

**UNIVERSIDADE DE SANTA CRUZ DO SUL  
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA E FARMÁCIA  
CURSO DE FARMÁCIA**

Bárbara Baggiotto

**INFLUÊNCIA DOS NÍVEIS SÉRICOS DE VANCOMICINA NA RESPOSTA  
CLÍNICA DO PACIENTE**

Santa Cruz do Sul  
2015

Bárbara Baggiotto

**INFLUÊNCIA DOS NÍVEIS SÉRICOS DE VANCOMICINA NA RESPOSTA  
CLÍNICA DO PACIENTE**

Trabalho de Curso, apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade de Santa Cruz do Sul-UNISC, como condição para aprovação da disciplina Trabalho de Curso II.

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup> Andréia Rosane de Moura Valim

Co-orientador: Doutoranda Janine de Melo Rauber

Santa Cruz do Sul  
2015

## **Agradecimentos**

O destino é inexorável, ou seja, ninguém pode fugir dele, mesmo se for por caminhos difíceis ou diretos. Agradeço ao destino por me levar a este caminho, pois me fez conhecer pessoas que se tornaram importantes na minha vida e vivenciar fatos, bons e ruins, que contribuíram para o meu crescimento.

A minha família, que sempre me apoiou e me incentivou a não desistir. Agradeço especialmente a minha mãe (in memoriam), que infelizmente, fisicamente, não pode partilhar deste momento, mas acredito que, no lugar onde estiver, esteja orgulhosa da minha conquista.

Aos meus amigos, que estiveram comigo nos momentos bons e ruins. Que pegaram o “busão” para Sobradinho ou me mandaram mensagens em busca de me confortar no momento mais difícil da minha vida. Agradeço as risadas, estudos, trabalhos, brigas, festas, choros, reclamações e por me tornarem um ser mais sociável.

À minha orientadora Andreia Rosane de Moura Valim e co-orientadora Janine de Melo Rauber, que me ajudaram a elaborar este trabalho. Obrigada pelas sugestões e correções.

A esta universidade, corpo docente, direção e administração que me incentivaram a participar de bolsas de estudos, visando ampliar os conhecimentos adquiridos em aula.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação acadêmica, o meu muito obrigada!

## Resumo

A vancomicina é um glicopeptídeo amplamente utilizado em infecções por microrganismos Gram positivos desde 1950 por ser um antibiótico eficiente e barato. Entretanto, nas últimas décadas tem aumentado as taxas de falha terapêutica devido à resistência bacteriana e carência na monitoração da dosagem sérica da vancomicina. Os níveis séricos terapêuticos de vancomicina estão entre  $15 \mu\text{g mL}^{-1}$  e  $20 \mu\text{g mL}^{-1}$ , dosagens superiores a estas têm sido relacionadas a nefrotoxicidade e dosagens inferiores foram relacionadas a indução de heterorresistência. O objetivo do estudo foi avaliar a influência dos níveis séricos de vancomicina na resposta clínica de pacientes internados em um hospital de ensino. Foi realizado um estudo transversal retrospectivo juntamente com a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do Hospital Santa Cruz, localizado no município de Santa Cruz do Sul, RS. A busca de dados ocorreu no período de agosto de 2012 a setembro de 2014. Através da revisão de prontuários, foram coletados dados epidemiológicos tais como sexo; idade; microrganismo isolado; tempo de internação; Índice de Charlson e desfecho. Os níveis séricos de vancomicina e creatinina foram obtidos no laboratório de análises clínicas do hospital. Para a comparação das variáveis foi utilizado o teste de  $\chi^2$ , Student's t-teste e teste de Mann-Whitney, sendo considerado estatisticamente significativo o valor de  $p \leq 0,05$ . Um total de 145 dosagens foram analisadas, oriundas de 86 pacientes, sendo que 28,5% destas eram neonatos, 7,6% crianças e 63,9% adultos. A maioria das amostras era provinda de pacientes do sexo masculino (61,6%) e dos 29 pacientes com infecção confirmada, cerca de 50% dos isolados eram *Staphylococcus* coagulase negativa. Apenas 8,6% das dosagens estavam entre a janela terapêutica, 51,4% estavam abaixo do especificado e 40% acima. Dos pacientes, 25,7% foram a óbito e não foi verificada relação deste com os níveis séricos de vancomicina ( $p=0,892$ ). O tempo de internação não foi afetado pela concentração sérica de  $10 \mu\text{g mL}^{-1}$  ( $p=0,401$ ) e  $15 \mu\text{g mL}^{-1}$  ( $p=0,152$ ) do antimicrobiano. Níveis de vancomicina superiores a  $20 \mu\text{g mL}^{-1}$  ( $p=0,003$ ) e  $15 \mu\text{g mL}^{-1}$  ( $p=0,001$ ) foram relacionada a danos renais. Foram observados níveis superiores para os adultos ( $23,42 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) em comparação com neonatos ( $15,06 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) e crianças ( $14,06 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) ( $p=0,044$  e  $p<0,001$ ). A nefrotoxicidade foi relacionada com níveis séricos de vancomicina superiores a  $15 \mu\text{g mL}^{-1}$ . Foram observados níveis séricos mais adequados em neonatos e crianças quando comparados com adultos, sugerindo assim a necessidade da utilização cálculos farmacocinéticos para a prescrição do fármaco para adultos. Dosagem empírica pode resultar em níveis séricos fora da faixa terapêutica estabelecida, comprometendo a eficácia do tratamento.

**Palavras-chaves:** Vancomicina, Nível sérico, Nefrotoxicidade, *Staphylococcus* spp., Infecção Nosocomial.

## Abstract

Vancomycin is a glycopeptide used extensively in infections by Gram positive microorganisms since 1950 for be a efficient and inexpensive antibiotic. However, in recent decades has increased the rates of therapeutic failure due to bacterial resistance and lack of monitoring serum dosage of Vancomycin. Therapeutic serum levels of vancomycin are among  $15 \mu\text{g mL}^{-1}$  and  $20 \mu\text{g mL}^{-1}$ , dosages in excess of these have been related to nephrotoxicity and lower dosages were related to induction of heteroresistance. The goal of this study was to evaluate the influence of vancomycin serum levels in clinical response of patients admitted to a teaching hospital. We conducted a retrospective cross-sectional study along with Hospital Infection Control Committee (CCIH) Santa Cruz Hospital, located in the municipality of Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul. Data search occurred in August 2012 period to September 2014. Through the review of medical records, were collected epidemiological data such as gender; age; isolated microorganism; length of stay; Charlson index and outcome. Vancomycin serum levels and creatinine were obtained in the laboratory of clinical analyses of hospital. For the comparison of variables was used the  $\chi^2$  test, Student's t-test and Mann-Whitney test, being considered statistically significant value for  $p \leq 0.05$ . A total of 145 dosages were analyzed from 86 patients with 28.5% of these were newborns, 7.6% children and 63.9% adults. Most of the samples was stemmed from male patients (61.6%) and of 29 patients with confirmed infection, about 50% of the isolates were *Staphylococcus coagulase*. Only 8.6 percent of the dosages were among the therapeutic window, 51.4% were below the 40% above specified. Of the patients, 25.7% were to death and has not been verified against this with Vancomycin serum levels ( $p = 0.892$ ). The length of stay has not been affected by the serum levels  $10 \mu\text{g mL}^{-1}$  ( $p = 0.401$ ) and  $15 \mu\text{g mL}^{-1}$  ( $p = 0.152$ ) of antimicrobial. Vancomycin levels greater than  $20 \mu\text{g mL}^{-1}$  ( $p = 0.003$ ) and  $15 \mu\text{g mL}^{-1}$  ( $p = 0.001$ ) were related to kidney damage. Higher levels were observed for adults ( $23.42 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) compared with newborns ( $15.06 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) and children ( $14.06 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) ( $p = 0.044$  and  $p < 0.001$ ). The nephrotoxicity was related to serum levels of vancomycin higher  $15 \mu\text{g mL}^{-1}$ . Were observed serum levels more appropriate for infants and children when compared to adults, so suggesting a need of using pharmacokinetic calculations for drug prescription to adults. Empirical dosage can result in serum levels outside the range established therapy, compromising the effectiveness of the treatment.

Keywords: Vancomycin, Serum level, Nephrotoxicity, *Staphylococcus* spp., Nosocomial Infection.

## Sumário

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>7</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>10</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	10
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	10
<b>3 BASES TEÓRICAS</b> .....	<b>11</b>
3.1 VANCOMICINA .....	11
3.2 COCOS GRAM POSITIVOS .....	12
3.3 MECANISMO DE RESISTÊNCIA À VANCOMICINA.....	15
3.4 NÍVEL SÉRICO DE VANCOMICINA.....	16
3.5 ESTUDOS RELACIONADOS AOS NÍVEIS SÉRICOS E DESFECHO .....	19
3.6 ÍNDICE DE CHARLSON .....	21
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>22</b>

## INTRODUÇÃO

A vancomicina é um antimicrobiano da classe dos glicopeptídeos efetivo em infecções por bactérias Gram positivas como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*. Esses patógenos são encontrados em pacientes hospitalizados e podem apresentar resistência a diversos antimicrobianos, comprometendo a eficácia da terapia (WILLEMS et al., 2011; HOWDEN et al., 2010).

O *S. aureus* é um importante agente etiológico associado às infecções adquiridas em ambiente hospitalar e na comunidade, e está associado a infecções sanguíneas, respiratórias, cardiovasculares, entre outras. (FERREIRA et al., 2011; MURRAY, ROSENTHAL, PFALLER, 2006).

*S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) causa mais mortalidade e morbidade do que cepas sensíveis a este, tornando mais difícil o tratamento. A primeira escolha de antibiótico para o tratamento de infecções graves causadas por MRSA são os glicopeptídeos (FORSTNER et al., 2013; HOWDEN et al., 2010; NABER, 2009; RATTI; SOUZA, 2009).

Cada vez mais é reconhecida a importância clínica dos estafilococos coagulase negativa (SCN) devido a sua relação com infecções hospitalares e grande capacidade de tornarem-se resistentes aos antimicrobianos quando comparados com *S. aureus* (RUPPÉ et al., 2009; KLOOS; BANNERMAN, 1994).

De acordo com manuais de prática clínica, para alcançar sua efetividade, a vancomicina necessita atingir níveis séricos mínimos de 15-20  $\mu\text{g mL}^{-1}$  em infecções graves (YE; LI; ZHAI, 2014). Estudos têm relacionado níveis séricos inadequados de vancomicina à falha no tratamento, desenvolvimento de nefrotoxicidade e heterorresistência bacteriana, assim como, têm associado maior falha do tratamento e mortalidade com níveis séricos de vancomicina inferiores a 15  $\mu\text{g mL}^{-1}$  (FORSTNER et al., 2013; ALBUR et al., 2012). De acordo com Sakoulas et al. (2006) a utilização de baixas doses de vancomicina por um longo período de tempo aumenta a incidência de *S. aureus* com heterorresistência intermediária á vancomicina (hVISA). Níveis séricos de vancomicina superiores a 20  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e altas doses diárias de vancomicina por mais de 7 dias, estão relacionados com

nefrotoxicidade, não tornando o tratamento mais eficaz (BARRIERE et al., 2014; ELYASI et al., 2012).

Foram revisados prontuários de pacientes tratados com vancomicina internados em um hospital de ensino com a finalidade de verificar se a concentração sérica estava dentro da dosagem terapêutica e se concentrações inadequadas estavam relacionadas com a mortalidade e nefrotoxicidade, e assim, observar se o tratamento dos pacientes estava sendo eficaz e seguro.



## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar a influência dos níveis séricos de vancomicina na resposta clínica de pacientes internados em um hospital de ensino da região central do Rio Grande do Sul.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Relacionar os níveis séricos de vancomicina com o desfecho do paciente;
- Verificar se níveis séricos inadequados estão relacionados com nefrotoxicidade.
- Avaliar se os níveis séricos alcançam doses adequadas;

### 3 BASES TEÓRICAS

#### 3.1 Vancomicina

Devido ao surgimento de estafilococos resistentes à penicilina, em 1950 começou a busca por novos antibióticos mais efetivos contra este gênero. Em 1952, foi isolada através da fermentação de bactérias uma nova substância eficaz contra diversas bactérias Gram positivas. Esta substância foi chamada de “Mississippi mud”. Após sua purificação, esta recebeu o nome de vancomicina (LEVINE, 2006).

O aumento da utilização da vancomicina deu-se em 1980 com o surgimento da enterocolite pseudomembranosa e também pela disseminação do MRSA e o *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina. A vancomicina demonstrou um efeito antimicrobiano frente a cepas de MRSA, tornando-se primeiro fármaco de escolha no tratamento dessas infecções (LEVINE, 2006).

A vancomicina é um antibiótico administrado de 8 a 12 horas, lentamente por via intravenosa, diluído em solução fisiológica ou glicosada, com concentração máxima de 5 mgmL<sup>-1</sup>. A difusão está ligada ao tamanho e ao local da infecção. Como exemplo, pacientes com meningite têm concentrações menores quando comparados com pacientes sem essa inflamação (RYBAK et al., 2009).

Esse antibiótico pertence à classe dos glicopeptídeos e atua inibindo a síntese da parede celular de microrganismos Gram positivos. Reconhece e liga-se à terminação D-alanina-D-alanina do penta-peptídeo impedindo a incorporação do peptidoglicano, formando um complexo que impede a síntese da parede celular. Além de impedir a síntese do peptidoglicano, a vancomicina altera a permeabilidade da membrana citoplasmática e intervém na síntese de RNA desta (HOWDEN et al., 2010).

Inicialmente foi observada toxicidade elevada, resultando em vários efeitos adversos, devido às impurezas presentes nas primeiras formulações (RYBAK, 2006). Os principais efeitos adversos eram nefrotoxicidade, tremores,

flebite, febre e *rash* (ocorre quando a droga é infundida rapidamente) (LEVINE, 2006; JAMES; GURK-TURNER, 2001).

Este fármaco é uma opção bastante eficiente, comprovado pela sua utilização desde a década de 50 e pelos poucos os relatos de resistência (VRSA). Mesmo que a maior parte dos isolados seja sensível, desde os anos 1970 são encontrados relatos de falha terapêutica (KOLLEF, 2007). Produtos genéricos de vancomicina são menos eficazes *in vivo* contra o *S. aureus* do que o composto inovador, sugerindo que a efetividade da vancomicina é afetada pela falta de bioequivalência, aumentando assim a resistência bacteriana (RODRIGUEZ et al., 2010).

Rubinstein e colaboradores (2011) realizaram um estudo comparando a eficácia da vancomicina e telavancina. O tratamento com telavancina foi mais eficaz em infecções monomicrobial por *S. aureus* e infecções por MRSA. A vancomicina foi mais efetiva em pacientes com infecções causadas por bactérias Gram positivas e Gram negativas. A mortalidade foi menor nos pacientes que utilizaram vancomicina como tratamento, também o comprometimento renal foi menor nos pacientes que fizeram uso desta. Lemaire e colaboradores (2011) comparam a eficácia da vancomicina com a teicoplanina e os resultados sugeriram que a teicoplanina é mais eficiente, porém os valores de MIC para SCN são mais elevados, com isso os médicos devem ter precaução na administração empírica dessa droga.

### **3.2 Cocos Gram positivos**

As infecções causadas por cocos Gram positivos são responsáveis por acometer uma grande parte de pacientes internados em ambiente hospitalar. Os gêneros que estão mais relacionados à resistência antimicrobiana em pacientes hospitalizados são *S. aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* (WILLEMS et al., 2011).

Enterococos colonizam o sistema gastrointestinal e devido a este fato, por muitos anos, foram considerados inofensivos ao hospedeiro e sem importância médica. Atualmente, é um dos patógenos mais comuns em ambiente hospitalar, sendo responsáveis por uma boa parte da taxa de

mortalidade (FISHER; PHILLIPS, 2009). As espécies do gênero são bastante resistente a ambientes adversos, permite que várias rotas de contaminação cruzada afetem humanos, podendo ser de fonte alimentar, ambiental e hospitalar (VAN DEN BERGHE; WINTER; DE VUYST, 2006).

Na década de 80, foi comprovada a importância clínica dos enterococos por meio do crescente índice de resistência aos glicopeptídeos, principal classe de antibiótico utilizada no tratamento (LECLERCQ et al., 1989). Um estudo realizado por Frieden e colaboradores (1993) avaliou a ocorrência de enterococos resistentes à vancomicina (VRE) em hospitais de Nova Iorque no período de 1989 a 1991. O primeiro foi encontrado em 1989. Ao longo do tempo, os isolados de VRE começaram a ser mais frequentes e em outubro de 1991 foram isolados VRE em 361 pacientes de 38 hospitais. Além disso, a taxa de mortalidade foi alta, dos 100 primeiros pacientes com VRE, 42 faleceram.

Os SCN eram considerados bactérias não patogênicas, mas isto mudou devido à associação a infecções nosocomiais. Das espécies de SCN ligadas a infecções, o *Staphylococcus epidermidis* é o agente mais encontrado nessas infecções. Os SCN são microrganismos oportunistas em pacientes mais debilitados (KLOOS; BANNERMAN, 1994). Sabe-se que o SCN tem maior capacidade de adquirir resistência aos antibióticos do que o *S. aureus*, pois apresentam um reservatório relacionados à resistência (RUPPÉ et al., 2009).

Hidron et al. (2008) descreveu a frequência de bactérias resistentes em infecções associadas aos procedimentos e dispositivos utilizados na recuperação da saúde notificados pelos hospitais no National Healthcare Safety Network (NHSN). Cerca de 460 hospitais relataram infecções hospitalares, dos 28.502 pacientes, 25.384 tiveram infecção na corrente sanguínea, infecção associada ao uso de cateteres, pneumonia associada a ventilação mecânica ou infecção do sítio cirúrgico. A grande maioria dos isolados eram *S. aureus* (15%) e SCN (15%), devido a sua capacidade de se aderir em biomateriais (por exemplo, cateteres). No que diz respeito à resistência a antibióticos, 8% eram MRSA e 4% VRE.

O *S. aureus* é um importante agente etiológico associado às infecções adquiridas, tanto na comunidade quanto em hospitais. É um dos principais agentes causadores de infecção primária da corrente sanguínea, infecções do trato respiratório e do sítio cirúrgico, além de se destacar como a segunda

maior causa de bacteremia, pneumonia, e infecções cardiovasculares (FERREIRA et al., 2011; MURRAY, ROSENTHAL, PFALLER, 2006). Vem se destacando por sua elevada capacidade de tornar-se resistente aos antimicrobianos e por fácil disseminação intra-hospitalar associada à resistência aos antimicrobianos (ENRIGHT et al., 2002; MENEGOTTO, PICOLI, 2007).

O aumento da incidência de infecções por *S. aureus* está associado a avanços na medicina que exigem uso mais frequente de cateteres e dispositivos implantados. A mortalidade permanece elevada, principalmente, entre grupos vulneráveis e também em pacientes com o tempo de internação hospitalar maior (NABER, 2009).

Hiramatsu e colaboradores (1997) descreveram no Japão um isolado de *S. aureus* com sensibilidade reduzida à vancomicina. Após esta notificação, também foi relatado o aparecimento deste fenótipo em outros locais, incluindo o Brasil (OLIVEIRA et al., 2001).

A infecção causada por MRSA continua sendo uma das principais causas de infecções associadas aos cuidados de saúde e infecções da comunidade. MRSA causa mais mortalidade e morbidade do que cepas sensíveis à meticilina. Além do MRSA, tem sido frequentemente citado *S. aureus* com resistência intermediária a vancomicina (VISA) e hVISA, agravando este problema em várias partes do mundo (FORSTNER et al., 2013; MACHADO et al., 2013; HOWDEN et al., 2010; RATTI; SOUZA, 2009).

Segundo o Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), a sensibilidade à vancomicina é obtida pela concentração mínima inibitória (MIC). Os isolados com MIC menor ou igual a  $2 \mu\text{g mL}^{-1}$  são considerados sensíveis à vancomicina; as cepas de MIC entre 4 e  $8 \mu\text{g mL}^{-1}$  são de sensibilidade intermediária (VISA); e as com MIC maior do que  $16 \mu\text{g mL}^{-1}$  são resistentes ao antibiótico (CLSI, 2013).

O estudo realizado por Simor e colaboradores (2013) teve como objetivo determinar a prevalência de infecções por MRSA, VRE e *Clostridium difficile* (CDI) em 176 hospitais canadenses. Dos pacientes, 27% foram colonizados por MRSA, 17% por VRE e 10% apresentavam infecção por ambos.

No Brasil, cerca de 5% a 15% dos pacientes internados contraem alguma infecção. Já nos Estados Unidos da América, estima-se que cerca de

5% das internações ocorridas no ano resultam em infecção hospitalar e que 0,2% das mortes estão relacionadas a estas infecções (SOUZA; FIGUEIREDO, 2008). Também no Brasil, estudos demonstram a prevalência de infecções hospitalares por *S. aureus* variando entre 17% a 26%, e cerca de 70% a 100% são causadas por cepas multirresistentes. Com essa disseminação de bactérias multirresistentes faz-se necessária a adoção de programas de vigilância que envolva a avaliação do perfil de sensibilidade dos isolados empregando-se metodologias apropriadas e recomendadas por órgãos de referência, entre outras medidas (MARQUES et al., 2008; OLIVEIRA, MARUYAMA, 2008).

### **3.3 Mecanismo de resistência à vancomicina**

A resistência pode ser determinada por mutações genéticas, que modificam o local de ação do fármaco (ALTERTHUM, 2008). No ambiente hospitalar é mais comum bactérias tornarem-se resistentes devido ao fato de expostas aos antimicrobianos, fazendo com que ocorra uma seleção destas, tornando-as resistentes (LEVINSON, 2010).

Como mencionado anteriormente, na década de 50 chegou ao mercado a vancomicina, mas passou a ser mais usada em 1960 devido ao aparecimento de isolados de MRSA. Na metade dos anos 90 foi identificada no Japão uma cepa de *S. aureus* com resistência intermediária à vancomicina (HIRAMATSU, 1997). Em 1986 foram identificados enterococos resistentes à vancomicina na Europa e em 1987 nos Estados Unidos (LEVINE, 2006).

Os mecanismos que interferem na atuação dos antibióticos são plasmídeos, transposons, integrinas, genes mutados, entre outros (OPLUSTIL, 2010). A resistência à vancomicina se dá pela modificação no peptídeo da parede celular do microrganismo, ocorrendo alterações do fragmento de D-alanil-D-alanina, tanto para D-alanil-D-lactato (genes Van A, VanB e VanD) quanto para D-alanil-D-serina (genes VanC, VanE e VanG), impossibilitando a ligação do fármaco ao receptor (LEVINE, 2006; DEPARDIEU et al., 2003). No VRSA, a resistência se dá pela transferência de material genético dos VRE para os estafilococos. Ray e colaboradores (2003) verificaram essa transferência de material genético no trato intestinal de pacientes colonizados

por VRE. Dos 37 pacientes, 20 (87%) tinham cepas resistentes à meticilina e não houve isolados resistentes à vancomicina.

A falha terapêutica de infecções por bactérias consideradas sensíveis ao antibiótico pode ser explicada pela heterorresistência intermediária de *S. aureus*, tornando-o menos sensível ao fármaco. A taxa de prevalência de hVISA tem aumentado nos últimos anos, sendo mais prevalentes no continente asiático. Estirpes hVISA são comuns em MRSA isolados do sangue do que em outros MRSA. (ZHANG et al., 2015; HOWDEN et al., 2010).

O fenótipo hVISA está entre concentrações de MIC para vancomicina de 4 a 8  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . As bactérias resistentes são definidas com MIC  $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ . Existem pelo menos três formas diferentes para se identificar esse fenótipo, quais sejam: MIC com diferentes concentrações de vancomicina (8 a 16  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ), Etest com apresentação MIC's  $\geq 6 \mu\text{g mL}^{-1}$ , e *screening* com crescimento em ágar BHI com concentração de 6  $\mu\text{g mL}^{-1}$  do antibiótico incubados a 35°C por 48 horas (CLSI, 2009). O método mais preciso para a detecção deste fenótipo é o perfil de crescimento da população bacteriana exposta à vancomicina (PAP/AUC), que utiliza como referência a cepa hVISA Mu3 (ATCC 700698) (WOOTTON et al., 2001).

### **3.4 Nível sérico de vancomicina**

A vancomicina é um antibiótico ainda seguro e de baixo custo, porém seu uso requer acompanhamento terapêutico adequado. A monitoração terapêutica de vancomicina tem a finalidade de alterar a dosagem quando esta estiver inadequada, impedindo a falha de tratamento, reduzindo o risco de desenvolvimento de resistência bacteriana e prevenindo a ocorrência de nefrotoxicidade (ALVES et al., 2012). A coleta de amostra biológica para avaliar o nível sérico é feita imediatamente antes da administração da quarta ou quinta dose, em torno de 72 horas após o início do tratamento. A administração intermitente de 1000 mg de vancomicina a cada 12 horas é o recomendada em estafilococos sensíveis (RYBAK et al., 2009). Em pacientes com infecção grave a dose de ataque é de 25 a 30 mgKg<sup>-1</sup> e a infusão é feita em duas horas para não ocorrer *rash* (LIU et al., 2011).

Os profissionais prescritores não optam muito pela mensuração dos níveis séricos de vancomicina devido ao custo elevado e utilizam nomogramas (relação *clearance* de creatinina, *clearance* de vancomicina e peso) para obter a quantidade de fármaco a ser administrado (LIMA et al., 2014; LEVINE, 2006). Wesner et al. (2013) adaptaram os cálculos farmacocinéticos de pacientes normais para pacientes obesos. Este método é muito utilizado pelos médicos, mas não tem estudos que comprovem a efetividade deste (RYBAK et al., 2006).

Para as infecções de menor gravidade recomenda-se MICs acima de 10  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e entre 15 e 20  $\mu\text{g mL}^{-1}$  para as infecções mais graves (meningite, bacteremia, endocardite, entre outras). O nível sérico está relacionado com o MIC da bactéria, como exemplo pode-se dizer que bactérias com MIC de 1  $\mu\text{g mL}^{-1}$  necessitam ter do mínimo 15  $\mu\text{g mL}^{-1}$  de vancomicina (RYBAK et al., 2009; BROOME; SO, 2011).

Diversos parâmetros foram propostos para a monitoração da farmacodinâmica da vancomicina, alguns exemplos são o tempo de concentração acima da concentração inibitória mínima e a área sob a curva acima da MIC (AUC/MIC). A eficácia clínica é atingida quando o resultado da AUC for de  $\geq 400$  (RYBAK et al., 2009).

A maior parte da vancomicina é excretada por via renal. Pacientes com disfunções renais necessitam do ajuste da dose para não se ter o acúmulo da droga e esse ajuste é feito conforme os níveis séricos. A determinação de uma dose adequada nesses pacientes é difícil, variáveis como peso e função renal estão relacionadas com a adequação da dose (AVENT et al., 2013). Pacientes que já estão fazendo diálise tem maior chance da vancomicina ser tóxica na circulação sanguínea. Em pacientes com função renal normal o tempo de meia vida é de 6 a 12 horas, para pacientes com função renal comprometida este tempo de eliminação aumenta para 100 a 200 horas (VANDECASTEELE; DE BACQUER; DE VRIESE, 2011).

Pacientes que recebem doses elevadas de vancomicina, que fazem terapia prolongada, que têm maior probabilidade de desenvolver nefrotoxicidade temporária e/ou que são obesos é indicado a monitoração dos níveis séricos. Para pacientes que recebem doses baixas em um curto período e que não são obesos e/ou com função renal normal, não é necessária a nova

realização da dosagem sérica, para os demais pacientes esta se faz necessária. A frequência da dosagem da vancomicina será conforme a gravidade do estado do paciente (RYBAK et al., 2009).

Tafelski e colaboradores (2015) compararam a eficácia da infusão intermitente e administração contínua de vancomicina. Os pacientes que receberam administração contínua os níveis séricos terapêuticos foram alcançados mais rapidamente, apresentaram menos níveis séricos subterapêuticos e menor frequência de insuficiência renal aguda quando comparados com os pacientes que receberam infusão intermitente. Pacientes com infecções graves ou com função renal comprometida podem se beneficiar com esta forma de administração.

Pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) são mais propensos a infecções pelo fato de estarem neste ambiente e pelo estado debilitado, tornando-se mais vulneráveis. Isso faz com que o paciente tenha sua farmacocinética modificada. García *et al.* (2007) avaliaram a farmacocinética e farmacodinâmica destes pacientes em estado crítico. O estudo concluiu que esses pacientes necessitam o uso de doses elevadas de vancomicina para poder atingir uma AUC de 400 (alvo terapêutico). Para isso faz-se necessário o uso de 3 a 4 g de vancomicina por dia em pacientes com cepas sensíveis. Para cepas com resistência intermediária, a dose diária para se atingir o alvo terapêutico é de 5 g.

A dosagem de vancomicina é calculada conforme o índice de massa corporal (IMC) do paciente. O volume de distribuição (Vd) de fármaco é diferente em um paciente com sobrepeso devido ao excesso de tecido adiposo e proteínas de ligação. O Vd está relacionado com a dose inicial necessária administrada para alcançar o índice terapêutico e com a dose de manutenção para manter a concentração ideal no soro do paciente. Como estes pacientes têm um maior número de proteínas de ligação é necessária doses mais elevadas para se ter a concentração desejada no soro, mas são necessários a realização de mais estudos para se compreender melhor as mudanças fisiológicas que ocorrem nesses pacientes (GRACE; GOODBAR; FOUSHEE, 2012).

Blouin e colaboradores (1982) estudaram a diferença farmacocinética de pacientes normais e com obesidade. O tempo de meia vida e o Vd foram

significativamente diferentes entre os grupos. Os valores respectivos foram 4,8 horas e  $0,39 \text{ LKg}^{-1}$  em pacientes normais e de 3,2 horas e  $0,26 \text{ LKg}^{-1}$  em pacientes mórbidos. Com isso, deve se fazer o uso de doses mais elevadas em pacientes com obesidade mórbida para se alcançar o índice terapêutico. Para não sobrecarregar o paciente, as doses de manutenção podem ser feitas com mais frequência. Não há acúmulo excessivo de fármaco, pois a meia vida deste é menor.

A utilização de baixas doses de vancomicina por um longo período de tempo aumenta a incidência de hVISA. Com o aparecimento destas cepas foi contestado o uso de nomogramas para a monitoração da vancomicina devido ao fato de que a mesma dosagem não é eficaz em todos os pacientes com os mesmos parâmetros utilizados nas fórmulas farmacocinéticas (LIMA et al., 2014; SAKOULAS et al., 2006).

### **3.5 Estudos relacionados aos níveis séricos e desfecho**

Um estudo realizado por De Waelen e colaboradores (2013) determinou a eficácia do protocolo usado na dosagem de vancomicina baseado no peso corporal em pacientes internados na UTI e também teve como objetivo identificar fatores relacionados com as concentrações inadequadas de vancomicina. Foi definido como concentração adequada de vancomicina o valor igual ou superior a  $15 \mu\text{g mL}^{-1}$ . Do total de 227, 126 (55,5%) receberam dosagens conforme o protocolo. Os níveis atingidos no primeiro e segundo dia foram respectivamente  $19,32 \mu\text{g mL}^{-1}$  e  $21,08 \mu\text{g mL}^{-1}$ , a maioria dos pacientes atingiram esses níveis. Idade avançada, níveis altos de creatinina e dose de manutenção de acordo com o protocolo foram alguns dos fatores relacionados aos níveis adequados de vancomicina.

Lodise et al. (2008) relacionaram a falha do tratamento de vancomicina com o MIC de vancomicina. Os pacientes com infecção da corrente sanguínea por MRSA com MICs superiores a  $1,5 \mu\text{g mL}^{-1}$  aumentaram 2,4 vezes a chance de falha no tratamento, sendo que 16,3% faleceram no período de até 30 dias. Com isso eles observaram que nesses pacientes são necessárias terapias alternativas para se ter uma melhor resposta clínica.

A farmacocinética muda conforme a idade. Com isso Broome e So (2011) avaliaram a dosagem inicial de vancomicina através da concentração sérica em três grupos etários pediátricos. Os pacientes receberam  $15 \text{ mgL}^{-1}$  a cada 8 horas. Nenhum dos pacientes atingiram a concentração terapêutica, os valores foram inferiores a  $10 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$  e um dos pacientes teve um nível de concentração superior ao estabelecido. Dosagens mais elevadas e/ou dosagens mais frequentes devem ser avaliadas para se atingir as concentrações terapêuticas.

Barriere et al. (2014) avaliaram a influência dos níveis séricos de vancomicina com o desfecho de pacientes com pneumonia nosocomial. Os pacientes foram separados de acordo com o nível sérico de vancomicina. Nefrotoxicidade e mortalidade foram mais frequentes em pacientes com concentração sérica  $\geq 15 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$ , sugerindo que níveis elevados de vancomicina não garantem uma resposta clínica melhor. Machado et al. (2013) analisaram os níveis séricos de vancomicina de 70 pacientes. A comparação dos níveis séricos de pacientes que sobreviveram com os que morreram no período de 30 dias foi respectivamente de  $20,0$  e  $20,9 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$  e não foi significativamente relevante ( $p=0,96$ ). De acordo com Elyasi et al. (2014), dosagens na faixa terapêutica não estão relacionadas com o sucesso do tratamento e não garantem o risco de nefrotoxicidade. Meng et al. (2015) indicaram que não há diferença significativa entre níveis séricos baixo ou alto em relação a falha do tratamento, que todos podem causar mortalidade.

Fuller et al. (2013) observaram que em pacientes que receberam dosagens de vancomicina maiores que  $20 \text{ mg Kg}^{-1}$  ficaram mais tempo internados, conseqüentemente, tiveram mais gastos com a internação e eram mais propensos ao óbito. A maioria das dosagens estava fora da faixa recomendada, apenas 22,1% das dosagens estavam corretas. Zanotto e colaboradores (2014) avaliaram a dosagem sérica de 117 pacientes de um hospital do interior do Rio Grande do Sul. Apenas 19,4% das dosagens permaneceram na faixa terapêutica, sendo que 38,1% permaneceram abaixo e 42,5% acima. Neste estudo não foi observado uma relação significativa dos níveis séricos de vancomicina com o desfecho dos pacientes.

Bollinger e colaboradores (2015) realizaram um estudo num hospital do interior do Canadá. Dos 108 pacientes estudados 72,2% estavam com

concentrações séricas de vancomicina abaixo do ideal. Nefrotoxicidade ocorreu em 3,9% dos doentes, desses 3 apresentaram níveis terapêuticos acima de 20  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Também houve um possível caso de neutropenia causada pelo uso da vancomicina e, portanto foi alterado o antibiótico.

### **3.6 Índice de Charlson**

Na década de 80, Charlson e colaboradores (1987) desenvolveram um método para classificar comorbidades que podem alterar o risco de mortalidade. Um índice ponderado que leva em conta o número e a gravidade da comorbidade, conforme a gravidade da doença maior é a pontuação desta. O índice foi testado quanto à sua capacidade de prever o risco de morte por comorbidade na segunda coorte de 685 pacientes durante o estudo. A porcentagem de pacientes que morreram decorrente da comorbidade para as diferentes pontuações foram: "0" foram dos casos 8% (588); "1" 25% (54); "2" 48% (25) e "> 3" 59% (18). Com cada aumento do nível do índice de comorbidade, houve aumentos graduais no acumulado mortalidade atribuível às comorbidades ( $p < 0,0001$ ). O método de classificação de comorbidade fornece uma maneira simples, facilmente aplicável e válida para estimar o risco de morte por comorbidade para uso em estudos longitudinais.

## REFERÊNCIAS

- ALTERTHUM, Flávio. Morfologia e estrutura da célula bacteriana. In: TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. Microbiologia. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008.
- ALBUR, S. A. et al. Factors influencing the clinical outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 31, p. 295-301, 2012.
- ALVES, M. L. P. et al. Therapeutic monitoring of vancomycin. *Acta Scientiarum*, v. 34, n. 2, p. 199-204, 2012.
- AVENT, M. L. et al. Vancomycin therapeutics and monitoring. *International Medicine Journal*, v. 43, p. 110-119, 2013.
- BARRIERE, S. L. et al. Effect of vancomycin serum trough levels on outcomes in patients with nosocomial pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: a retrospective, post hoc, subgroup analysis of the Phase 3 ATTAIN studies. *BioMed Central Infectious Diseases*, v. 14, n. 183, p. 1-5, 2014.
- BLOUIN, R. A. et al. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 21, n. 4, p. 575-580, 1982.
- BOLLINGER, M et al. Vancomycin use in a rural hospital: a 3-year retrospective study. *Canadian Journal of Rural Medicine*, v. 20, n. 2, p. 56-62, 2015.
- BROOME, L.; SO, T. An evaluation of initial vancomycin dosing in infants, children and adolescents. *International Journal of Pediatrics*, 2011.
- CHARLSON, M. E. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, v. 40, n. 5, p. 373-383, 1987.
- CLSI. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard, 7th ed. CLSI document M7-A8. CLSI, Wayne, PA, 2009.
- CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-second Informational Supplement. CLSI document M100-S23. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013.
- DE WAELE, J. J. et al. Factors associated with inadequate early vancomycin levels in critically ill patients treated with continuous infusion. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 41, p. 434-438, 2013.

DEPARDIEU, F. et al. The vanG glycopeptide resistance operon from *Enterococcus faecalis* revisited. *Molecular Microbiology*, v. 50, n. 3, p. 931-948, 2003.

ELYASI, S. et al. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 68, p. 1243-1255, 2012.

ELYASI, S. et al. Elevated vancomycin trough concentration: increased efficacy and/or toxicity?. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, v. 13, n. 4, p. 1241-1247, 2014.

ENRIGHT, M. C. et al. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 99, n. 11, p. 7687-92, 2002.

FERREIRA, A. M.; DE ANDRADE, D.; RIGOTTI, M. A., DE ALMEIDA T. G. *Staphylococcus aureus* resistente à metilina em superfícies de uma unidade de terapia intensiva. *ACTA Paulista de Enfermagem*, v. 24, n. 4, p. 453-458, 2011.

FISHER, K.; PHILLIPS, C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. *Microbiology*, v. 155, p. 1749-1757, 2009.

FORSTNER, C. et al. Predictors of clinical and microbiological treatment failure in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia: a retrospective cohort study in a region with low MRSA prevalence. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 19, n. 7, p. E291-E297, 2013.

FRIEDEN, T. R. et al. Emergence of vancomycin-resistant enterococci in New York City. *The Lancet*, v. 342, p. 76-79, 1993.

FULLER, B. M. et al. Emergency department vancomycin use: dosing practices and associated outcomes. *The Journal of Emergency Medicine*, v. 44, n. 5, p. 910-918, 2013.

GARCIA, M. M. F. G. et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Intensive Care Medicine*, v. 33, p. 279-285, 2007.

GRACE, E.; GOODBAR, N. H.; FOUSHEE, J. A. Optimizing vancomycin dosing in obese and morbidly obese patients with MRSA infection. *Advances in Pharmacoepidemiology & Drug Safety*. 2012. Disponível em: <<http://omicsgroup.org/journals/optimizing-vancomycin-dosing-in-obese-and-morbidly-obese-patients%20with-mrsa-infections-2167-1052.S1-003.pdf>>. Acesso em 31 Mar. 2015.

HIDRON, A. I. et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections; annual summary of data the centers for disease control and prevention, 2006-2007. *Infection control and Hospital Epidemiology*, v. 29, n. 11, p. 996-1011, 2008.

HIRAMATSU, K. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 40, p. 135-146, 1997.

HOWDEN, B. P. et al. Reduced Vancomycin Susceptibility in *Staphylococcus aureus*, Including Vancomycin-Intermediate and Heterogeneous Vancomycin-Intermediate Strains: Resistance Mechanisms, Laboratory Detection, and Clinical Implications. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 23, n. 1, p. 99-139, 2010.

JAMES, C. W. GURK-TURNER, C. Recommendations for monitoring serum vancomycin concentrations. *Baylor University Medical Center Proceedings*, v. 14, n. 2, p. 189-190, 2001.

KLOOS, W. E.; BANNERMAN, T. L. Update on clinical significance of Coagulase-Negative Staphylococci. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 7, n. 1, p. 117-140, 1994.

KOLLEF, M. H. Limitations of Vancomycin in the management of resistant Staphylococcal infections. *Clinical Infectious Diseases*, v. 45, p. S191-S195, 2007.

LEVINSON W. Microbiologia médica e imunologia. Tradução: Martha Maria Macedo Kyaw. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

LECLERCQ, R. et al. Transferable vancomycin and teicoplanin resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 33, n. 1, p. 10-15, 1989.

LEMAIRE, X. et al. Comparison of vancomycin and teicoplanin trough serum levels in patients with infected orthopedic devices: new data for old therapies. *Journal of Infection and Chemotherapy*, v. 17, p. 370-374, 2011.

LEVINE, D. P. Vancomycin: a history. *Clinical Infectious Diseases*, v. 42, p. S5-12, 2006.

LIMA, T. M. et al. Implementation of vancomycin dosing nomogram in an electronic prescribing system: an innovative tool in antibiotic stewardship. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 50, n. 3, p. 567-572, 2014.

LIU, C. et al. Diretrizes práticas da *Infectious Diseases Society of America* para o tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina em adultos e crianças. *Clinical Practice Guidelines*, v. 52, p. e18-e55, 2011.

LODISE, T. P. et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 52, n. 9, p. 3315-3320, 2008.

MACHADO, D. P. et al. The impact of serum vancomycin levels and minimum inhibitory concentrations of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on mortality in patients with nosocomial pneumonia. *Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology*, v. 24, n. 3, p. e75-e79, 2013.

MARQUES, T. C et al. Erros de administração de antimicrobianos identificados em estudo multicêntrico brasileiro. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 44, n. 2, p. 305-14, 2008.

MENEGOTTO, F. R.; PICOLI, S. U. *Staphylococcus aureus* oxacilina resistente (MRSA): incidência de cepas adquiridas na comunidade (CA-MRSA) e importância da pesquisa e descolonização em hospital. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 39, n. 2, p. 147-50, 2007.

MENG, L. et al. High versus low vancomycin serum trough regimen for Gram-positive infections: a meta-analysis. *Journal of Chemotherapy*, v. 27, n. 4, p. 213-220, 2015.

MURRAY, P. R; ROSENTHAL, K. S; PFALLER, M. A. Livro Microbiologia Médica. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

NABER, C. K. *Staphylococcus aureus* bacteremia: epidemiology, pathophysiology, and management strategies. *Clinical Infectious Diseases*, v. 48, p. 231-237, 2009.

OLIVEIRA, G. A. M. D et al. Isolation in Brazil of Nosocomial *Staphylococcus aureus* with Reduced Susceptibility to Vancomycin. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v. 22, n. 7, p. 443-448, 2001.

OLIVEIRA, R.; MARUYAMA, SAT. Controle de infecção hospitalar: histórico e papel do estado. *Revista Eletrônica de Enfermagem*, v. 10, n. 3, p. 775-83, 2008.

OPLUSTIL, C. P. Novas abordagens na resistência bacteriana. A importância da automação na precisão dos resultados. 2010. Disponível em: <[http://www.medcorp.com.br/medcorp/upload/textos/Aula\\_Carmen\\_Oplustil\\_br\\_asilia\\_outubro\\_2010.pdf](http://www.medcorp.com.br/medcorp/upload/textos/Aula_Carmen_Oplustil_br_asilia_outubro_2010.pdf)>. Acesso em 05 Abr. 2015.

RATTI, R. P.; SOUZA, C. P. *Staphylococcus aureus* metilina resistente (MRSA) e infecções nosocomiais. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 30, n. 2, p. 137-143, 2009.

RAY, A. J. et al. Coexistence of vancomycin-resistant enterococci and *Staphylococcus aureus* in the intestinal tracts of hospitalized patients. *Clinical Infectious Diseases*, v. 37, p. 875-881, 2003.

RODRIGUEZ, C. A. et al. In vitro and in vivo comparison of the anti-staphylococcal efficacy of generic products and the innovator of oxacillin. *BMC Infectious Diseases*, v. 10, n. 153, 12 páginas, 2010.

RUBINSTEIN, E. et al. Telavancin versus vancomycin for hospital- acquired pneumonia due to gram-positive pathogens. *Clinical Infectious Diseases*, v. 52, n. 1, p. 31-40, 2011.

RUPPÉ, E. et al. Diversity of Staphylococcal cassette chromosome mec structures in methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus haemolyticus* strains among outpatients from four countries. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 53, n. 2, p. 442-449, 2009.

RYBAK, M. et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 66, p. 82-98, 2009.

RYBAK, M. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clinical Infectious Diseases*, v. 42, p. S35-S39, 2006.

SAKOULAS, G. et al. Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a patient with recurrent bacteraemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 57, p. 699-704, 2006.

SIMOR, A. E. et al. Prevalence of colonization and infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus* and of *Clostridium difficile* infection in canadian hospitals. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v. 34, n. 7, p. 687-693, 2013.

SOUZA, L. B. G.; FIGUEIREDO, B. B. Prevalência de infecções nosocomiais provocadas por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), no Hospital Universitário Regional de Maringá. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 40, n. 1, p. 31-4, 2008.

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*. 2015. Disponível em: < [http://ac.els-cdn.com/S1876034115000337/1-s2.0-S1876034115000337-main.pdf?\\_tid=db2d3b7c-00b7-11e5-bce6-00000aacb362&acdnat=1432322716\\_5cf924d72c91ce602c1c63dbc2793b74](http://ac.els-cdn.com/S1876034115000337/1-s2.0-S1876034115000337-main.pdf?_tid=db2d3b7c-00b7-11e5-bce6-00000aacb362&acdnat=1432322716_5cf924d72c91ce602c1c63dbc2793b74)>. Acesso em 21 Maio 2015.

VAN DEN BERGHE, E.; DE WINTER, T.; DE VUYST, L. Enterocin A production by *Enterococcus faecium* FAIR-E 406 is characterised by a temperature- and pH-dependent switch-off mechanism when growth is limited due to nutrient depletion. *International Journal of Food Microbiology*, v. 107, p. 159-170, 2006.

VANDECASTEELE, S. J.; DE BACQUER, D.; DE VRIESE, A. S. Implimentation of a dose calculator for vancomycin to achieve target trough levels of 15-20 µg/mL in persons undergoing hemodialysis. *Clinical Infectious Diseases*, v. 53, p. 124-129, 2011.

YE, Z.; LI, C.; ZHAI, S. Guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review. *Plos one*, v. 9, n 6,8 páginas, 2014.

WESNER, A. R. et al. Prospective trial of a novel nomogram to achieve updated vancomycin trough concentrations. *Interdisciplinary Perspective on Infectious Diseases*, article ID 839456, 8 páginas, 2013.

WILLEMS, R. J. L. et al. Population biology of gram-positive pathogens: high-risk clones for dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, v. 35, n. 5, p. 872-900, 2011.

WOOTTON, M. et al. A modified population analysis profile (PAP) method to detect hetero-resistance to vancomycin in *Staphylococcus aureus* in a UK hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 47, p. 399-403, 2001.

ZANGH, S. et al. Systematic review and meta-analysis of the epidemiology of vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* Isolates. *Plos One*, v. 10, n. 8, 22 páginas, 2015.

ZANOTTO, M. B. et al. Avaliação dos níveis séricos de vancomicina em pacientes internados em um hospital de ensino da região central do Rio Grande do Sul- Brasil. *Revista Jovens Pesquisadores*, v.4, n.3, p. 38-51, 2014.