliação glicêmica para hipoglicemiantes). Contudo, há fármacos cujo manejo não é simples. Para aqueles cuja faixa terapêutica é estreita e cujos efeitos tóxicos não podem ser detectados antes de se tornarem irreversíveis, a TDM é essencial (T. F. & Dheraj, 1999). Para tal, faz-se necessário realizar a quantificação do fármaco, principalmente a partir da matriz sanguínea, correlacionando sua concentração com o desfecho na clínica. A análise deve ser realizada por metodologia analítica compatível com a sensibilidade e especificidade necessárias para garantir confiabilidade ao resultado (Wong & Sunshine, 1996; T. F. e Dheraj, 1999; Gross, 2001).

São várias as razões que justificam o uso da TDM, 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 (Wong e Sunshine, 1996; Gross, 2001; Ghiculescu, 2008). Assim sendo, as classes farmacológicas cujo uso já está consolidado são: anticonvulsivantes, antibióticos, antidepressivos, imunossuppressores, antineoplásicos, cardiotônicos, antiarrítmicos e antiasmáticos (Duarte, 2014).

As vantagens clínicas de se utilizar a TDM na avaliação terapêutica de pacientes estão amplamente documentadas na literatura, principalmente para as classes supracitadas (Takada *et al.*, 2005; Roberts *et al.*, 2012; Pirie *et al.*, 2014; Tesfaye *et al.*, 2014; Mercolini *et al.*, 2015). Além disso, devem ser mencionados os benefícios farmacoeconômicos do uso da TDM, aplicando recursos financeiros de forma racional e reduzindo custos do tratamento. Também são reduzidos os problemas relacionados aos medicamentos, favorecendo assim o desfecho clínico (Hitt *et al.*, 1997; Rane *et al.*, 2001; Schumacher e Barr, 2001).

Há poucos trabalhos brasileiros que tratam da monitorização de medicamentos quando comparado às publicações internacionais em pesquisa na base PubMed. Diante da importância clínica e farmacoeconômica desta estratégia de manejo terapêutico, este trabalho se propõe uma alternativa computacional para facilitar sua prática na rotina de hospitais brasileiros, para o fármaco vancomicina.

## **METODOLOGIA**

### **SOFTWARE PARA MONITORIZAÇÃO DE VANCOMICINA**

A vancomicina foi descoberta no início da década de 1950, sendo produzida por *Streptomyces orientalis*. Seu uso mostrou-se efetivo contra bactérias Gram-positivas, inibindo a formação da parede bacteriana. O fármaco também atua sobre *Staphylococcus aureus* resistente a metaciclina (MRSA, da sigla em inglês), sendo este um dos grandes interesses em seu uso no âmbito hospitalar, principalmente na América Latina (Luna *et al.*, 2010; Grace, 2012). A vancomicina é um antibiótico “tempo-dependente”, ou seja: mostra-se eficaz quando a concentração sérica do fármaco permanece acima da concentração inibitória mínima (CIM) por todo o tempo de tratamento. (Rybak, 2006) Caso a concentração sérica esteja abaixo da CIM, o fármaco estará atuando em subdose, e mostrar-se-á ineficaz; por outro lado, se estiver mais alta, pode causar, principalmente, nefrotoxicidade e ototoxicidade, além de outros sinais de intoxicação

como: síndrome do pescoço vermelho (flushing), taquicardia, hipertensão, entre outros. (Bauer; Hidayat *et al.*, 2006; Elyasi *et al.*, 2012) Desta forma, a monitorização terapêutica apresenta grande valia e importância para garantir ao clínico o sucesso no tratamento e ao paciente a segurança necessária (Kacirova e Grundmann, 2014).

A administração de vancomicina ocorre geralmente por infusão intravenosa, apresentando usualmente 1 hora de duração, com intervalo de dose de 12 horas (Bauer). Utiliza-se infusão intravenosa por sua biodisponibilidade oral ser baixa (<10%) e a via intramuscular estar relacionada à causa de necrose local. A ligação às proteínas plasmáticas varia de 10% a 60% (Bauer; Rybak, 2006), e o tempo de meia vida é de cerca de 8 horas. O volume de distribuição é o mesmo tanto para indivíduos obesos quanto para os não-obesos - devido à hidrofília do fármaco - sendo de 0,7 L/kg (podendo variar de 0,5 a 1,0 L/kg). Contudo, indivíduos obesos apresentam maior depuração de vancomicina, cuja atribuição está relacionada à hipertrofia do rim. Para estes indivíduos, o cálculo do peso deve ser realizado por peso corporal ideal (IBW, da sigla em inglês), com o intuito de estimar a massa magra do paciente. Já a eliminação do fármaco ocorre por filtração glomerular, assim sendo, pacientes que já são nefropatas necessitam de maior cuidado durante o tratamento (Bauer).

Portanto, um dos objetivos deste trabalho consiste em apresentar um software confiável para a monitorização de vancomicina. Para tal, foi utilizada a metodologia apresentada por Larry A. Bauer, no livro *Applied Clinical Pharmacokinetics*, terceira edição. Embora a vancomicina apresente características de 2 a 3 compartimentos quando por infusão intravenosa, Bauer recomenda que sua monitorização pode ser efetuada com equações de 1 compartimento. Isto se deve ao fato de a matemática envolvida nos cálculos de 2 a 3 compartimentos ser demasiadamente complexa e as equações do modelo de 1 compartimento oferecem resultados precisos quando as concentrações de vale e pico são obtidas nos tempos adequados e após a distribuição completa do fármaco.

O software foi desenvolvido para plataforma web, utilizando linguagem de programação PHP, e banco de dados MySQL. Tanto o PHP quanto o MySQL são gratuitos, além de serem tecnologias amplamente utilizadas atualmente, e o desempenho de ambos serem condizentes com as necessidades do projeto. A ideia de desenvolver em plataforma web visa o fácil acesso do usuário, podendo ser acessado por computador, tablete e/ou celular com acesso à internet, sem a necessidade de baixar um instalador. O banco de dados permite que as informações prestadas pelo software, assim como as informações do paciente sejam armazenadas para futura consulta dos dados, reanálise de doses e para a criação de dados populacionais que, um dia, servirão de base para evolução deste projeto em programação Bayesiana. Para acessá-lo, acesse o link: <http://www.tiagonoronha.com.br/maas> .

Seguindo a lógica de Bauer, com informações como peso, altura, idade, sexo e concentração de creatinina sérica (exame de fácil obtenção quando em ambiente hospitalar), pode-se informar a dose de fármaco necessária para atingir as concentrações de pico e vale determinadas pelo farmacêutico clínico e/ou médico. As concentrações de pico e vale ideais são obtidas ou a partir do resultado do antibiograma – em situação ideal – ou de acordo com a experiência clínica, o que é mais comum. Para tal, nosso software inicialmente realiza um cadastro com as seguintes informações: nome do paciente, CPF (cadastro de pessoa física) do paciente, peso, altura, idade, sexo e concentração de creatinina sérica. A partir de então, o clínico alimenta o sistema com as concentrações de pico e vale desejadas para o paciente, de forma a garantir tanto a segurança quanto a eficácia do tratamento. Por último, em instantes, o sistema fornece as informações de dose, dose de ataque, intervalo entre doses e horário da próxima coleta sanguínea para avaliar a concentração sérica do fármaco. Caso a concentração esteja fora do especificado, devido a fatores que não são contemplados nas equações disponíveis, o sistema possibilita um local para ajuste de dose de forma rápida e eficaz.

Após a adição das informações básicas, o software estima a depuração de creatinina; estima o a depuração da vancomicina; estima o volume de distribuição do paciente; calcula coeficiente

de eliminação ( $k_e$ ) e tempo de meia-vida ( $t_{1/2}$ ); solicita ao clínico que informe as concentrações em steady-state mínima e máxima; calcula o intervalo de dose; calcula a dose, dose de ataque e recálculo de dose. A ordem, equações e especificações de cada etapa estão descritas a seguir:

### **INFORMAÇÕES BÁSICAS:**

Nome:

Sobremone:

CPF:

Sexo:

Nascimento:

### **ESTIMATIVA DA DEPURAÇÃO DE CREATININA ( $D_{crs}$ )**

Com base na creatinina sérica, utilizando a fórmula de Crocoft-Gault, estimamos a  $D_{crs}$ , conforme equação 1:

$$D_{crs} = \frac{(140 - idade) \times peso}{Scr \times 72} \quad (x 0,85, se mulher)$$

Equação 1

Sendo a idade em anos, peso em kg e valor de creatinina sérica (Scr) em mg/dL.

O software calcula automaticamente se o paciente é obeso ou não, seguindo a instrução de Bauer. A fórmula para cálculo de IBW, com sua variação para homem e mulher, está descrita nas equações 2 e 3, respectivamente.

$$IBWhomem = 50 + 2,3 \times ((altura \times 0,393701) - 60)$$

Equação 2

$$IBWmulher = 45,5 + 2,3 \times ((altura \times 0,393701) - 60)$$

Equação 3



A fórmula original leva em conta altura em polegadas, contudo, no Brasil, esta unidade não é comum. Portanto, o fator 0,393701 que multiplica a altura tem por objetivo converter centímetros em polegadas.

Em seguida, calcula-se 30% do IBW, conforme equação 4:

$$IBW_{30\%} = IBW \times 0,3$$

Equação 4

Então, o valor de  $IBW_{30\%}$  é somado ao IBW. Caso o peso real do paciente seja maior do que  $IBW + 30\%$ , ele será considerado obeso, e o IBW será utilizado no cálculo de depuração de creatinina, de forma a permitir maior precisão na avaliação deste parâmetro.

#### **ESTIMATIVA DA DEPURAÇÃO DE VANCOMICINA ( $D_{vanc}$ )**

A estimativa da ( $D_{vanc}$ ) segue a lógica de Bauer, apresentando resultado em mL/min/kg, segundo a equação 5:

$$D_{vanc} = \left( \frac{0,695 \times (D_{crs}) + 0,005}{\text{peso}} \right) + 0,05$$

Equação 5

#### **ESTIMATIVA DO VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO ( $V_d$ )**

Para estimar o  $V_d$ , atribuiu-se o valor populacional de 0,7 L/kg, fornecendo o resultado em litros, conforme equação 6. Para obesos, o peso será o calculado pelo IBW.

$$V_d = 0,7 \times \text{peso} \text{ (IBW, em caso de obeso)}$$

Equação 6

#### **ESTIMATIVA DE COEFICIENTE DE ELIMINAÇÃO ( $K_e$ ) E TEMPO DE MEIA-VIDA ( $T_{1/2}$ )**

O  $K_e$  é calculado levando em conta parâmetros calculados anteriormente, a saber,  $D_{vanc}$  e  $V_d$ . Contudo, para o resultado ser expresso em  $h^{-1}$ , deve-se multiplicar o  $D_{vanc}$  por 60 (conversão de minutos em horas) e o  $V_d$  por 1000 (conversão de mL em litros), conforme equação 7:

$$Ke = (Dvanc \times 60) \times (Vd \times 1000)$$

Equação 7

Já a estimativa do  $t_{1/2}$  é realizada dividindo-se 0,693 pelo valor de Ke, apresentando o resultado em horas, conforme equação 8:

$$T(1/2) = \frac{0,693}{Ke}$$

Equação 8

### **CÁLCULO DO INTERVALO DE DOSE ( $\tau$ )**

Para o cálculo de  $\tau$ , o sistema levará em conta os valores informados pelo clínico de concentrações em steady-state mínima e máxima ( $C_{ssmin}$  e  $C_{ssmax}$ , respectivamente). O cálculo é realizado conforme equação 9, e o resultado expresso em horas. Vale lembrar que o  $\tau$  calculado é teórico e nem sempre se aplica à dinâmica dos serviços hospitalares, podendo e/ou devendo ser arredondado para as horas convencionais (6h/6h; 8h/8h; 12h/12h; 24h/24h; 36h/36h...).

$$\tau = \frac{(\ln C_{ssmax}) - (\ln C_{ssmin})}{Ke}$$

Equação 9

### **CÁLCULO DE DOSE (D)**

O D, conforme já dito, seguirá o modelo de 1 compartimento, sendo processado conforme consta na equação 10.

$$D = C_{ssmax} \times Vd \times (1 - e^{-Ke \times \tau})$$

Equação 10

### **CÁLCULO DOSE DE ATAQUE (LD)**

A LD é geralmente calculada para pacientes nefropatas, ou quando se tem por objetivo chegar na concentração terapêutica mais rápido. É calculado conforme equação 11.

$$LD = C_{ssmax} \times Vd$$

Equação 11

## RECÁLCULO DE DOSE (Dnova)

Caso o cálculo inicial não atenda a faixa terapêutica necessária, deve-se realizar o recálculo da dose. Para o software, utilizaremos duas formas, visando atender as necessidades e as possibilidades do hospital. A primeira calcula a nova dose requerida (Dnova) de forma direta, conforme consta na equação 12, onde Dnova leva em conta a C<sub>ssmin</sub> de vancomicina dosada sericamente (C<sub>ssmedida</sub>), C<sub>ssmin</sub> calculada previamente pelo software (C<sub>sscalculada</sub>) e a dose previamente calculada (Dcalculada). Para este método, utiliza-se somente a dosagem de vale, logo antes da próxima administração, quando em *steady-state* (após 4 tempos de meia-vida), conforme sugere Bauer.

$$D_{nova} = \frac{C_{ssmedida}}{C_{sscalculada}} \times D_{calculada}$$

Equação 12

A outra forma de recálculo utiliza equações consolidadas para fármacos de 1 compartimento, forma com a qual a vancomicina foi tratada até aqui, de acordo com as equações a seguir.

## CÁLCULO DO VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO DO PACIENTE

Para calcular o V<sub>d</sub> específico do paciente, leva-se em conta a dose administrada, e as C<sub>ssmin</sub> e C<sub>ssmáx</sub> obtidas por doseamento sérico, conforme equação 13.

$$Vd = \frac{dose\ administrada}{C_{ssmáx} - C_{ssmin}}$$

Equação 13

## CÁLCULO DO COEFICIENTE DE ELIMINAÇÃO DO PACIENTE

Para calcular o K<sub>e</sub> do paciente, utilizaremos os valores de Cl<sub>vanc</sub> e o V<sub>d</sub> obtido pela equação 13. Nesta situação, utiliza-se o mesmo artifício da equação 7, visando converter as unidades para que o resultado seja em h<sup>-1</sup>. A equação correspondente a este cálculo é a equação 14.

$$Ke = \frac{(Cl_{vanc} \times 60)}{\left(\frac{Vd}{\text{peso}} \times 1000\right)}$$

Equação 14

### **CÁLCULO DE TEMPO DE MEIA-VIDA DO PACIENTE**

Para este cálculo, deveremos utilizar o Ke obtido na equação 14, e realiza-lo conforme equação 15

$$T\left(\frac{1}{2}\right) = \frac{0,693}{ke}$$

Equação 15

### **RECÁLCULO DO INTERVALO DE DOSE**

Para recalcular o intervalo de dose, iremos utilizar os valores de C<sub>ssmin</sub> e C<sub>ssmáx</sub> obtidos por doseamento sérico, conforme consta na equação 16, e o Ke é o obtido na equação 14.

$$\tau = (\ln C_{ssmax} - \ln C_{ssmin}) / ke$$

Equação 16

### **RECALCULAR DOSE**

Para o recálculo da dose, os parâmetros de entrada serão: a C<sub>ssmáx</sub>, obtida a partir do doseamento sérico; o Vd obtido pela equação 13; o Ke obtido pela equação 14 e o intervalo de dose obtido pela equação 16. A equação de recálculo de dose está ilustrada na equação 17.

$$D = C_{ssmax} \times Vd \times (1 - e^{-Ke \times \tau})$$

### **DISCUSSÃO**

Embora a metodologia utilizada pelo software não seja nova, e outras metodologias de cálculo foram propostas por Bauer e por outros autores (Pai *et al.*, 2014), ela serve de ponto de partida para que o sistema seja aprimorado e aperfeiçoado. Após realizada pesquisa na base de dados PubMed, pode-se notar grande quantidade de pesquisas envolvendo a clínica e a monitorização terapêutica de fármacos nos Estados Unidos além, enquanto que, no Brasil, as

pesquisas focam em metodologias analíticas que servirão como ferramenta para a prática da TDM. Esta diferença de enfoque está condizente com a realidade nacional, onde a prática da farmácia clínica ainda caminha a passos curtos, necessitando adentrar cada vez mais no trato direto com o paciente. Uma porta se abre ao farmacêutico que tem interesse na área, com o surgimento das residências multiprofissionais. Embora recente no país, este modelo de residência mostra-se eficaz para apresentar o trabalho do farmacêutico às outras áreas da saúde, bem como capacitá-lo para o manejo direto de pacientes, visto que grande parte das faculdades de farmácia são deficitárias na integração farmacêutico-paciente. Nos hospitais nacionais, as doses de fármacos seguem protocolos que nem sempre estão adequados às necessidades de determinado paciente específico, mesmo algoritmos e softwares para monitorização de fármacos não serem recentes e o uso destas ferramentas estarem largamente descrito na literatura.

## **CONCLUSÃO**

Por conseguinte, este software visa auxiliar o trabalho do farmacêutico clínico a prestar seu serviço tanto à equipe, auxiliando na tomada de decisões, quanto ao paciente, garantindo uma dose eficaz e não tóxica. Além disso, o uso deste software visa sanar o empirismo da dose e fornecer um acompanhamento das condições clínicas do paciente, bem como formar um banco de dados com informações populacionais brasileiras, que servirá de base para a programação Baysiana.

## REFERÊNCIAS

BAUER, L. A. **Applied clinical pharmacokinetics**. Third edition. Estados Unidos: New York : McGraw-Hill, [2014], xii, 868 pages : illustrations.

DASGUPTA, A. **Therapeutic Drug Monitoring**. first edition. Houston, Texas: Elsevier, 2012.

DUARTE, D. **Monitorização Terapêutica de Fármacos: relevância clínica e forense**. 2014. 32 Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

ELYASI, S. et al. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 68, n. 9, p. 1243-55, Sep 2012. ISSN 0031-6970.

GHICULESCU, R. A. **Therapeutic drug monitoring: which drugs, why, when and how to do it**. 31: 42 - 44 p. 2008.

GRACE, E. Altered vancomycin pharmacokinetics in obese and morbidly obese patients: what we have learned over the past 30 years. **J Antimicrob Chemother**, v. 67, n. 6, p. 1305-10, Jun 2012. ISSN 0305-7453.

GROSS, A. S. Best practice in therapeutic drug monitoring. **Br J Clin Pharmacol**, v. 52 Suppl 1, p. 5S-10S, 2001. ISSN 0306-5251. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11564048> >.

HIDAYAT, L. K. et al. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant staphylococcus aureus infections: Efficacy and toxicity. **Archives of Internal Medicine**, v. 166, n. 19, p. 2138-2144, 2006. ISSN 0003-9926. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.166.19.2138> >.

HITT, C. M. et al. Pharmacoeconomic impact of once-daily aminoglycoside administration. **Pharmacotherapy**, v. 17, n. 4, p. 810-4, Jul-Aug 1997. ISSN 0277-0008 (Print) 0277-0008.

HOUSTON, A. B.; PERRY, W. F. The plasma concentration of quinidine after oral administration and its effect on auricular fibrillation. **Can Med Assoc J**, v. 63, n. 1, p. 56-60, Jul 1950. ISSN 0008-4409. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15427046> >.

KACIROVA, I.; GRUNDMANN, M. [Therapeutic monitoring of vancomycin in routine clinical practice]. **Vnitr Lek**, v. 60, n. 10, p. 846-51, Oct 2014. ISSN 0042-773X (Print) 0042-773x.

LUNA, C. M. et al. Treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Latin America. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 14, p. 119-127, 2010. ISSN 1413-8670. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-86702010000800007&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702010000800007&nrm=iso) >.

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. ISSN 1757-6199. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26295991> >.

PAI, M. P. et al. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. **Adv Drug Deliv Rev**, v. 77, p. 50-7, Nov 20 2014. ISSN 0169-409x.

PIRIE, D. A. et al. Effects of monitoring strategies on seizures in pregnant women on lamotrigine: a meta-analysis. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 172, p. 26-31, Jan 2014. ISSN 1872-7654. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24211103> >.

RANE, C. T. et al. A pharmacoeconomic analysis of the impact of therapeutic drug monitoring in adult patients with generalized tonic-clonic epilepsy. **Br J Clin Pharmacol**, v. 52, n. 2, p. 193-5, Aug 2001. ISSN 0306-5251. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11488777> >.

ROBERTS, J. A. et al. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 73, n. 1, p. 27-36, 06/14/received

08/01/accepted

08/10/accepted 2012. ISSN 0306-5251

1365-2125. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3248253/> >.

RYBAK, M. J. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. **Clinical Infectious Diseases**, v. 42, n. Supplement 1, p. S35-S39, 2006. Disponível em: < [http://cid.oxfordjournals.org/content/42/Supplement\\_1/S35.abstract](http://cid.oxfordjournals.org/content/42/Supplement_1/S35.abstract) >.

SCHUMACHER, G. E.; BARR, J. T. Therapeutic drug monitoring: do the improved outcomes justify the costs? **Clin Pharmacokinet**, v. 40, n. 6, p. 405-9, 2001. ISSN 0312-5963 (Print)

0312-5963.

T. F., A.; DHERAJ, A. J. **Therapeutic Drug Monitoring. A Review**. P.D. Hinduja National Hospital & Medical Research Centre, Mumbai: Indian Journal of Clinical Biochemistry. 14: 91- -94 p. 1999.

TAKADA, M. et al. Appropriate dosing of antiarrhythmic drugs in Japan requires therapeutic drug monitoring. **J Clin Pharm Ther**, v. 30, n. 1, p. 5-12, Feb 2005. ISSN 0269-4727 (Print)

0269-4727.

TESFAYE, H. et al. The importance of therapeutic drug monitoring (TDM) for parenteral busulfan dosing in conditioning regimen for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children. **Ann Transplant**, v. 19, p. 214-24, 2014. ISSN 1425-9524.

TOXICOLOGY, I. A. O. T. D. M. A. C. Definitions of TDM & CT. Disponível em: < <https://www.iatdmct.org/about-us/about-association/about-definitions-tdm-ct.html> >. Acesso em: 12 de março.

WONG, H. Y. S.; SUNSHINE, I. **Handbook of Therapeutic Drug Monitoring and Toxicology**. first edition. CRC Press, 1996. 335.