

ESTRATÉGIAS PARA A OTIMIZAÇÃO DO USO DA VANCOMICINA NA TERAPIA DE INFECÇÕES CAUSADAS POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTES À METICILINA

Lucas Casagrande 
Universidade Estadual de Maringá
lucascasagrande-@hotmail.com

Maria José Pastre 
Universidade Estadual de Maringá

Carla Cristina de Oliveira Bernardo 
Universidade Estadual de Maringá

Silvana Martins Caparroz Assef 
Universidade Estadual de Maringá

Resumo

Infecções por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA) são frequentes e possuem elevados níveis de mortalidade, principalmente em pacientes hospitalizados. A vancomicina está entre as drogas de escolha para o tratamento de tais infecções. Tendo em vista as limitações terapêuticas e o surgimento de resistência fazem-se necessário estratégias para otimizar a farmacocinética e a farmacodinâmica da vancomicina. O objetivo deste trabalho foi estudar estratégias terapêuticas para otimizar o tratamento com vancomicina. A AUC/MIC > 400 é uma medida proposta para otimizar a efetividade do tratamento do MRSA, no entanto esta estratégia não é rotina na prática clínica em virtude das limitações técnicas. A concentração mínima entre 16-20 mg/L e a máxima de 80 mg/L é geralmente padronizada para garantir a eficácia do tratamento e minimizar os efeitos adversos. Além disso, a fim de reduzir a nefrotoxicidade causada pela vancomicina propõem-se o regime de infusão contínua que favorece a eficácia do tratamento.

Palavras-chave: Farmacocinética; farmacodinâmica; MRSA; infusão contínua.

STRATEGIES FOR THE OPTIMIZATION OF THE USE OF VANCOMYCIN IN THE THERAPY OF INFECTIONS CAUSED BY METICILLIN RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Abstract

Infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) are common and have high levels of mortality, especially in hospitalized patients. Vancomycin is among the drugs of choice for the treatment of such infections. In view of therapeutic limitations and the emergence of resistance, strategies to optimize the pharmacokinetics and pharmacodynamics of vancomycin are necessary. The objective of this study was to study therapeutic strategies to optimize vancomycin treatment. AUC/MIC > 400 is a proposed measure to optimize the effectiveness of MRSA treatment, however this strategy is not routine in clinical practice due to technical limitations. The minimum concentration between 16-20 mg/L and the maximum of 80 mg/L is usually standardized to ensure the effectiveness of the treatment and to minimize adverse effects. In addition, to reduce the nephrotoxicity caused by vancomycin, the continuous infusion regimen is proposed which favors the efficacy of the treatment.

Keywords: Pharmacokinetics; pharmacodynamics; MRSA; continuous infusion.

1. INTRODUÇÃO

Infecções hospitalares causadas *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) destacam-se pelos elevados índices de morbidade e mortalidade especialmente em unidades de terapia intensiva (UTIs) (SPATENKOVA et al., 2018). As infecções por *S. aureus* são rotineiramente classificadas em: *S. aureus* sensíveis a meticilina (MSSA) e as *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA) (SIDDIQUI; WHITTEN, 2018). Além destas, os *S. aureus* com resistência intermediária à vancomicina (VISA) e *S. aureus* resistentes à vancomicina (VRSA) são de grande importância e vem crescendo exponencialmente (STEINKRAUS; WHITE; FRIEDRICH, 2007).

Estima-se que infecções por MRSA tenham causado, nos Estados Unidos, cerca de 80.000 infecções graves e aproximadamente 11.000 mortes por ano (YOU et al., 2018). No Brasil, sugere-se que 50% de todos os isolados de *S. aureus* em infecções hospitalares são por MRSA (PEREZ; D'AZEVEDO, 2008). Lima et. al (2018) mostrou que a incidência de sepse hospitalar causada por MRSA foi de 73,22%, apresentando 56,33% de mortalidade. De acordo com estes autores, pacientes infectados por MRSA tem até cinco vezes mais probabilidade de morte do que aqueles infectados pelos demais agentes microbianos (LIMA et al., 2018). Adicionalmente, este

cenário resulta em maior período de internação hospitalar, além de maiores custos associados à assistência à saúde (ANTONANZAS; LOZANO; TORRES, 2015).

Tendo em vista as limitações terapêuticas para o tratamento das infecções causadas por MRSA, VISA e VRSA, é muito importante otimizar a farmacocinética e farmacodinâmica (PK/PD) dos antimicrobianos disponíveis. A terapia com vancomicina, e suas associações, é frequentemente a escolha terapêutica em casos de infecções causadas por MRSA (ÁLVAREZ et al., 2016).

A vancomicina é um glicopeptídeo e possui atividade contra a maioria dos organismos gram-positivos, incluindo estafilococos resistentes à penicilina (ÁLVAREZ et al., 2016). A melhor atividade antiestafilocócica proposto para a vancomicina consiste pela área sob a curva de concentração ao longo de 24 horas sobre a concentração inibitória mínima (AUC₀₋₂₄/MIC), ao invés do tempo acima da MIC (LIU et al., 2017). Contudo, a preocupação com a nefrotoxicidade, principal efeito adverso da vancomicina, limita a utilização deste antimicrobiano (FILIPPONE; KRAFT; FARBER, 2017). Fatores de risco como terapias com altas doses de vancomicina, duração da terapia e método de administração estão associados ao efeito colateral da vancomicina. Desde modo, faz-se necessário

reunir informações a fim de ampliar os conhecimentos sobre o a terapia com a vancomicina e os esquemas terapêuticos com o objetivo de contribuir na otimização terapêutica e diminuir os riscos de efeitos adversos.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa dos trabalhos científicos foi realizada por meio das plataformas online Portal CAPES, SciELO, Science Direct e Google Acadêmico.

Dos trabalhos encontrados a partir dos descritores: vancomicina; MRSA; VISA; infusão contínua; AUC/MIC. Foram selecionados 46 artigos que envolviam elucidação química, fisiológica e aplicação de vancomicina no tratamento de infecções causadas por bactérias multirresistente.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 *Staphylococcus aureus* e resistência

O *S aureus* é de relevância clínica devida sua alta patogenicidade, possuiu alta capacidade de adaptação, além de ser um dos principais agentes causadores de infecções hospitalares e comunitárias. Os sítios de contaminação são variados abrangendo desde a corrente sanguínea, pele, tecidos moles, trato respiratório inferior, podendo causar infecções relacionadas à instrumentação médica, como bacteremia por meio da contaminação de cateter central, além de algumas infecções graves como endocardite e osteomielite (DIEKEMA et al., 2001; LINDSAY; HOLDEN, 2004).

A notável capacidade de aquisição de resistência a múltiplas classes de antimicrobianos dificulta o tratamento de infecções causadas por *S. aureus*. Historicamente, a resistência do *S aureus* surgiu dentro de dois anos após a introdução da penicilina na prática clínica (KIRBY, 1944). Em 1942, foi detectada a primeira cepa de *S aureus* resistente à penicilina (RAMMELKAMP; MAXON, 1942). O antimicrobiano semissintético meticilina foi desenvolvido no final dos anos 1950, e os primeiros registros de resistência do *S aureus* à meticilina (MRSA) foram clinicamente identificados em 1960 (CHAMBERS; DELEO, 2009).

As cepas de MRSA produzem uma proteína de ligação à penicilina alterada (PBP) e essa alteração está associada à diminuição da afinidade da maioria das penicilinas semissintéticas, como a meticilina, ao sítio de ligação do fármaco (KATAYAMA; ITO; HIRAMATSU, 2000). Surgindo inicialmente em cepas de enterococos, está ligado a um transposon, que constitui parte de um plasmídeo conjugativo de rápida transferência. Resulta em alterações no alvo D-alanil-D-alanina em D-alanil-D-lactato ou em D-alanil-D-serina, que devido carência de ligantes para pontes de hidrogênio dificulta a ligação à vancomicina (ARIAS; COURVALIN; REYNOLDS, 2000). Outro mecanismo de resistência do *S aureus* conhecido é a produção de β -lactamases, capazes de romper o anel β -lactâmico presentes nas penicilinas, como a meticilina (SONG et al., 2019).

O MRSA, na maioria dos casos, é responsável por 25 a 50% das infecções por *S aureus* em ambiente hospitalar e apresenta elevada taxa de morbidade e mortalidade, além da resistência a todas as penicilinas e a maioria dos outros fármacos β -lactâmicos. Esta resistência antimicrobiana tem representado um desafio em termos de tratamento e controle das infecções estafilocócicas (DIEKEMA et al., 2001).

3.2 Vancomicina farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD)

A vancomicina é um antimicrobiano glicopeptídeo com peso molecular de 1500 daltons, administrada exclusivamente por via endovenosa, não é metabolizada e a principal via de excreção é a renal (Figura 1) (JEFFRES, 2017). A administração da vancomicina deve ser em infusão lenta de no mínimo 1 hora. Em pacientes que apresentam índices de depuração de creatinina normais, a vancomicina tem uma fase de distribuição α de, em média, 30 minutos até uma hora e meia-vida de eliminação de 6-12 horas. O volume de distribuição deste antimicrobiano é baixo, variando de 0,4 - 1 L/Kg. A taxa de ligação a proteínas plasmáticas da vancomicina tem sido relatada na literatura entre 10% a 50% (RYBAK, 2006).

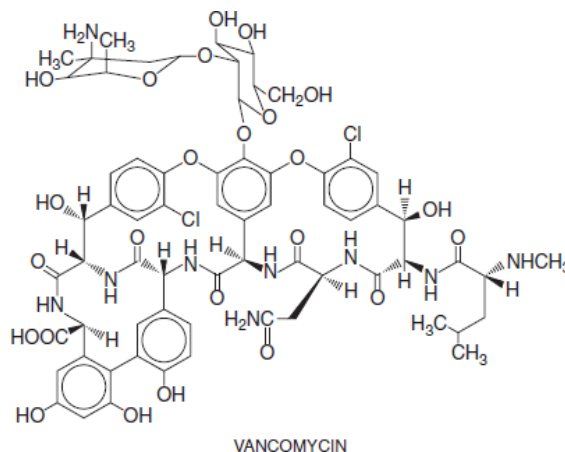


Figura 1. Estrutura química da Vancomicina. Fonte: Brunton; Chabner; Knollmann, (2012)

A vancomicina é capaz de penetrar na maioria dos tecidos, embora sua compartimentalização seja variável dependendo do quadro inflamatório. Por possuir alto peso molecular, o potencial de compartimentalização da vancomicina no líquido céfalo raquidiano e nos pulmões é baixo na ausência de processo inflamatório, devido à falta de aumento da permeabilidade, resultando em maior risco de concentração subterapêuticas nestes tecidos. No entanto, com o aumento da permeabilidade promovida pela inflamação, a vancomicina penetra mais facilmente atingindo níveis terapêuticos facilmente (RYBAK, 2006).

O mecanismo de ação antimicrobiano da vancomicina ocorre pela inibição da síntese da parede celular bacteriana, principalmente das Gram-positivas. O fármaco possuiu alta afinidade pela extremidade terminal D-alanil-D-alanina de unidades precursoras da parede celular impedindo a reação de transglicosilase, tornando-se bactericida para bactérias em multiplicação (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Em 2006, o Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) reduziu os limites de sensibilidade e resistência para CIM de vancomicina de ≤ 4 para ≤ 2 mg / L (classificado como suscetível), de 8-16 para 4-8 mg / L (intermediário) e de ≥ 32 a ≥ 16 mg/L (resistente). Estudos sugeriram que os níveis séricos de vancomicina < 10 mg/L podem prever falha terapêutica e a seleção de *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina (VRSA) ou *Staphylococcus aureus* intermediário à vancomicina (VISA)(VAN HAL; LODISE; PATERSON, 2012).

3.3 Nefrotoxicidade

A via renal é a principal via de eliminação da vancomicina, sendo quase que exclusiva, todavia, o mecanismo envolvendo a nefrotoxicidade induzida pela vancomicina não é bem compreendido. A vancomicina atravessa a membrana basolateral do epitélio tubular proximal via sistema de transporte de ácidos orgânicos e via transporte mediado pelo receptor megalina na superfície apical.

Estudos em animais sugerem que o estresse oxidativo induzido pelo antimicrobiano nas células do túbulo renal proximal pode levar a isquemia tubular resultado em dano agudo do tubulointersticial (GUPTA; BIYANI; KHAIRA, 2011). Os principais fatores que tem sido proposto para o desenvolvimento da nefrotocidade são o acúmulo de vancomicina nas células renais e alteração da função mitocondrial em células do túbulo proximal (STOKES, 2017). Deste modo,

a lesão no túbulo renal é mediada por estresse oxidativo, ativação de vias inflamatórias e do sistema complemento (PRYBYLSKI, 2015). Superóxidos resultantes do estresse oxidativo levam a despolarização do potencial da membrana mitocondrial, com liberação do citocromo C promovendo a ativação da via das caspases 3 e 9, que estão relacionadas a apoptose celular (PRYBYLSKI, 2015). Além disso, a obstrução tubular com cilindros contendo precipitados de vancomicina também tem sido proposto como potencial mecanismo de toxicidade (PAZHAYATTIL; SHIRALI, 2014).

A nefrotoxicidade associada à terapia com vancomicina é em sua maioria de leve à moderada e normalmente reversível. Este quadro é definido pelo aumento dos níveis séricos da creatina $> 0,5$ mg/dL (ou aumento de 50%), em diferentes amostras coletadas em dias diferentes sem que haja outra justificativa aparente (ÁLVAREZ et al., 2016). Além disso, propõem-se que a redução do débito urinário também seja incluso como parâmetro para avaliar o comprometimento renal durante a farmacoterapia com vancomicina (MEHTA et al., 2007). Ainda podem ser usados biomarcadores que identificam disfunções no túbulo proximal, como NGAL, KIM-1 e IL-18 para diagnosticar a lesão renal precocemente e estabelecer bom prognóstico (PRYBYLSKI, 2015).

3.4 Estratégias para otimização da eficácia da Vancomicina

3.4.1 Área sob a curva de concentração sobre a concentração inibitória mínima (AUC/MIC)

O potencial antimicrobiano da vancomicina é tempo dependente, ou seja, quando maior o tempo de exposição do microrganismo a concentrações superiores a concentração inibitória mínima (MIC), maior é o potencial bactericida da vancomicina. Todavia, o efeito pós-antimicrobiano da vancomicina é dependente da concentração administrada (RYBAK, 2006).

A lógica potencial para utilização da AUC/MIC está relacionado com a farmacodinâmica da vancomicina e o efeito pós-antimicrobiano prolongado observado contra patógenos suscetíveis (MARTINEZ; PAPICH; DRUSANO, 2012).

Estudo avaliando a relação de AUC/MIC em pacientes com pneumonia causada pelo MRSA, demonstrou que valor de AUC/MIC de ≥ 400 está associado a um resultado bem sucedido, enquanto que valores de AUC/MIC < 400 indica uma taxa de erradicação menor e a uma taxa de mortalidade maior (MOISE-BRODER et al., 2004).

Contudo, a determinação de uma AUC e, então a estimativa da AUC/MIC, é difícil, devido ao grande número de análises de sanguíneas necessárias após uma dose única. Assim, recomenda-se a dosagem dos níveis séricos mínimos nas condições do estado estacionário como um substituto. É improvável que uma concentração de vale <10 mg/L represente uma razão AUC/MIC ≥ 400 ,

resultando no desenvolvimento de resistência antimicrobiana, incluindo tanto o VISA quanto o VISA heteroresistente (hVISA). Assim, recomenda-se uma concentração estacionária mínima de 15 a 20 mg/L para assegurar que a AUC/CIM ≥ 400 em infecções mais graves, como pneumonia, bacteremia, endocardite, meningite e osteomielite (AMERICAN THORACIC SOCIETY; INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA, 2005).

De acordo com RYBAK et al. (2009), a dose de ataque deve ser 25-30 mg/kg, seguido de manutenção de 15-20 mg/kg a cada 8 a 12 horas por intermitente administração, ou a dose de ataque de 15-20 mg/kg e 30 mg/kg em 24 horas para uso contínuo regimes de infusão. O uso de dose de ataque tem sido proposto como uma estratégia para evitar níveis subterapêuticos nos estágios iniciais do tratamento, alcançando rapidamente a AUC/MIC acima de 400 evitando o aparecimento de nefrotoxicidade (ÁLVAREZ et al., 2016).

A monitorização do nível sérico de vancomicina é aconselhável em pacientes com alto risco de insuficiência renal, por exemplo: os pacientes em estágios críticos da doença, aqueles que recebem altas doses do antimicrobiano ou submetidos a terapia por mais de 3 a 5 dias, fazendo uso concomitante de outras drogas nefrotóxicas como: aminoglicosídeos, diuréticos de alça, anfotericina B, piperacilina-tazobactam, aciclovir, vasopressores e contraste intravenoso. Pacientes obesos ou com baixo

peso corporal; pacientes com grandes flutuações no volume de distribuição de drogas, como gestantes e crianças; com histórico de doença renal crônica, ou lesão renal aguda, ou naqueles em tratamento dialítico (ZAMONER et al., 2019).

A dosagem do nível sérico de vancomicina deve ser realizada quando atingir o estado estacionário, ou seja, após três doses administradas por via intravenosa a cada 12 horas. Para assegurar a concentração mínima, a amostra deve ser coletada 30 a 60 minutos antes da infusão de qualquer dose entre o terceiro e o quinto dia de terapia com antimicrobiano. Caso a função renal for normal no início do tratamento ou a depuração de creatinina estiver em $10 \text{ mL/min/1,73m}^2$ a amostra deve ser coletada em até 48 horas após o início do tratamento com a vancomicina (ZAMONER et al., 2019). Para determinação na concentrações de pico e vale, a dosagem deve ser realizada aproximadamente 1 h após o final da infusão e entorno de 30 min antes da dose seguinte afim de obter o estágio estacionário do antimicrobiano (CRASS et al., 2018).

Após atingir o alvo terapêutico a frequência do monitoramento, pode ser semanalmente para pacientes hemodinamicamente estáveis. Em pacientes instáveis, avaliações mais frequentes (em algumas situações diariamente) são necessárias, mas não há frequência exata preestabelecida sendo então baseada no julgamento clínico (YE; TANG; ZHAI, 2013).

O trabalho de Barceló-Vidal, Rodríguez-García e Grau, (2018), que após a

concentração de pico e vale da vancomicina atingirem respectivamente 77,11 e 63,60 $\mu\text{g/mL}$ o paciente desenvolveu insuficiência renal grave. Deste modo, a concentração mínima de vancomicina, vale, deve ser superior à 20 mg/L e a concentração máxima, pico, não deve exceder 80 mg/L a fim de minimizar os efeitos adversos do antimicrobiano (NEELY et al., 2014).

3.4.2 Infusão contínua

Tradicionalmente o esquema posológico para de administração da vancomicina é intravenosa intermitente. No entanto, após a constatação do potencial benefício da aplicação contínua de vancomicina intravenosa, esta foi rapidamente considerada uma modalidade de administração alternativa promissora (HUTSCHALA et al., 2009).

O regime de infusão contínua consiste na administração da primeira dose durante 60 minutos, seguido da administração contínua da dose ajustada de vancomicina. Enquanto que o regime de infusão intermitente, ou prolongada, a dose é administrada por via endovenosa durante 60 minutos, a cada 12 horas (WYSOCKI et al., 2001).

A infusão contínua de vancomicina resulta em maior taxa de alcance do alvo terapêutico, menor variação entre pacientes, atinge mais rapidamente concentrações plasmáticas requeridas, otimizar a farmacodinâmica, há menor necessidade de ajustes de dose e permanece maior percentagem do tempo em níveis terapêuticos em 24 horas (ZHU; ZHOU, 2018).

Estudo promovido a fim de comparar efeitos entre regime posológico intermitente e o de infusão contínua em pacientes críticos, em pacientes com administração intermitente (500 mg de vancomicina a cada 6 horas ou 1g a cada 12 horas infundindo por uma hora), em relação à pacientes em infusão contínua (dose inicial de 1g por uma hora, seguida de infusão contínua de 1g de vancomicina diluída em 50 mL com taxa de infusão de acordo com o nível de comprometimento renal). Constatou que aqueles que estavam em regime infusão contínua alcançaram os níveis séricos desejados primeiro e foram menos expostos a níveis séricos subterapêuticos quando comparado aos em regime posológico intermitente (TAFELSKI et al., 2015).

Metanálise conduzida por Hanrahan et al. (2015) comparando a administração de vancomicina por infusão contínua versus farmacoterapia intermitente concluiu que o esquema posológico não interfere nos índices de nefrotoxicidade. No entanto, recente metanálise envolvendo onze estudos revelou que pacientes tratados com infusão contínua de vancomicina tiveram incidência menor de nefrotoxicidade em relação aos pacientes que receberam o antimicrobiano em esquema intermitente, enquanto que a eficácia terapêutica não foi diferente entre os esquemas posológicos (HAO; CHEN; ZHOU, 2016).

Estudo randomizando evidenciou que 10 dias de infusão contínua de vancomicina foi 23% mais barato do que 10 dias de infusão de intermitente de vancomicina, tanto em virtude

da menor quantidade de vancomicina requerida no esquema posológico e a menor frequência de coleta de mostras para monitorar o tratamento. Economias adicionais também poderiam advir da redução do número de amostras necessárias para determinação do nível sérico de fármaco com infusão contínua de vancomicina, como redução na utilização de materiais de consumo (WYSOCKI et al., 2001).

A insuficiência renal aguda (IRA) foi relacionada com altas concentrações de vancomicina em um estudo com pacientes portadores de pneumonia causada por MRSA (LIU et al., 2017). Ainda, LODISE et al. (2009) sugere que terapia com vancomicina de infecções causadas por bactérias Gram-positivas com valores elevados da MIC estão associadas a maior incidência de IRA. Tendo em vista que são necessárias altas doses de vancomicina para atingir concentração de $AUC/MIC < 400$. Trabalho com pacientes hospitalizados de BOSSO et al. (2011), demonstrou que terapias com vancomicina, para infecções por MRSA, que ultrapassem a concentração sérica de 15mg/L estão fortemente associadas a IRA independentemente de outros fatores de risco conhecidos para lesão renal. Desde modo, empregar esquemas posológicos que proporcionem maior AUC_{0-24}/MIC é necessário para aumentar a eficiência e segurança da terapia com vancomicina.

Recomenda-se que para pacientes com insuficiência renal, haja ajuste da dose com base na filtração glomerular estimada. Para

depuração de 10-50 mL/min/1,73m², a dose de 15 mg/kg é recomendada a cada 24-96 horas e, para depurações inferiores a 10 mL/min/1,73 m², a dose de 7,5 mg/kg a cada 48-72 horas. Alguns autores sugerem nomogramas para auxiliar no ajustar a dose. No entanto, os estudos que orientaram esses ajustes de dose são baseados em situações estáveis de creatinina, um contexto que não ocorre em pacientes com IRA (FILIPPONE; KRAFT; FARBER, 2017).

Alguns sites auxiliam no ajuste da dosagem, como o vancomycin-calculator.com, desenvolvido pelo método farmacocinético de Baue, que ajusta a dose para pacientes com IRA, obesos e com baixo peso (FEWEL, 2017).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Infecções por MRSA são de grande importância médica e epidemiológica, além de geralmente serem de difícil tratamento. A vancomicina é uma das principais alternativas terapêuticas, e o esquema de infusão contínua maximiza o sucesso do tratamento além de diminuir o aparecimento das reações adversas ligadas a este antimicrobiano.

REFERÊNCIAS

ÁLVAREZ, R. et al. Vancomycin: Optimizing Its Clinical Use. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 5, p. 2601–2609, 2016.

AMERICAN THORACIC SOCIETY; INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-

associated, and Healthcare-associated Pneumonia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 171, n. 4, p. 388–416, 15 fev. 2005.

ANTONANZAS, F.; LOZANO, C.; TORRES, C. Economic Features of Antibiotic Resistance: The Case of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. **Pharmacoeconomics**, v. 33, n. 4, p. 285–325, 2 abr. 2015.

ARIAS, C. A.; COURVALIN, P.; REYNOLDS, P. E. vanC cluster of vancomycin-resistant *Enterococcus gallinarum* BM4174. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 44, n. 6, p. 1660–6, 1 jun. 2000.

BARCELÓ-VIDAL, J.; RODRÍGUEZ-GARCÍA, E.; GRAU, S. Extremely high levels of vancomycin can cause severe renal toxicity. **Infection and drug resistance**, v. 11, p. 1027–1030, 2018.

BOSSO, J. A. et al. Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 55, n. 12, p. 5475–9, dez. 2011.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12ª edição ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hil, 2012.

CHAMBERS, H. F.; DELEO, F. R. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. **Nature Reviews Microbiology**, v. 7, n. 9, p. 629–641, 1 set. 2009.

CRASS, R. L. et al. Dosing vancomycin in the super obese: less is more. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. 11, p. 3081–3086, 1 nov. 2018.

DIEKEMA, D. J. et al. Survey of Infections Due to *Staphylococcus* Species: Frequency of Occurrence and Antimicrobial Susceptibility of Isolates Collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific

Region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999. **Clinical Infectious Diseases**, v. 32, n. s2, p. S114–S132, 15 maio 2001.

FEWEL, N. P. Comparison of open-access vancomycin dosing websites. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 42, n. 2, p. 128–131, abr. 2017.

FILIPPONE, E.; KRAFT, W.; FARBER, J. The Nephrotoxicity of Vancomycin. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 102, n. 3, p. 459–469, 1 set. 2017.

GUPTA, A.; BIYANI, M.; KHAIRA, A. Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts. **The Netherlands journal of medicine**, v. 69, n. 9, p. 379–83, set. 2011.

HANRAHAN, T. et al. Vancomycin-associated nephrotoxicity: A meta-analysis of administration by continuous versus intermittent infusion. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 46, n. 3, p. 249–253, set. 2015.

HAO, J.-J.; CHEN, H.; ZHOU, J.-X. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 47, n. 1, p. 28–35, jan. 2016.

HUTSCHALA, D. et al. Influence of Vancomycin on Renal Function in Critically Ill Patients after Cardiac Surgery. **Anesthesiology**, v. 111, n. 2, p. 356–365, 1 ago. 2009.

JEFFRES, M. N. The Whole Price of Vancomycin: Toxicities, Troughs, and Time. **Drugs**, v. 77, n. 11, p. 1143–1154, 1 jul. 2017.

KATAYAMA, Y.; ITO, T.; HIRAMATSU, K. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome mec, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 44, n. 6, p. 1549–55, 1 jun. 2000.

KIRBY, W. M. M. Extraction of a Highly Potent Penicillin Inactivator from Penicillin Resistant *Staphylococci*. **Science**, v. 99, n. 2579, p. 452–453, 2 jun. 1944.

LIMA, M. F. P. et al. *Staphylococcus aureus* E AS INFECÇÕES HOSPITALARES – REVISÃO DE LITERATURA. **REVISTA UNINGÁ REVIEW**, v. 21, n. 1, 17 jan. 2018.

LINDSAY, J. A.; HOLDEN, M. T. G. *Staphylococcus aureus*: superbug, super genome? **Trends in Microbiology**, v. 12, n. 8, p. 378–385, 1 ago. 2004.

LIU, P. et al. Clinical outcomes of linezolid and vancomycin in patients with nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* stratified by baseline renal function: a retrospective, cohort analysis. **BMC nephrology**, v. 18, n. 1, p. 168, 22 maio 2017.

LODISE, T. P. et al. Relationship between Initial Vancomycin Concentration-Time Profile and Nephrotoxicity among Hospitalized Patients. **Clinical Infectious Diseases**, v. 49, n. 4, p. 507–514, 15 ago. 2009.

MARTINEZ, M. N.; PAPICH, M. G.; DRUSANO, G. L. Dosing regimen matters: the importance of early intervention and rapid attainment of the pharmacokinetic/pharmacodynamic target. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 56, n. 6, p. 2795–805, jun. 2012.

MEHTA, R. L. et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. **Critical care (London, England)**, v. 11, n. 2, p. R31, 2007.

MOISE-BRODER, P. A. et al. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. **Clinical pharmacokinetics**, v. 43, n. 13, p. 925–42, 2004.

NEELY, M. N. et al. Are vancomycin trough

concentrations adequate for optimal dosing? **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 58, n. 1, p. 309–16, 1 jan. 2014.

PAZHAYATTIL, G. S.; SHIRALI, A. C. Drug-induced impairment of renal function. **International journal of nephrology and renovascular disease**, v. 7, p. 457–68, 2014.

PEREZ, L. R. R.; D'AZEVEDO, P. A. Clonal types and antimicrobial resistance profiles of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from hospitals in south Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 50, n. 3, p. 135–137, jun. 2008.

PRYBYLSKI, J. P. Vancomycin Trough Concentration as a Predictor of Clinical Outcomes in Patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis of Observational Studies. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 35, n. 10, p. 889–898, out. 2015.

RAMMELKAMP, C. H.; MAXON, T. Resistance of *Staphylococcus aureus* to the Action of Penicillin. **Experimental Biology and Medicine**, v. 51, n. 3, p. 386–389, 1 dez. 1942.

RYBAK, M. J. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. **Clinical Infectious Diseases**, v. 42, n. Supplement 1, p. S35–S39, 2006.

RYBAK, M. J. et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. **Pharmacotherapy**, v. 29, n. 11, p. 1275–9, nov. 2009.

SIDDIQUI, A. H.; WHITTEN, R. A. **Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA)**. [s.l.] StatPearls Publishing, 2018.

SONG, K.-H. et al. Inoculum effect of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

against broad-spectrum beta-lactam antibiotics. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 38, n. 1, p. 67–74, 30 jan. 2019.

SPATENKOVA, V. et al. Low incidence of multidrug-resistant bacteria and nosocomial infection due to a preventive multimodal nosocomial infection control: a 10-year single centre prospective cohort study in neurocritical care. **BMC neurology**, v. 18, n. 1, p. 23, 7 mar. 2018.

STEINKRAUS, G.; WHITE, R.; FRIEDRICH, L. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001–05. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 60, n. 4, p. 788–794, 10 jul. 2007.

STOKES, M. B. Vancomycin in the Kidney-A Novel Cast Nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 28, n. 6, p. 1669–1670, jun. 2017.

TAFELSKI, S. et al. Observational clinical study on the effects of different dosing regimens on vancomycin target levels in critically ill patients: Continuous versus intermittent application. **Journal of Infection and Public Health**, v. 8, n. 4, p. 355–363, jul. 2015.

VAN HAL, S. J.; LODISE, T. P.; PATERSON, D. L. The Clinical Significance of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration in *Staphylococcus aureus* Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 54, n. 6, p. 755–771, 15 mar. 2012.

WYSOCKI, M. et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe *Staphylococcal* infections: prospective multicenter randomized study. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 45, n. 9, p. 2460–7, set. 2001.

YE, Z.-K.; TANG, H.-L.; ZHAI, S.-D. Benefits

of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS ONE**, v. 8, n. 10, p. e77169, 18 out. 2013.

YOU, A. S. et al. The Daniel K. Inouye College of Pharmacy Scripts: The Effects of Vancomycin Use and De-escalation in Patients Hospitalized with Pneumonia. **Hawai'i journal of medicine & public health : a journal of Asia Pacific Medicine & Public Health**, v. 77,

n. 10, p. 261–267, out. 2018.

ZAMONER, W. et al. Vancomycin Dosing, Monitoring and Toxicity: Critical review of the clinical practice. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, 9 jan. 2019.

ZHU, L.-L.; ZHOU, Q. Optimal infusion rate in antimicrobial therapy explosion of evidence in the last five years. **Infection and drug resistance**, v. 11, p. 1105–1117, 2018.