



CENTRO UNIVERSITÁRIO RITTER DOS REIS
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA

JUANIZE MICHELIN RAMOS
LÉA APARECIDA BENDIK RECH DE NARDI

**UTILIZAÇÃO DA VANCOMICINA EM PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADE
DE TERAPIA INTENSIVA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Porto Alegre

2023

JUANIZE MICHELIN RAMOS
LÉA APARECIDA BENDIK RECH DE NARDI

**UTILIZAÇÃO DA VANCOMICINA EM PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADE
DE TERAPIA INTENSIVA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado ao Centro Universitário
Ritter dos Reis – UniRitter – como parte
das exigências para obtenção do título de
bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Ma. Lauren Pohlmann

Porto Alegre

2023

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho aos nossos esposos, Eduardo e Rafaelle, e aos nossos filhos, Eduarda, Guilherme, João Vítor, Amanda Vitória e Maria Eduarda, que sempre estiveram ao nosso lado nos apoiando com palavras de conforto e motivação.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus, por nos conceder a força e saúde para transpor mais essa missão.

Aos nossos queridos colegas, que nos ajudaram a desenvolver diversas atividades acadêmicas.

A todos os professores, em especial à nossa professora orientadora Lauren Pohlmann, que sempre nos acolheram, com muita cumplicidade e respeito, sendo incansáveis na exposição e transmissão do conhecimento.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMR	Resistência a Antimicrobianos
DECS	Descritores em Ciências da Saúde
DRC	Doença Renal Crônica
HC	Hospital de Clinicas
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina
NSV	Níveis Séricos de Vancomicina
OMS	Organização Mundial da Saúde
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
UFG	Universidade Federal de Goiás
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
Vd	Volume de distribuição
VSE	<i>Enterococos</i> Sensíveis à Vancomicina
VRE	<i>Enterococos</i> Resistentes à Vancomicina

SUMÁRIO

ARTIGO DE REVISÃO	7
RESUMO.....	8
1 INTRODUÇÃO	9
2 MATERIAIS E MÉTODOS	10
3 REVISÃO DE LITERATURA	11
3.1 INFORMAÇÕES GERAIS SOBRE INFECÇÃO HOSPITALAR.....	11
3.2 RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS.....	11
3.3 BACTÉRIAS RESISTENTES	12
3.4 CHOQUE SÉPTICO.....	14
3.5 VANCOMICINA.....	14
3.6 FARMACOCINÉTICA.....	17
3.7 NÍVEIS SÉRICOS E VANCOCINEMIA.....	18
4 CONCLUSÃO	25
REFERÊNCIAS.....	26

**UTILIZAÇÃO DA VANCOMICINA EM PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADE
DE TERAPIA INTENSIVA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

*USE OF VANCOMICIN IN PATIENTS ADMITTED TO AN INTENSIVE CARE UNIT:
A REVIEW OF THE LITERATURE*

JUANIZE MICHELIN RAMOS¹

LÉA A. B. RECH DE NARDI²

PROFA. MA. LAUREN POHLMANN³

¹ Acadêmica de Farmácia

UNIRITTER, Avenida Nonoai, 1245 - Nonoai – Porto Alegre/RS

(51) 98224-7074 / nizemichelimramos@gmail.com.br

² Acadêmica de Farmácia

UNIRITTER, Dr Timóteo, 600 - Moinhos de Vento – Porto Alegre/RS

(51) 99917-0477 / learech.biofarm@gmail.com.br

³ Professora Orientadora

UNIRITTER, Rua Orfanotrópio, 555 - Alto Teresópolis - Porto Alegre/RS

(51) 98116-9635 / lauren.pohlmann@animaeducacao.com.br

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão da literatura acerca da utilização da vancomicina em pacientes internados em unidade de terapia intensiva. No presente artigo foi feita uma análise da utilização da vancomicina, os desafios encontrados devido a sua janela terapêutica, nefrotoxicidade, resistência bacteriana e a utilização da dosagem de níveis séricos como ferramenta no controle de possíveis intercorrências. Os estudos também apontaram a importância do profissional farmacêutico atuando a frente das farmácias clínicas e hospitalares, tanto no tocante a legislação pertinente, quanto na solicitação, acompanhamento e análise de exames laboratoriais para o rastreamento da eficácia da farmacoterapia e suas interações medicamentosas, com o objetivo de primar pelo uso racional de medicamentos e a segurança do paciente.

Palavras-chave: Infecções Bacterianas, Antimicrobianos, Resistência a vancomicina, Infecção hospitalar, Choque séptico, UTIs, resistência aos antibióticos, Gram positivos (*Staphylococcus aureus*), monitoramento de níveis séricos, vancocinemia, nefrotoxicidade.

ABSTRACT

The research aimed to make a review of the literature about use of vancomycin in patients admitted to an intensive care unit. In this article we will do an analysis of the use of vancomycin and the challenges found due to their therapeutic window, nephrotoxicity, bacterial resistance, and the use of measuring serum levels as a tool to control possible complications. The studies made show the significance of professional qualification of pharmacists working in clinical and hospital pharmacies, both in terms of permanent legislation and in the request, monitoring and analysis of laboratory tests to track the effectiveness of pharmacotherapy and its drug interactions with the aim of striving for the rational use of medicines and patient safety.

Keywords: Bacterial Infections, Antimicrobials, Vancomycin Resistance, Nosocomial Infection, Septic Shock, ICUs, Antibiotic Resistance, Gram Positive (*Staphylococcus aureus*), Serum Level Monitoring, Vancocinemia, Nephrotoxicity.

1 INTRODUÇÃO

As infecções bacterianas hospitalares, especialmente em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), são preocupantes devido à alta taxa de mortalidade. Essas infecções envolvem bactérias resistentes a antibióticos, o que torna o tratamento desafiador. A Organização Mundial da Saúde (OMS) manifesta preocupação com o crescente aumento da resistência microbiana aos antibióticos no mundo (OMS, 2017).

A resistência aos antibióticos é um problema global que limita as opções de tratamento para pacientes hospitalizados. A dose de antibióticos deve ser administrada avaliando os dados farmacocinéticos para pacientes com infecções resistentes.

Em pacientes internados com choque séptico, as infecções por Gram positivos, incluindo *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), são comuns. Essa bactéria representa um desafio de saúde pública devido à sua virulência e capacidade de desenvolver resistência antimicrobiana (LISSARRAGUE *et al.*, 2020). A vancomicina é um antibiótico fundamental nesse contexto.

A vancomicina é um glicopeptídeo bactericida que inibe a síntese da parede celular de bactérias Gram positivas, sendo importante no tratamento de infecções por MRSA. As cepas de MRSA também desenvolvem tolerância à vancomicina, cujas infecções são ainda mais difíceis de tratar, principalmente quando são invasivas e presentes em pacientes imunocomprometidos (TERRA; SILVA, 2017).

No entanto, ultimamente, houve um aumento nas taxas de falha terapêutica da vancomicina, especialmente em pacientes com sepse, insuficiência renal e submetidos à hemodiálise.

A escolha e a dosagem adequada de antimicrobianos são desafios críticos no tratamento de pacientes graves, pois esses pacientes regularmente apresentam alterações na farmacocinética das drogas.

Além da eficácia, a segurança é uma preocupação, com a nefrotoxicidade sendo um dos principais efeitos colaterais da vancomicina. Vários fatores, incluindo idade, função renal, administração concomitante com outras drogas nefrotóxicas e duração do tratamento, aumentam o risco de nefrotoxicidade.

Portanto, a monitorização dos níveis séricos de vancomicina faz-se necessária para garantir a eficácia e evitar a toxicidade em pacientes de alto risco e garantir seu

uso seguro para minimizar o risco de dano renal e garantir o sucesso do tratamento em pacientes críticos.

Para este controle, dá-se o nome de vancocinemia. As etapas para o monitoramento e controle do medicamento na corrente sanguínea devem ser acompanhadas por farmacêuticos, através de análises dos valores obtidos e identificação dos riscos de falha terapêutica.

Esse trabalho teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre a utilização da vancomicina em pacientes internados em UTI, com ênfase em infecções bacterianas, resistência aos antibióticos, resistência a vancomicina, infecção hospitalar, choque séptico, utilizando um Protocolo de monitoramento dos níveis séricos de vancomicina desenvolvido pelo Hospital Sírio Libanês e nefrotoxicidade.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão da literatura, onde foram utilizadas as bases de dados: artigos científicos, com os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DECS), bem como suas versões em inglês: Infecções Bacterianas (*Bacterial Infections*), Antimicrobianos (*Antimicrobial*), Resistência a vancomicina (*Vancomycin Resistance*), Infecção hospitalar (*Hospital Infection Control Program*), Choque séptico (*Shock Septic*), Gram positivos (*Gram positive*), *Staphylococcus aureus*, níveis séricos (*serum levels*), vancocinemia e nefrotoxicidade (*nephrotoxicity*).

Os critérios de inclusão utilizados para a seleção da amostra foram: artigos publicados na íntegra, em português e inglês, com origem brasileira ou estrangeira com parceria brasileira; todos os tipos de artigo, independentemente do método de pesquisa utilizado, e abranger um período de 10 anos (2003 até 2023), em pacientes adultos, internados em UTI.

Como critérios de exclusão foram considerados: artigos em duplicidade, acesso restrito ao resumo, publicações sem aderência ao objetivo da pesquisa e aqueles que não atenderam aos critérios de inclusão. Após busca bibliográfica com aplicação dos filtros, critérios de inclusão e exclusão, realizou-se a leitura criteriosa do título e resumo, no intuito de verificar a consonância com o objeto de estudo.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 INFORMAÇÕES GERAIS SOBRE INFECÇÃO HOSPITALAR

Infecções causadas por bactérias gram-positivas são frequentes tanto na comunidade quanto em pacientes hospitalizados (WILLEMS *et al.*, 2011). *S. aureus*, principal representante dos microrganismos gram-positivos, é componente da microbiota normal e está presente na pele e nas narinas de aproximadamente um terço da população (PEACOCK; DE SILVA; LOWY, 2001; NULENS *et al.*, 2005; GORWITZ *et al.*, 2008). *E. faecalis* e *E. faecium* também fazem parte da microbiota do trato gastrointestinal humano (BOOIJINK *et al.*, 2010) e, assim como *S. aureus*, são típicos patógenos oportunistas que causam diversas infecções (WILLEMS *et al.*, 2011).

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

Além da escolha correta do antimicrobiano, outro receio no paciente crítico é a administração da dose adequada do mesmo, tendo em vista que, em pacientes doentes, há alterações farmacocinéticas que envolvem os processos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação dos fármacos.

3.2 RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS

A resistência a antibióticos é um problema considerado global e com alta gravidade, uma vez que há o comprometimento da efetividade deste fármaco no tratamento de infecções comuns. As bactérias sofrem mutações genéticas e, com isso, acabam se protegendo dos efeitos antimicrobianos, há multiplicação das bactérias e o impedimento da cura de determinadas doenças, tornando-se mais resistentes aos medicamentos mais utilizados, principalmente na área hospitalar.

A OMS refere-se à Resistência a Antimicrobianos (AMR) como a capacidade de bactérias, vírus, parasitas e fungos, a alterarem-se quando expostos a agentes antimicrobianos e de serem assim resistentes, deixando a medicação ineficaz. Isso pode ocorrer de forma natural entre o microrganismo no meio ambiente ou até mesmo

o uso indiscriminado de medicações pela população quando se automedica, a falta de informação; o uso em excesso de medicações dessa classe na agropecuária também pode ser um grande problema e culminar em resistência.

Outro fator também importante é o descarte inadequado de medicações no meio ambiente, causando, assim, a poluição por resíduos de medicações. Segundo destacaram Rossi e Andreazzi (2005), uma vez destruídas algumas cepas bacterianas, outras mais fortes virão e também melhores geneticamente; sendo assim, essa realidade hoje é um grande desafio na saúde pública, principalmente pelo uso exacerbado de antimicrobianos, favorecendo assim o surgimento de novas cepas, cada vez mais fortes.

3.3 BACTÉRIAS RESISTENTES

As bactérias são parte integral e inseparável da vida na terra. Elas são encontradas em todos os lugares, revestem a pele, as mucosas e cobrem o trato intestinal humano e dos animais. Muitas bactérias são inofensivas. Algumas são benéficas para seu hospedeiro e proveem nutrientes ou proteção contra patógenos e doenças.

Porque as bactérias têm um curto tempo de geração, elas podem responder rapidamente às mudanças do ambiente. Assim, quando os antibióticos são introduzidos no ambiente, as bactérias respondem tornando-se resistentes àquelas drogas.

A resistência aos antibióticos se desenvolve como uma natural consequência da habilidade da população bacteriana de se adaptar. O uso indiscriminado de antibióticos aumenta a pressão. Aquela oportunidade facilita a aquisição de mecanismos de resistência.

A resistência aos antibióticos é inevitável e irreversível, sendo uma consequência natural da adaptação da célula bacteriana a exposição aos antibióticos. O uso intenso de antibióticos na medicina, na produção de alimentos para animais e na agricultura, tem causado um aumento na resistência àquelas drogas em todo o mundo.

Com o aumento da incidência de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA), a vancomicina tem sido muito prescrita e administrada na clínica como tratamento.

Inicialmente restrita a hospitais, hoje mais de 60% das infecções de UTI e de *Staphylococcus aureus* adquiridas na população são MRSA, e foram responsáveis por mais de 12.000 mortes nos Estados Unidos apenas em 2011 (RELLO *et al.*, 2016; JEFFRES, 2017; JOVETIC *et al.*, 2010).

No Brasil, em análise de 846 culturas, por 12 meses submetidas a antibiograma, o *S. epidermidis* apresentou sensibilidade de 100% à vancomicina, resistente em 83,3% dos casos em que se utilizou oxacilina e 96% dos casos em que se utilizou penicilina G. Já o *S. aureus* foi sensível em 100% dos casos à vancomicina, 81% à piperacilina em associação a tazobactam, 60% à ampicacina e 51% à ciprofloxacina, e foi resistente em 75% dos resultados à oxacilina e 98,5% à penicilina G. (DAMASCENO *et al.*, 2008).

Em revisão cronológica, constata-se que, em 1998, se deu o primeiro relato de infecção por *E. faecium* resistente à vancomicina no Brasil e, em 2003, em pesquisa, foi relatada a presença de vanA em todas as amostras estudadas (CAIAFFA FILHO *et al.*, 2003). Em 2011, em Uberaba-MG, foi mostrado aumento na incidência de resistentes à ampicilina e vancomicina para *E. faecium* (CONCEIÇÃO *et al.*, 2011). No ano seguinte, ocorreu o primeiro relato de caso de VRE identificado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC/UFG) (SOUZA *et al.*, 2012). 97% das amostras apresentaram redução da sensibilidade à vancomicina, sendo classificadas como VRE em estudo realizado por Coelho (2013).

De agosto de 2007 a dezembro de 2011, foram coletados 1029 *swabs* retais no HC/UFG em Goiânia, em 1012 pacientes para investigar colonização por *Enterococos*. Os *Enterococos* foram isolados em 25% dos *swabs* realizados dos quais 55,4% eram VRE (a maioria *E. faecium*) e o restante eram *Enterococos* Sensíveis à vancomicina (VSE) (SOUZA, 2013). Tem-se que, em testes de suscetibilidade para vancomicina, empregado para o patógeno *Staphylococcus epidermidis*, todas as amostras foram sensíveis, independente do teste, que no estudo foi por disco difusão e por concentração inibitória mínima, visto que o teste por disco difusão é suspeito de deixar de revelar uma resistência sutil que possa haver (THEISEN, 2010).

Em estudo de sensibilidade a antibióticos, com utilização de antibiograma, em hospital terciário de Porto Alegre-RS, tem-se que *S. pneumoniae* apresentam sensibilidade de 100% à vancomicina, quando em doença pneumocócica invasiva em pacientes internados, o que confere com outros dados publicados (DULLIUS, 2017). Em alguns estudos, percebeu-se um aumento da resistência à vancomicina por

Enterococcus no Brasil, devido à possibilidade de transferência do gene resistente a outras bactérias previamente sensíveis.

3.4 CHOQUE SÉPTICO

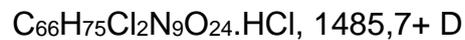
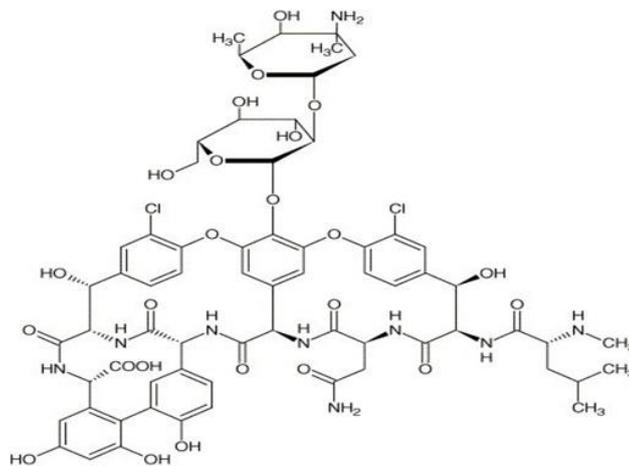
O choque séptico é causa importante de morbimortalidade UTI, sendo a utilização de antimicrobianos a farmacoterapia mais utilizada e precocemente é fundamental para o tratamento do paciente séptico. O grau de disfunção orgânica, problemas médicos pré-existentes e anormalidades fisiológicas, correlacionando esses fatores com a alteração farmacocinética da antibioticoterapia, acarreta prognósticos importantes (CUNHA, 1995). Quanto maior a gravidade das doenças menor poderá ser a chance de perfusão de órgãos, ocasionando, muitas vezes, a falência do tratamento ou toxicidade relacionada à exposição. Os antimicrobianos mais comuns utilizados na unidade de terapia intensiva são classificados pelos princípios farmacodinâmicos de dependentes do tempo, dependentes da concentração e dependentes da concentração com a dependência do tempo (OWEN; GIBSON; BUCKMAN, 2018).

3.5 VANCOMICINA

A vancomicina é um antimicrobiano eficaz em infecções graves causadas por bactérias gram-positivas. Alguns microrganismos gram-positivos, como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*, são considerados patógenos oportunistas em pacientes que estão em hospitais e, geralmente, apresentam resistência a diversos antimicrobianos, situação que acaba dificultando a terapia (WILLEMS *et al.*, 2011).

A vancomicina é um glicopeptídeo tricíclico, produzido pelo *Streptococcus orientalis*, um actineomiceto. Tem peso molecular de 1485,7 D, altamente solúvel em água, pouco solúvel em álcool e praticamente insolúvel em éter e clorofórmio. Em solução a 5% tem pH que varia entre 2,5 e 4,5. A estrutura química é ilustrada na Figura 1 (MARTINDALE, 1999).

Figura 1 - Estrutura química da vancomicina



Fonte: Martindale (1999)

O cloridrato de vancomicina é indicado para o tratamento de infecções graves causadas por cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (resistentes a betalactâmicos), mas suscetíveis à vancomicina.

Cloridrato de vancomicina é indicada também para o tratamento de infecções causadas por outros microrganismos gram-positivos suscetíveis à vancomicina em pacientes alérgicos à penicilina; pacientes que não podem receber ou não responderam a outras drogas, incluindo penicilinas ou cefalosporinas, e para o tratamento de infecções graves causadas por microrganismos suscetíveis à vancomicina e resistentes a outros antimicrobianos.

Sua efetividade tem sido demonstrada no tratamento de septicemia, infecções ósseas, infecções do trato respiratório inferior e infecções na pele e estruturas da pele. Quando as infecções estafilocócicas são localizadas e purulentas, os antibióticos são usados como auxiliares às medidas cirúrgicas apropriadas.

A vancomicina é eficaz no tratamento de endocardite estafilocócica. Sua efetividade também tem sido demonstrada isolada ou combinada com um aminoglicosídeo no tratamento de endocardite causada por *streptococos* do grupo viridans ou *Streptococcus bovis*. Para endocardite causada por *enterococos* (*Enterococcus faecalis*), a vancomicina é eficaz somente em combinação com um aminoglicosídeo. A vancomicina é eficaz para o tratamento da endocardite por difterioide.

Como profilaxia contra endocardite bacteriana em pacientes alérgicos à penicilina, que têm doença cardíaca congênita, doença reumática ou outra doença valvular adquirida, quando são submetidos a procedimentos cirúrgicos do trato gastrointestinal ou geniturinário, a vancomicina é o agente antibacteriano de primeira escolha, associada ou não à gentamicina.

Atualmente, a vancomicina é reservada para o tratamento de infecções *estafilocócicas* sistêmicas em pacientes alérgicos aos β -*lactâmicos*, infecções por *estafilococos* resistentes à oxacilina, *enterococos* e *pneumococos* resistentes à penicilina, além de representar uma alternativa para o tratamento da enterocolite por *Clostridium difficile* (TAVARES, 1996).

A vancomicina é indicada como tratamento inicial quando se suspeita de *estafilococo* resistente à meticilina; porém, tão logo os dados de suscetibilidade estejam disponíveis, o tratamento deve ser ajustado de acordo.

A vancomicina não é absorvida pelo trato digestivo e, na maioria das vezes, a via de acesso é intravenosa, podendo também ser ministrada por via oral no tratamento das infecções intestinais por *Clostridium difficile* (SHAFRAM, 2004).

Uma única dose intravenosa de 1g de vancomicina produz concentrações plasmáticas de 15 a 30mg/L, uma hora após infusão de 1 a 2 horas (MATZKE; ZHANEL; GUAY, 1986), e após atingir estado de equilíbrio, atinge concentração média de 15mg/L nos pacientes com função renal normal (MOELLERING; KROGSTAD; GREENBLATT, 1981). O regime de dose ideal para a vancomicina é aquele que resulta em uma concentração plasmática com pico entre 40 e 50mg/L e concentrações de vale entre 5 e 15mg/L, recomendando-se que seja mantida uma concentração acima de 5mg/L (vale), para assegurar a sua eficácia e o valor máximo deve permanecer abaixo de 50mg/L (pico), para evitar a ototoxicidade (AMBROSE; WINTER, 2004).

Considerando que a vancomicina tem ação bactericida tempo dependente, é desejável que a concentração sérica esteja quatro vezes acima do CIM. Quando a concentração cai abaixo do valor ideal (4 vezes o MIC), a atividade bactericida é perdida. Portanto, se o CIM de uma cepa sensível é 4mg/L, a concentração sérica mais adequada seria equivalente ou acima de 16mg/L (WEINBREN, 1999).

Na dose terapêutica usual para a vancomicina o paciente atinge níveis terapêuticos do antimicrobiano entre 4-8mg/L no líquido pericárdico, pleural, sinovial, ascítico, bem como no fígado, pulmão, coração, interior de abscessos, nos ossos.

Nessas doses são atingidas, ainda, concentrações elevadas na urina (100 a 300mg/L), mas baixas na bile. No líquido sem inflamação das meninges não são atingidas as concentrações adequadas, entretanto nas meningites registraram-se níveis entre 1 e 7 mg/L. Cerca de 20% da vancomicina circulante no sangue materno são transferidos para o feto e líquido amniótico (TAVARES, 1996).

A taxa de ligação do fármaco à proteína considerada baixa é de 30 a 50%. Por não ser metabolizada, cerca de 90% da dose administrada é eliminada, sob forma inalterada através dos rins, por filtração glomerular em 24 horas (MENDELL; PETRI, 1996; TAVARES, 1996).

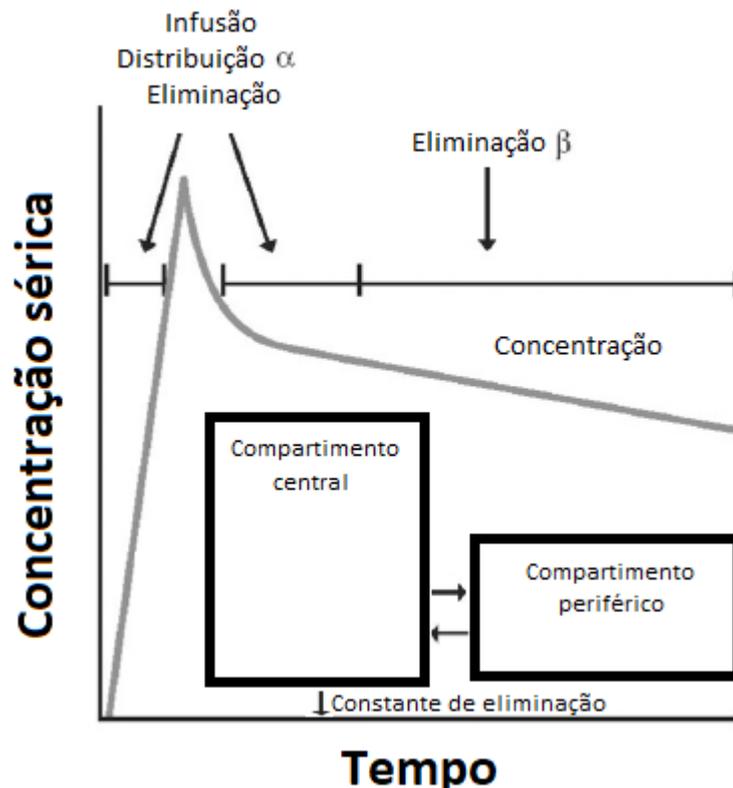
O ajuste de dose faz-se necessário quando o paciente apresenta insuficiência renal aguda; reportou-se anteriormente que a hemodiálise não retira quantidade apreciável do fármaco enquanto na diálise peritoneal a concentração sérica da vancomicina é reduzida de 30 a 40% (MENDELL; PETRI, 1996).

Os pacientes com função renal normal e sem alteração de compartimentos fluidos, apresentam meia-vida de eliminação de 6 horas, depuração plasmática de 1,7ml/min/kg e volume de distribuição de 0,4L/kg. Entretanto, os parâmetros meia-vida e depuração se encontram alterados na insuficiência renal aguda (MENDELL; PETRI, 1996).

3.6 FARMACOCINÉTICA

A farmacocinética é descrita pelo modelo de dois compartimentos com tempo de meia-vida de eliminação bifásica. A distribuição da droga ocorre rapidamente em indivíduos saudáveis, com volume de distribuição (Vd) de 0,4 a 1 L/kg. Pacientes críticos apresentam Vd alterado, podendo chegar a duas ou três vezes o valor habitual. Sua ligação com proteínas varia de 10 a 50% e é dependente da concentração total de proteínas séricas. A droga não é metabolizada e sua excreção é 80-90% renal, com tempo de meia-vida de eliminação altamente dependente da função renal. Em indivíduos com depuração de creatinina normal, a vancomicina tem uma fase de distribuição de 30 minutos a 1 hora e uma eliminação com meia-vida de 6 a 12 horas.

Figura 2 - Representação esquemática do modelo farmacocinético de 2 compartimentos.



Fonte: Adaptado de Rybak (2009).

3.7 NÍVEIS SÉRICOS E VANCOCINEMIA

Existem situações em que é fundamental a obtenção dos níveis séricos de vancomicina e seus ajustes posológicos de doses administradas. A vancomicina apresenta uma margem terapêutica pequena, sendo assim o risco de toxicidade se eleva, enfatizando a importância de monitoramento dos níveis do fármaco no sangue. A eliminação da vancomicina ocorre através de filtração glomerular, conseqüentemente, aumentando o risco de nefrotoxicidade e alterações nos rins.

Para assegurar a máxima eficácia do fármaco, recomenda-se a administração de dose de ataque levando em consideração o peso e clearance de creatinina do paciente e de dose de manutenção que mantenha os níveis de vale sérico entre 15 e 20mg/L. O monitoramento dos níveis séricos de vancomicina (NSV) faz-se necessário

para a segurança e eficácia terapêutica para diminuir a incidência de efeitos colaterais relacionadas à superdosagem.

Farmacêuticos clínicos em conjunto com a comissão de controle de infecção hospitalar do Hospital Sírio Libanês observaram a necessidade de desenvolver um protocolo de uso de vancomicina. Foram acompanhados 44 pacientes e observou-se que 61% das doses de ataque não estavam ajustadas pelo peso, 55% das vezes a primeira coleta aconteceu antes de atingido o estado de equilíbrio, em 65% dos pacientes críticos as coletas ocorreram fora do vale (considerado até 1h antes da próxima dose) e 75% dos pacientes estavam com concentração sérica abaixo do esperado.

O Protocolo de Monitoramento de vancocinemia, considerando o perfil de pacientes, tem como alvo terapêutico níveis séricos entre 15 a 20mg/L e como proposta a orientação de condutas para obter tais níveis séricos, instruções sobre a coleta de amostras de sangue, como realizar a diluição da vancomicina, definir os horários padronizados de administração e frequência de coletas para monitoramento e ajuste de doses.

A vancocinemia é utilizada para promover uma farmacoterapia individualizada e que poderá melhorar o monitoramento das doses de vancomicina, com o objetivo de reduzir os efeitos adversos provenientes de uma dose elevada, como também uma redução das chances de falha terapêutica proveniente de doses subterapêuticas da droga (KHOEI *et al.*, 2019).

O sangue para a dosagem do nível sérico de vancomicina deverá ser coletado pela enfermeira ou técnico de enfermagem responsável pela administração do medicamento imediatamente antes da instalação da próxima dose. Todas as coletas de sangue devem ser realizadas no vale, ou seja, imediatamente antes da próxima dose. Caso o paciente tenha outros exames de rotina solicitados no mesmo dia, deixar a coleta da rotina para ser feita, preferencialmente, neste momento, para se evitarem múltiplas punções.

Além do monitoramento do nível sérico, o paciente em uso de vancomicina deve ser monitorado em relação à função renal, considerando a creatinina sérica da admissão ou prévia ao início da terapia como referência para avaliação da toxicidade renal.

A TFG (taxa de filtração glomerular) é a medida de uma substância filtrada pelos glomérulos. Esta não sofre reabsorção ou secreção tubular. É considerada uma

medida padrão da avaliação da função renal, sendo considerada um indicador relevante para a detecção de DRC (doença renal crônica). A creatinina sérica é um marcador de diagnóstico muito comum para a estimativa da taxa de filtração glomerular em ambiente hospitalar.

Não se deve ultrapassar 2g por dose e 6g por dia de vancomicina. Caso seja necessário ultrapassar essas doses, deve-se considerar alternativas terapêuticas como teicoplanina, daptomicina ou linezolida. Sugere-se anti-histamínico (p.ex., difenidramina 25mg IV) antes da administração de doses $\geq 1,5g$ para a prevenção de reações adversas ao medicamento.

Frequência de monitoramento:

- Pacientes com indicação para monitoramento semanal do nível sérico: em uso de vancomicina até 2g por dia
- Hemodinamicamente estáveis
- Ausência de condições clínicas relevantes (Tabela 1)
- Pacientes com indicação para monitoramento a cada 48 horas
- Pacientes com condições clínicas relevantes (Tabela 1)
- Em uso simultâneo de outros fármacos nefrotóxicos (Tabela 2)
- Insuficiência renal (Tabela 3)

Recomendações para prescrição:

1. Avaliar condições clínicas relevantes (Tabela 1)
2. Prescrever dose de ataque por peso (Tabela 4)
3. Prescrever dose de manutenção conforme o peso e função renal (Tabela 5)
4. Programar a 1ª coleta de sangue (NSV), para ajuste de dose, antes da 4ª dose de vancomicina
5. Programar coleta de monitoramento em 24h, caso julgue necessário
6. Ajustar a dose de acordo com o resultado do nível sérico (Tabelas 6 e 7)
7. Programar a próxima coleta para 48h ou quarta dose após alteração

Se em uso de vancomicina até 2g/dia, hemodinamicamente estáveis e ausência de condições clínicas relevantes, pode ser monitorado semanalmente (Tabela 8)

Recomendações para administração:

1. Preparar e infundir o medicamento conforme recomendações (Tabela 9)
2. Programar as próximas administrações (aprazamento) e coleta de amostra de sangue para NSV (Tabela 10)
3. Coletar o sangue (NSV) no vale (até uma hora antes da próxima dose)
4. Avaliar o resultado
5. Sugerir o ajuste de dose
6. Registrar no formulário de monitoramento

Recomendações para o monitoramento:

1. Diariamente: função renal - creatinina basal e diário durante o uso de vancomicina, calculando estimativa de clearance utilizando a equação de Cockcroft-Gault modificada:

$$\text{Homens: CrCl} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso}}{\text{Cr sérica} \times 72}$$

$$\text{Mulheres: CrCl} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso} \times 0,85}{\text{Cr sérica} \times 72}$$

2. Diariamente: NSV para monitoramento de toxicidade, se necessário
3. Dias alternados: NSV antes da quarta dose alterada
4. Data e horário da primeira coleta antes da quarta dose, data e horário das demais coletas no vale e ajustes de dose (Tabela 4)

Critérios de inclusão

Pacientes em uso de vancomicina, acima de 18 anos, de ambos os sexos

Tempo estimado de tratamento superior a 05 dias

Critérios de exclusão

Pacientes com menos de 18 anos.

Tempo estimado de tratamento inferior a 05 dias ou casos de profilaxia cirúrgica

Tabela 1 - Aspectos Relevantes

1. Em uso de dose maior que 2g/dia
2. Hemodinamicamente instáveis
3. Acima de 60 anos
4. Queimados
5. Oncológico
6. Obesos (IMC > 30)
7. Diabéticos maiores de 50 anos
8. Infecções graves: <ul style="list-style-type: none"> • Meningite • Osteomielite aguda • Endocardite • Sepses grave • Pneumonia • Neutropenia • Possível ou provável bacteremia por MRSA

Fonte: Hospital Sírio Libanês (2019–2023).

Tabela 2 - Medicamentos Nefrotóxicos

1. Aciclovir	9. Contraste iodado
2. Aminoglicosídeos	10. Derivados da platina
3. Anfotericina B	11. Foscarnet
4. Anti-inflamatório não hormonal	12. Ganciclovir
5. Bloqueador do receptor de angiotensina II	13. Inibidor da enzima de conversão de angiotensina;
6. Ciclosporina	14. Polimixinas
7. Cefalosporinas de 1ª geração	15. Sulfametaxol-trimetropina
8. Cidofovir	16. Tacrolimus

Fonte: Hospital Sírio Libanês (2019–2023).

Tabela 3 - Definição e Classificação da IRA

Estágios	Creatinina sérica	Diurese
Estágio 1	Aumento de 0,3mg/dL ou aumento de 150-200% do valor basal (1,5 a 2 vezes)	< 0,5ml/kg/h por 6 horas
Estágio 2	Aumento > 200-300% do valor basal (> 2-3	< 0,5ml/kg/h por > 12 horas
Estágio 3	Aumento > 300% do valor basal (> 3 vezes ou Cr sérica \geq 4,0mg/dl com aumento agudo de pelo menos 0,5mg/dL)	< 0,3ml/kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas
Somente um dos critérios (creatinina ou diurese) pode ser utilizado para definição do estágio. Pacientes que necessitem de diálise são considerados estágio 3, independente do estágio em que se encontravam no início da terapia dialítica.		

Fonte: Hospital Sírio Libanês (2019–2023).

Tabela 4 - Dose de ataque de vancomicina

Clearance (mL/min)	Faixa de peso						
	40-49kg	50-59kg	60-69kg	70-79kg	80-89kg	90-99kg	≥ 100kg
Qualquer valor	1250mg	1500mg	1750mg	2000mg	2000mg	2000mg	2000mg
Diálise	750mg	1000mg	1000mg	1250mg	1500mg	1500mg	1750mg
Dose de ataque: 25 a 30mg/kg/dose, EV, considerando o peso atual. Para pacientes em diálise: 15 a 20mg/Kg							

Fonte: Hospital Sírio Libanês (2019–2023).

Tabela 5 - Dose de manutenção de vancomicina

Clearance (mL/min)	Faixa de peso					
	50-59kg	60-69kg	70-79kg	80-89kg	90-99kg	≥ 100kg
≥ 100	1000mg a cada 12h	1250mg a cada 12h	1250mg a cada 12h	1500mg a cada 12h	1500mg a cada 12h	1750mg a cada 12h
90 a 99	1000mg a cada 12h	1000mg a cada 12h	1250mg a cada 12h	1500mg a cada 12h	1500mg a cada 12h	1500mg a cada 12h
80 a 89	750mg a cada 12h	1000mg a cada 12h	1250mg a cada 12h	1250mg a cada 12h	1500mg a cada 12h	1500mg a cada 12h
70 a 79	750mg a cada 12h	1000mg a cada 12h	1000mg a cada 12h	1250mg a cada 12h	1250mg a cada 12h	1500mg a cada 12h
60 a 69	750mg a cada 12h	750mg a cada 12h	1000mg a cada 12h	1000mg a cada 12h	1250mg a cada 12h	1250mg a cada 12h
50 a 59	500mg a cada 12h	750mg a cada 12h	750mg a cada 12h	1000mg a cada 12h	1000mg a cada 24h	1000mg a cada 24h
40 a 49	500mg a cada 12h	500mg a cada 12h	750mg a cada 12h	1000mg a cada 24h	1000mg a cada 24h	1000mg a cada 24h
30 a 39	750mg a cada 12h	750mg a cada 12h	1000mg a cada 24h	1250mg a cada 24h	1250mg a cada 24h	1250mg a cada 12h
20 a 29	500mg a cada 12h	750mg a cada 12h	750mg a cada 12h	1000mg a cada 12h	1000mg a cada 24h	1000mg a cada 24h
10 a 19	750mg a cada 12h	1000mg a cada 24h	1000mg a cada 24h	1250mg a cada 24h	1250mg a cada 24h	1500mg a cada 12h
Hemodiálise intermitente	500 a 1000mg após cada sessão de diálise					
Diálise peritoneal	500 a 1000mg a cada 48 ou 72h					
Diálise contínua	CVVH, CVVHD ou CVVHDF: 1000mg a cada 24h					
Início da manutenção: 12 horas após a dose de ataque, baseada no peso e função renal. Dose de manutenção: 15 a 20mg/kg/dose a cada 12 horas, EV. Pacientes em diálise: 7,5mg a 15mg/Kg Para pacientes com clearance < 49mL/min a cada 24 horas e < 19mL/min após 48h.						
Nas faixas de clearance de 50 a 59mL/min , 40 a 49mL/min e de 20 a 29mL/min foram feitas adequações nas doses e/ou intervalos. Dessa forma, recomenda-se acompanhamento criterioso da função renal com a finalidade de diagnosticar nefrotoxicidade por vancomicina.						
CVVH: Continuous veno-venous hemofiltration CVVHD: Continuous veno-venous hemodialysis CVVHDF: Continuous venovenous hemodiafiltration						

Fonte: Hospital Sírio Libanês (2019–2023).

Tabela 6 – Ajustes de dose baseado no nível sérico

Nível Sérico	Ajuste de dose
Até 9,9mg/L	Aumentar a dose em 50%
De 10mg/L a 14,9mg/L	Aumentar a dose em 25%
De 15mg/L a 20,9mg/L	Manter a dose
De 21mg/L a 24,9mg/L	Reduzir em 25% a dose
De 25mg/L a 30mg/L	Reduzir em 50% a dose
Maior que 31mg/L	Não administrar a próxima dose e ajustar conforme o NSV após 24h
Reintrodução: Quando suspensa devido ao NSV maior que 30 mg/mL, conforme o valor do NSV após 24h da suspensão, a Vancomicina deve ser reintroduzida nas seguintes condições:	
Até 9,9mg/L	Reduzir em 25% da última dose
De 10mg/L a 19,9mg/L	Reduzir em 50% da última dose
De 20mg/L a 24,9mg/L	Reduzir em 75% da última dose
Maior que 25mg/L	Não administrar e coletar NSV após 24h
Considerar a coleta em 24h após redução de dose para avaliação de nível subterapêutico	

Fonte: Hospital Sírio Libanês (2019–2023).

Tabela 7 - Ajustes de dose baseado no nível sérico em pacientes dialíticos

Até 15mg/L	Aumentar em 25% a dose
De 15mg/L a 19,9mg/L	Manter a dose administrada
De 20mg/L a 29,9mg/L	Reduzir em 50% a dose
Maior que 31mg/L	Não administrar e coletar NSV após 24h Se, NSV < 9mg/L reduzir 25% da última dose 10 < NSV < 19mg/L reduzir 50% da última dose 20 < NSV < 24mg/L reduzir 75% da última dose NSV > 25mg/L não administrar e colher novamente após 24 h
Frequência de Coleta	
Dosar o NSV e administrar a vancomicina após a diálise intermitente. Nas diálises contínuas, fracionar a dose a cada 12 horas e dosar o NSV a cada 24 horas.	

Fonte: Hospital Sírio Libanês (2019–2023).

Tabela 8 - Frequência de coleta

Frequência de Coleta	
Aumento da dose	Coleta antes da quarta dose alterada
Redução da dose	
Dose mantida	Dose até 2g/dia + hemodinamicamente estável + ausência de aspectos relevantes = NSV 1x/semana
	Dose > 2g/dia ou presença de aspectos relevantes ou insuficiência renal ou associação de medicamentos nefrotóxicos = NSV 48/48h
Coleta em 24 horas para monitoramento de segurança	

Fonte: Hospital Sírio Libanês (2019–2023).

Tabela 9 - Volume de diluição e tempo de infusão

Dose calculada	Volume recomendado	Volume mínimo (CVC e restrição hídrica)	Tempo de infusão (aproxim. ≤15 mg/min)
500 a 1000mg	250mL	100mL	60 minutos
1250 a 1500mg	250mL	150mL	90 minutos
1750 a 2000mg	350mL	200mL	120 minutos

A concentração final de 5mg/mL e tempo de infusão de aproximadamente 15 mg/minuto reduzem os riscos de ocorrência da síndrome do homem vermelho (rash eritematoso na face, tórax e membros superiores) e outros eventos relacionados à velocidade de infusão como, hipotensão, rubor facial, eritema, urticária e prurido. Em casos de restrição hídrica e administração por CVC, a concentração máxima pode chegar a 10mg/mL.

Para controle do tempo de infusão recomenda-se a utilização de equipamentos de bomba de infusão para reduzir falhas com o processo manual e interferentes relacionados ao acesso do paciente.

Não há evidências de que a infusão contínua traga resultados superiores ao da infusão intermitente.

CVC: cateter venoso central

Fonte: Hospital Sírio Libanês (2019–2023).

Tabela 10 - Aprazamento padronizado

Horários de administração		
a cada 12 horas: 06h 12h 18h 24h		
Primeira Administração	Próximo Aprazamento	a cada 08 horas: 08h 16h 24h ou 06h 14h 22h
00 - 03h	12h	
04 - 09h	18h	
10 - 15h	24h	
16 - 21h	06h	
22 - 23h	12h	

Para evitar falhas na coleta fora do vale, sugerimos a padronização do horário da administração, que deve ocorrer próximo às coletas de rotina, conforme descrito acima. Assim a primeira dose será administrada em caráter de urgência e a segunda dose será ajustada para o horário mais próximo do horário original.

Fonte: Hospital Sírio Libanês (2019–2023).

4 CONCLUSÃO

Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão da literatura acerca da utilização da vancomicina em pacientes internados em unidade de terapia intensiva. Foi feita uma análise da utilização da vancomicina, os desafios encontrados devido a sua janela terapêutica, nefrotoxicidade, resistência bacteriana e a utilização da dosagem de níveis séricos como ferramenta no controle de possíveis intercorrências.

As infecções bacterianas hospitalares, especialmente em UTIs, são preocupantes devido à alta taxa de mortalidade. Essas infecções envolvem bactérias resistentes a antibióticos, o que torna o tratamento desafiador.

A resistência à antibióticos é um problema considerado global e com alta gravidade, uma vez que há o comprometimento da efetividade deste fármaco no tratamento de infecções comuns.

A vancomicina é um antimicrobiano eficaz em infecções graves causadas por bactérias gram-positivas. Alguns microrganismos gram-positivos, como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*, são considerados patógenos oportunistas em pacientes que estão em hospitais e geralmente apresentam resistência a diversos antimicrobianos.

Estudos mostram que as doses usuais de vancomicina podem não atingir os níveis séricos terapêuticos recomendados de vancomicina, ou alcançar níveis elevados, podendo causar nefrotoxicidade, demonstrando ser a MTF uma ferramenta essencial para garantir segurança, qualidade e eficácia na utilização de medicamentos em pacientes críticos em terapia intensiva.

Os pacientes que utilizaram dose de ataque alcançaram o alvo terapêutico mais rapidamente quando comparado com os que receberam dose plena pré ajuste para diálise, além de obterem menos concentrações acima de 25 µg/mL, reduzindo assim a toxicidade.

Pode-se concluir, através desse estudo, que o monitoramento terapêutico de antibióticos é fundamental para a segurança de pacientes e pode trazer, ao mesmo tempo, economia para o setor hospitalar. Os pacientes que apresentaram níveis terapêuticos ideais de vancomicina, segundo diretrizes clínicas, tiveram menos complicações, menor número de eventos adversos e menores índices prognósticos de mortalidade e o monitoramento da vancocinemia é de extrema importância para o sucesso no tratamento de pacientes internados em UTIs.

REFERÊNCIAS

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

AMBROSE PJ, WINTER ME. Vancomycin. In: Winter ME. **Basic clinical pharmacokinetics**. Philadelphia: Lippincott; 2004. p.451-76.

BOOIJINK, C. C.; EL-AIDY, S.; RAJILIC-STOJANOVIC, M.; HEILIG, H. G.; TROOST, F.J.; SMIDT, H.; KLEEREBEZEM, M.; DE VOS, W. M.; ZOETENDAL, E. G. High temporal and inter-individual variation detected in the human ileal microbiota. **Environ Microbiol**, v.12, n. 12, p. 3213-3227, 2010.

CAIAFFA FILHO, H. H. et al. Molecular characterization of van genes found in vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. isolated from Hospital das Clínicas, FMUSP, São Paulo, Brazil. **Braz J Infect Dis**, Salvador, v. 7, n. 3, p. 173-174, jun. 2003.

COELHO, M. R. **Caracterização de cepas hospitalares de enterococcus resistentes à vancomicina (VRE): suscetibilidade a antimicrobianos e fatores de virulência** / Marcela Rodrigues Coelho. 2013.

CONCEICAO, N. et al. Trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of enterococci in a Brazilian tertiary hospital: a 4-year study. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 44, n. 2, p. 177-181, apr. 2011.

CUNHA, B. A. Antibiotic treatment of sepsis. **The Medical clinics of North America**, 79(3), 551-558. 1995.

DAMASCENO, D. D.; TERRA, F.S.; DUTRA, P.O.; LIBÂNIO, S.I.C. Perfil da incidência bacteriana e resistência antimicrobiana em uma instituição hospitalar. **REME - Rev Min Enferm**, 12 (1), 104-9, 2008.

DULLIUS, C. R. **Características Microbiológicas do *Streptococcus Pneumoniae* em Pacientes Internados por Doença Pneumocócica Invasiva em Hospital Terciário**. Dissertação (Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde) -PPGMCS - PUCRS. Porto Alegre, 2017.

GORWITZ, R. J.; KRUSZON-MORAN, D.; MCALLISTER, S. K.; MCQUILLAN, G.; MCDUGAL, L. K.; FOSHEIM, G. E.; JENSEN, B. J.; KILLGORE, G.; TENOVER, F. C.; KUEHNERT, M. J. Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004. **J Infect Dis**, v. 197, n. 9, p. 1226-1234, 2008.

HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS. **Protocolo de Monitoramento dos Níveis Séricos de Vancomicina**. 2019 – 2023.

JEFFRES, M. N. The Whole Price of Vancomycin: Toxicities, Troughs, and Time. **Drugs**, 77(11), 1143–1154. 68. 2017.

JOVETIC, S.; ZHU, Y.; MARCONE, G.L.; MARINELLI, F.; TRAMPER, J. β -Lactam and glycopeptide antibiotics: first and last line of defense? **Trends Biotechnol.** 2010;28:596–604.

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

LISSARRAGUE, S. et al. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* con sensibilidad disminuida heterogénea a vancomicina: reporte de un caso. **ARS MEDICA Revista de Ciências Médicas**, 2020;45(4):20-23.

MARTINDALE, C. Peak shift, prototypicality and aesthetic preference. **Journal of Consciousness Studies**, v. 6, n. 6-7, p. 52-54, 1999.

MATZKE, G.R.; ZHANEL, G.G.; GUAY, D. R.P. Clinical Pharmacokinetics of vancomycin. **Clin Pharmacokinetics**, 1986;11: 257-82

MENDELL, G. L; PETRI, W. A. **Antimicrobial agentes**; Penicilins, cefalosporins, and Other Beta-lactam antibiotics. In: HARDMANN, J. G, LIMBIRD, I. e (Eds). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics. 9 ed., McGRAWHILL, 1996.

MOELLERING, R. C. J. R.; KROGSTAD, D. J.; GREENBLATT, D.J. Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage. **Ann Intern Med**. 1981;94:343-6.

NULENS, E.; GOULD, I.; MACKENZIE, F.; DEPLANO, A.; COOKSON, B.; ALP, E.; BOUZA, E.; VOSS, A. Staphylococcus aureus carriage among participants at the 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 24, p. 145-148, 2005.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **A crescente ameaça da resistência microbiana**. 2012.

OWEN, E. J.; GIBSON, G.A.; BUCKMAN, S. A. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antimicrobials in Critically Ill Patients. **Surg Infect (Larchmt)**. 2018;19(2):155–162.

PEACOCK, S. J.; DE SILVA, I.; LOWY, F. D. What determines nasal carriage of Staphylococcus aureus? **Trends Microbiol**, v. 9, n. 12, p. 605-610, 2001.

RELLO. J.; NIETO, M.; SOLE-VIOLAN, J.; WAN, Y.; GAO, X.; SOLEM, C. T.; et al. Nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus treated with linezolid or vancomycin: a secondary analysis of resource use from a Spanish perspective. **Med Intensiva**. 2016;40(8):474–482.

ROSSI, F.; ANDREAZZI, D.B. **Resistência bacteriana**: interpretando o antibiograma. São Paulo: Atheneu; 2005.

RYBAK, M.; LOMAESTRO, B.; ROTSCHAFER, J. 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. **Am J Health-Syst Pharm**, 66:82-98.2009.

SHAFRAM, S. D. Drogas e Bactérias. In: PAGE C, CURTIS M, SUTTER M, WALKERM, HOFFMAN B. (Eds.). **Farmacologia Integrada**. 2 ed., Mamole, 2004.

SOUZA, M. A. et al. Enterococo resistente à vancomicina em um hospital universitário no Centro-Oeste do Brasil. **Rev Patol Trop**. v. 41, n.2, p.241-246. 2012

SOUZA, M. A. **Emergência e disseminação de Enterococo Resistente à Vancomicina em Hospital Universitário no Centro Oeste do Brasil.** PPGMTSP - UFG. Goiânia, 2013.

TAVARES, W. **Resistência bacteriana.** In: Tavares W, editor. Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 1996. p.43-100.

TERRA, M. R.; SILVA, R. S. Vancomicina - um antimicrobiano de importância nosocomial. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR.**,2017;19(3):76-80.

THEISEN, J. **Suscetibilidade de Staphylococcus epidermidis à Vancomicina, Rifampicina, Azitromicina e Eritromicina.** Dissertação (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) - UFRGS. Porto Alegre, 2010.

WEINBREN, M.J. Pharmacokinetics of antibiotics in burn patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy.** 1999;44: 319-27.

WILLEMS, R. J.; HANAGE, W. P.; BESSEN, D. E.; FEIL, E. J. Population biology of Gram-positive pathogens: high-risk clones for dissemination of antibiotic resistance. **FEMS Microbiol Rev**, v. 35, n. 5, p. 872-900, 2011.