



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO
CURSO DE MEDICINA**

JULIANA GRASIELE DOS SANTOS

**PERFIL CLÍNICO E MICROBIOLÓGICO DE INFECÇÕES TRATADAS COM
VANCOMICINA**

**PASSO FUNDO, RS
2019**

JULIANA GRASIELE DOS SANTOS

**PERFIL CLÍNICO E MICROBIOLÓGICO DE INFECÇÕES TRATADAS COM
VANCOMICINA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina na Universidade Federal da Fronteira Sul

Orientador: Prof. Dr. Júlio Cesar Stobbe

Coorientador: Prof. Me. José Afonso Corrêa da Silva

PASSO FUNDO, RS

2019

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Santos, Juliana Grasielle dos
PERFIL CLÍNICO E MICROBIOLÓGICO DE INFECÇÕES TRATADAS
COM VANCOMICINA / Juliana Grasielle dos Santos. -- 2019.
71 f.:il.

Orientador: Dr Júlio Cesar Stobbe.

Co-orientador: Me José Afonso Corrêa da Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Medicina, Passo Fundo, RS , 2019.

1. Perfil de Saúde. 2. Vancomicina. 3. Resistência a
Medicamentos. I. Stobbe, Júlio Cesar, orient. II. Silva,
José Afonso Corrêa da, co-orient. III. Universidade
Federal da Fronteira Sul. IV. Título.

JULIANA GRASIELE DOS SANTOS

**PERFIL CLÍNICO E MICROBIOLÓGICO DE INFECÇÕES TRATADAS COM
VANCOMICINA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, como requisito para obtenção do título de Médico em Medicina na Universidade Federal da Fronteira Sul

Orientador: Prof. Dr. Júlio Cesar Stobbe

Coorientador: Prof. Me. José Afonso Corrêa da Silva

Este trabalho de conclusão de curso foi defendido e aprovado pela banca em:

____/____/____

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Júlio Cesar Stobbe

Prof. Dr. Jossimara Polettini

Prof. Me. Felipe Antonio Girardi

DEDICATÓRIA

“À toda minha família e a todos os amigos que me apoiaram durante todo o processo que foi mais esta etapa.”

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus orientadores Júlio e José por todo o tempo dedicado em me ajudar e todo carinho e amizade com que me trataram.

A todos que me incentivaram, aos meus familiares e amigos.

Aos professores do componente curricular, Ivana e Gustavo.

Aos funcionários do setor da farmácia clínica onde foi desenvolvida a pesquisa.

RESUMO

Este volume trata-se de um Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) de Graduação, desenvolvido como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina pela Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus Passo Fundo, pela acadêmica Juliana Grasielle dos Santos sob orientação do Prof. Dr Julio Cesar Stobbe e coorientação do Me. José Afonso Corrêa da Silva. O trabalho está de acordo com as normas do Manual de Trabalhos Acadêmicos da UFFS e com o Regulamento do TCC e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFFS. Este volume é composto por três capítulos. O primeiro é o projeto de pesquisa desenvolvido na disciplina de Pesquisa em Saúde, durante o primeiro semestre de 2018. O segundo refere-se ao relatório de pesquisa sobre o andamento e coleta de dados do projeto mencionado, desenvolvido na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso I, durante o segundo semestre de 2018. O terceiro engloba o artigo científico elaborado a partir dos resultados do projeto em questão, desenvolvido na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II, no primeiro semestre de 2019. O presente estudo, de caráter quantitativo, observacional, transversal, descritivo, tem como objetivo avaliar e traçar o perfil clínico e epidemiológico de pacientes tratados com vancomicina, incluindo dados acerca do sítios de infecção onde foi empregada, perfis de resistência, entre outras variáveis, utilizada em hospital filantrópico de grande porte ligado ao ensino e à pesquisa, pertencente à rede de hospitais da Sentinelas – HSVP, Hospital São vicente de Paulo, Passo Fundo - RS.

Palavras-chave: Perfil de Saúde. Vancomicina. Resistência a Medicamentos.

ABSTRACT

This volume is a Final Term Paper (FTM), developed as a partial requirement to obtain a Bachelor's Degree in Medicine from the Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Passo Fundo Campus, by the academic Juliana Grasielle dos Santos under guidance from Prof. Dr Julio Cesar Stobbe and Me. José Afonso Corrêa da Silva. This work is in accordance with the norms of the Manual of Academic Works of the UFFS and with the Regulation of the FTM and it was approved by the UFFS's Committee of Ethics in Research with Humans. This volume is composed of three chapters. The first is the research project developed in the discipline of Health Research during the first half of 2018. The second refers to the research report on the progress and data collection of the mentioned project, developed in the discipline of Final Term Paper I, during the second half of 2018. The third one includes the scientific article elaborated from the results of the project in question, developed in the discipline of Final Term Paper II, in the first semester of 2019. This quantitative, observational, cross-sectional, descriptive study aims to evaluate and to delineate the clinical and epidemiological profile of patients who were treated with vancomycin, including data on the infection sites where it was used, resistance profiles, and others variables, used in a large philanthropic hospital connected to teaching and research, belonging to the network of Sentinelas hospitals - HSVP, São Vicente Hospital de Paulo, Passo Fundo - RS.

Key words: Health Profile. Vancomycin. Drug Resistance.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 DESENVOLVIMENTO	11
2.1 PROJETO DE PESQUISA.....	11
2.1.1 Resumo	11
2.1.2 Tema	11
2.1.3 Problema	11
2.1.4 Hipóteses	12
2.1.5 Objetivos	12
2.1.5.1 Objetivo Geral.....	12
2.1.5.2 Objetivos Específicos.....	12
2.1.6 Justificativa	12
2.1.7 Referencial Teórico	13
2.1.8 Metodologia	21
2.1.8.1 <i>Tipo de estudo</i>	21
2.1.8.2 <i>Local e período de realização</i>	21
2.1.8.3 <i>População e amostragem</i>	22
2.1.8.4 <i>Critérios de inclusão</i>	22
2.1.8.6 <i>Variáveis, instrumentos de coleta de dados e logística</i>	23
2.1.8.7 <i>Análise dos dados</i>	24
2.1.8.8 <i>Aspectos éticos</i>	24
2.1.9 Recursos	26
2.1.10 Cronograma	26
2.1.11 Referências	27
2.1.12 Apêndices	30
2.1.12. 1 <i>Apêndice A</i>	30
2.1.12. 2 <i>Apêndice B</i>	32
2.1.12. 3 <i>Apêndice C</i>	33
2.2 RELATÓRIO DE PESQUISA	35
2.2.1 <i>Anexos</i>	38
2.2.2 <i>Anexo 1</i>	38
2.2.3 <i>Anexo 2</i>	39
2.2.4 <i>Anexo 3</i>	45

3. ARTIGO.....	46
Anexo - Tabelas Figuras e Gráficos.....	60
Apêndice 1 - Áreas Temáticas.....	65
Apêndice 2 - Carta de Responsabilidade.....	66
Apêndice 3 - Declaração de Originalidade e Cessão de Direitos Autorais..	67
Apêndice 4 - Declaração de Conflitos de Interesses.....	68

1 INTRODUÇÃO

O tratamento e a prevenção de infecções tornaram-se mais efetivas, a partir da descoberta dos antibióticos naturais e suas modificações até meados de 1980. Porém, a partir dessa data, o surgimento de novas drogas do gênero diminuiu drasticamente, devido a diversos fatores, entre eles: baixo custo-benefício, já que eram utilizados em tratamentos de curto prazo, portanto a indústria não manteve interesse na fabricação; complexidade dos processos regulatórios; e, dificuldades práticas na obtenção de compostos eficientes, que chegassem até os estudos clínicos (LIVERMORE, 2012).

Essa dificuldade agrava os problemas encontrados no século XXI, nos tratamentos de diversas infecções, já que através de mutações e recombinações genéticas ocorreu o surgimento, por definição, do fenômeno da resistência antimicrobiana. Muito é devido, da pressão seletiva desempenhada pelo uso de antimicrobianos no organismo humano, favorecendo o crescimento de bactérias naturalmente resistentes e/ou a aquisição de genes de resistência por cepas suscetíveis. Dentre os antibióticos que surgiram para combater a resistência, tem-se a Vancomicina, e até mesmo ela, já apresenta diversas cepas resistentes.

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo amplamente utilizado para o tratamento de infecções gram-positivas graves e sabe-se que é um dos antibióticos mais utilizados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). As diretrizes da Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA) recomendam a vancomicina como agente de primeira linha para infecções por *Staphylococcus aureus* meticilinoresistentes, - MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*). (MARTIN et al., 2010).

Diante da crescente necessidade de maior vigilância e controle de infecções a fim de evitar a ocorrência de resistência bacteriana a antibióticos e consequente limitação da abordagem terapêutica, é de suma relevância o uso cada vez mais racional destes medicamentos, o que sustenta a realização do presente estudo. Entre as medidas empregadas para melhor manejo de antibióticos incluem testes de sensibilidade microbiana, com realização de bacterioscopia e antibiograma. É de grande importância conhecer o perfil de saúde e perfil de resistência microbiológica para manejo terapêutico adequado.

O presente estudo tem como objetivo descrever o perfil clínico e microbiológico relacionado a infecções tratadas por vancomicina. Ao final, será feita comparação dos dados obtidos com os encontrados na literatura científica.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 PROJETO DE PESQUISA

2.1.1 Resumo

O presente estudo, de caráter exploratório descritivo e de abordagem quantitativa, com dados retrospectivos, tem como objetivo descrever o perfil clínico, microbiológico das infecções tratadas com vancomicina, incluindo dados acerca dos sítios de infecção, perfis de resistência e sensibilidade dos patógenos encontrados, entre outras variáveis sociodemográficas. A pesquisa será desenvolvida em hospital filantrópico de grande porte ligado ao ensino e à pesquisa, pertencente à rede de hospitais da Sentinelas – HSVP, Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo - RS. Espera-se a partir do estudo, ser possível determinar o perfil das infecções tratadas com Vancomicina, bactérias mais sensíveis à vancomicina, prevalência de resistência microbiana; e que em casos de bactéria multirresistente a antibioticoterapia associada se fez necessária principalmente em casos de nefrotoxicidade. Além disso, mostrar quais os sítios de infecção mais comuns do emprego da vancomicina. Entre os resultados, também deseja-se traçar perfil epidemiológico caracterizando o padrão das infecções nos pacientes na qual o emprego da vancomicina fez-se necessário.

Palavras-chave: Perfil de Saúde. Vancomicina. Testes de Sensibilidade Microbiana. Resistência a Medicamentos.

2.1.2 Tema

Perfil clínico e microbiológico de infecções tratadas com vancomicina.

2.1.3 Problema

A resistência microbiológica à vancomicina é visto como em expansão, no ambiente hospitalar e em todo o mundo. Questiona-se então: qual o perfil microbiológico e de resistência antimicrobiana nas infecções tratadas com vancomicina?

2.1.4 Hipóteses

As bactérias Gram-positivas não resistentes são as mais sensíveis a vancomicina;

As bactérias que são resistentes à vancomicina, são sensíveis a outra terapia antibacteriana;

Os sítios de infecção mais comuns quando empregado a vancomicina são o sistema respiratório e o sistema digestório.

2.1.5 Objetivos

2.1.5.1 *Objetivo Geral:*

Descrever o perfil clínico e microbiológico das infecções tratadas com vancomicina.

2.1.5.2 *Objetivos Específicos:*

<> Pesquisar quais bactérias se mostraram sensíveis a vancomicina e se estas eram resistentes a outro antibiótico (metilina, oxacilina).

<> Observar o uso de antibioticoterapia associada e quando esta se fez necessária, a posologia utilizada, e ocasiões em que foram realizadas doses de ataque e período de uso do antibiótico.

<> Descrever os sítios de infecção mais comuns, nos quais a vancomicina foi empregada e o modo de administração.

<> Comparar dados obtidos com os encontrados na literatura científica.

2.1.6 Justificativa

Justifica-se o presente estudo por haver poucos dados na literatura sobre o perfil epidemiológico em relação ao uso da vancomicina e perfil microbiológico de resistência a esta. A vancomicina é antibacteriano de primeira escolha para muitas infecções por bactérias gram-positivas, e primeira linha no tratamento de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina, conhecidos como MRSA (do inglês, *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*). Frente à necessidade de maior vigilância e controle de infecções a fim de minimizar o risco de resistência bacteriana e consequente limitação da abordagem terapêutica faz-se necessário uso cada vez

mais racional do medicamento, o que fortalece a necessidade do presente estudo. É de suma relevância conhecer o perfil epidemiológico e de resistência microbiológica relacionada às infecções tratadas por vancomicina para emprego terapêutico adequado.

2.1.7 Referencial Teórico

Descoberta da Vancomicina e resistência microbiológica:

A descoberta da vancomicina se deu há cerca de meio século, por Edmund Kornfield, químico orgânico dos laboratórios Eli Lilly, a partir de uma amostra de solo coletada das selvas do interior de Bornéu por um missionário. A amostra, inicialmente chamada de “lama do Mississipi”, foi purificada antes dos primeiros ensaios clínicos, e renomeada para “composto 05865”. O composto produzido pela bactéria *Streptomyces orientalis* deu origem ao antibiótico.

Contudo, outros antibióticos foram considerados mais eficazes e menos tóxicos e seu uso foi descartado por um tempo. Todavia, com o surgimento da enterocolite pseudomembranosa, causada pela bactéria *Clostridium difficile* e com a disseminação de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, houve um resgate pelo interesse no estudo e utilização da vancomicina. Mais tarde, começou a haver resistência à vancomicina em enterococos e estafilococos. Por isto, faz-se necessário mais estudos em relação ao melhor método de administrar o antibiótico nos pacientes a fim de evitar que o mecanismo de resistência bacteriana ocorra. (LEVINE, 2006).

O aumento progressivo da resistência bacteriana nos últimos anos, é de grande preocupação à classe médica, portanto faz-se cada vez mais necessária a monitoração de microorganismos colonizantes e multirresistentes, para que possam haver melhorias quanto à abordagem terapêutica intra-hospitalar e na comunidade em geral.

Os vários mecanismos de resistência são usados pelas bactérias, os *Enterococcus*, por exemplo, alvo de crescente preocupação faz este processo por meio da troca de plasmídeos ou por mutações cromossômicas, que leva a redução da suscetibilidade a vários antibióticos, como a vancomicina, sendo classificados em

enterococos resistentes à vancomicina (VRE). A variação dos padrões de resistências pelos VREs é determinada por mecanismos de mutação gênica, sendo que os genótipos vanA e vanB são os mais relevantes à prática clínica. Além disso, os VRE também podem agir por modificação dos sítios de ação do antibiótico, reduzindo a capacidade de reconhecimento do sítio-alvo pela vancomicina (BISWAS *et al.*, 2016).

E isto é alarmante porque além deles próprios se tornarem resistentes à vancomicina, também conseguem transferir estes genes que lhes conferem esta propriedade a outros patógenos, como *Staphylococcus aureus*, o que acarreta limitação terapêutica, visto a grande incidência de variadas infecções por este patógeno. MRSA comunitário, em geral, é sensível a cloranfenicol, clindamicina, sulfametoxazol em associação à trimetoprima, quinolonas e vancomicina. Ademais, cabe ressaltar que muitas vezes, o *Staphylococcus aureus*, quando já é meticilinoresistente só sensível à vancomicina, especialmente se de origem hospitalar. Portanto, trata-se de um desafio emergente empregar corretamente e avaliar a administração em uso dos esquemas terapêuticos vigentes.

Emprego terapêutico da Vancomicina:

Para abordar como é empregado o esquema terapêutico da vancomicina atualmente, antes revisaremos os patógenos-alvo de seu uso, sucintamente:

A maioria dos *Staphylococcus* produz biofilme, que liga as bactérias aos tecidos, dispositivos médicos ou corpos estranhos como cateteres, enxertos, próteses valvulares ou articulares (MURRAY *et al.*, 2014). O *Staphylococcus aureus* é responsável por uma série de infecções, este coco gram-positivo coloniza as narinas, coto umbilical, pele e região perianal de recém-nascidos, são encontrados na orofaringe e nos tratos gastrintestinal e urogenital; pode causar: intoxicação alimentar, síndrome da pele escaldada, síndrome do choque tóxico; doenças cutâneas tais como impetigo bolhoso, impetigo, foliculite, furúnculo, carbúnculo, infecções de feridas, e outras: bacteremia, endocardite, pneumonia, empiema, osteomielite, artrite séptica, infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, do inglês “methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*” – abreviados como MRSA, adquiridas no hospital e na comunidade, infecções de pele e de tecidos moles, que podem ocorrer em traumas por exemplo e evoluir para pneumonia e/ou sepse (GELATTI *et al.*, 2009).

Staphylococcus epidermidis é o colonizador mais comum de peles e mucosas humanas e de outros mamíferos e espécie predominante na microbiota do recém-nascido. É o microorganismo mais isolado em infecções, mais frequentemente relacionado a procedimentos invasivos, como implante de cateteres periféricos e centrais (PEREIRA *et al.*, 2018). Por sua vez está mais relacionado à endocardite, que quando associada à formação de abscesso pode levar a insuficiência mecânica cardíaca; glomerulonefrite mediada por imunocomplexos em pacientes com doença de longa duração; infecções de articulações protéticas culminando em dor localizada e comprometimento dinâmico da articulação. Este é um dos patógenos mais comumente envolvidos em bacteremia e sepse, além de produzir biofilme, *Staphylococcus epidermidis* também produz toxinas, como mecanismo (OTTO, 2017). Os antimicrobianos mais usados para tratar *Staphylococcus epidermidis* resistentes a meticilina são vancomicina, azitromicina, rifampicina, eritromicina, para tanto, necessita-se de teste de suscetibilidade (THEISEN, 2010).

Além desses patógenos mais comuns, também importantes são *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus haemolyticus* entre outros coagulase-negativos.

Staphylococcus lugdunensis, causador de endocardite, raramente, embora potencialmente fatal, é o patógeno mais virulento entre os coagulase-negativos, causando mais infecções em valvas cardíacas nativas, complicações secundárias, tais como infarto cerebral, causado por êmbolos sépticos, bem como peritonite, osteomielite, bacteremia, e é conhecido por evoluir de modo mais agressivo. Em relato de caso de endocardite por *Staphylococcus lugdunensis*, primeiro relato em Portugal, e primeiro caso de Endocardite Infecçiosa aguda das válvulas esquerdas por este agente, após cirurgia cardiovalvular, nota-se que este tipo de caso requer reconhecimento pelos especialistas tendo em vista que a taxa de mortalidade alcança índice de 40% (RODRIGUES, 2017). Apesar de raro, supõe-se que casos como estes possam ser subnotificados pois necessita-se de forte suspeita clínica. Além disso, é mais parecido com *Staphylococcus aureus*, indistinguível clinicamente em infecções de pele e tecido mole, por exemplo, considerado um coagulase-negativo atípico, sendo tratado com penicilina, por possuir alta sensibilidade a este antimicrobiano, bem como sensibilidade à meticilina geralmente.

Staphylococcus haemolyticus também causa endocardite, infecções de

ossos e articulações, infecções trato urinário, peritonite, feridas e infecções oportunistas, pode levar a septicemia. É patógeno de significância em pacientes com alto risco, tais como recém-nascidos e imunossuprimidos. Está relacionado a alta taxa de resistência a antibióticos tais como meticilina e glicopeptídeos, o que ressalta a importância deste patógeno como bactéria multirresistente frente ao tratamento com antimicrobianos tradicionais (FREDHEIM *et al.*, 2009).

O tratamento para estas infecções consiste em antibioticoterapia adequada, em dose e escolha do antimicrobiano. Tem-se que logo após a introdução da penicilina, os estafilococos se tornaram resistentes a este antibiótico devido à produção de betalactamases específicas para penicilina, ditas penicilinase e hoje, menos de 10% dos estafilococos é sensível à penicilina. Além disso, a porcentagem de pneumococos não-sensíveis à penicilina tem aumentado por alterações químicas nos sítios da parede celular, onde se ligam os betalactâmicos. (MURRAY *et al.*, 2014).

Então foram desenvolvidas penicilinas semissintéticas, penicilinase-resistentes, as meticilinas, nafcilinas, oxacilinas, dicloxacilinas. Mas, com o tempo houve também resistência a estas penicilinas semissintéticas, com o surgimento de novas betalactamases, produzidas por MRSA, resistentes a todos antibióticos betalactâmicos. Além disso, apesar da vancomicina ser uma opção, já há relatos descritos mundialmente de cepas estafilocócicas resistentes à vancomicina também (FUCHS, WANNMACHER, 2017).

Outro uso da vancomicina consiste em alternativa ou combinação terapêutica para infecções estreptocócicas quando o paciente tiver risco de anafilaxia em administração de penicilina, embora cefalosporina também possa ser usada, vale analisar o contexto da suscetibilidade ao antibiótico.

Streptococcus pneumoniae, diplococo gram-positivo, é habitante natural da orofaringe e nasofaringe, a colonização ocorre por volta dos 6 meses de idade. A doença ocorre quando o microorganismo se dissemina para pulmões causando pneumonia, para seios paranasais, causando sinusite, para ouvido causando otite média, para meninges, causando meningite, pode ocorrer disseminação hematogênica e também endocardite (MURRAY *et al.*, 2014).

No caso de *Streptococcus pneumoniae*, cepas moderadamente resistentes à penicilina são tratadas com penicilina mais aminoglicosídeos; a resistência aos macrolídeos (eritromicina), tetraciclina, cefalosporina (ceftriaxona) também se tornou

comum; cefalosporinas de amplo espectro ou vancomicina, devem ser usadas para tratar infecções graves causadas por cepas resistentes à penicilina; a combinação de vancomicina com ceftriaxona é usada para tratamento empírico, seguida de monoterapia com uma cefalosporina, fluoroquinolona ou vancomicina (FUCHS, WANNMACHER, 2017). Ainda, é preciso ressaltar que a vacina pneumocócica conjugada tem demonstrado capacidade de estabilizar e reduzir a colonização pelo patógeno (SANTOS, 2015).

Enterococcus, chamados de cocos entéricos, são colonizadores também naturais do ser humano. Bactérias aeróbias facultativas que colonizam o trato gastrointestinal e sítio anatômico genital. Apresentam resistência intrínseca a aminoglicosídeos, devido à baixa penetração através da parede bacteriana, e principalmente as cepas de genótipo vanA apresentam alto índice de resistência à vancomicina e teicoplanina (BENDER, 2008). Em estudo transversal realizado no Hospital Mãe de Deus, de agosto de 2010 a setembro de 2011, período de surto de *Enterococcus* resistentes a vancomicina, foram isolados um total de 29 microorganismos *E. faecium* com CIMs de vancomicina superior a 256 µg/mL (todas portando o gene vanA). Quase todos isolados eram suscetíveis a estreptomicina e gentamicina, (RESENDE, *et al.* 2014).

As doenças enterocócicas podem ser infecção do trato urinário, peritonite, geralmente polimicrobiana, infecções de ferida e bacteremia, com ou sem endocardite e os fatores de risco geralmente são: uso de cateter urinário, cateter intravascular, hospitalização prolongada, antibioticoterapia de amplo espectro, especialmente se for oxacilina, cefalosporina (MURRAY *et al.*, 2014)

Em estudo multicêntrico realizado em quatro países da América do Sul, verificou-se que a maioria das infecções enterocócicas estão relacionadas com *E. faecalis* suscetível à vancomicina, no entanto 22% possuem como agentes etiológicos isolados de *E. faecium* multirresistentes. (FIGUEREDO *et al.*, 2017).

No Brasil, Bender *et al.* identificaram que a maioria dos isolados enterococos correspondem a *E. faecalis* em pacientes internados e ambulatoriais de hospitais de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, entretanto, altas taxas de resistência foram encontradas em quatro isolados de *E. faecium* contra apenas um de *E. faecalis*.

Bacillus cereus são bacilos gram-positivos, ubiqüitários, móveis e formadores de esporos que produzem enterotoxinas termoestáveis e termolábeis e causa

destruição tecidual mediada por enzimas citotóxicas. O grupo de risco para infecção por este patógeno inclui pessoas que consomem arroz, carne, vegetais e molhos contaminados, além daqueles que sofrem lesão traumática penetrante, nos olhos, pacientes imunocomprometidos expostos. As principais evoluções da infecção pelo patógeno são síndrome diarreica e síndrome emética, por toxinas diferentes. A doença emética está associada à produção de uma toxina termoestável pré-formada em alimentos, enquanto a doença diarreica é causada pela produção de toxinas no intestino (GRIFFITHS, SCHRAFT, 2017).

Trata-se de microorganismo oportunista causador de gastroenterites, infecções oculares, pode levar a sepse, está relacionado ao uso de cateteres intravenosos, também pode cursar com pneumonia grave. São capazes de causar uma doença semelhante ao *Anthrax* em imunocomprometidos. *B. cereus* carrega genes de resistência a penicilinas e cefalosporinas, portanto, o tratamento além de sintomático, devido à evolução curta e não complicada da doença, pode necessitar do emprego de Vancomicina, Clindamicina, Ciprofloxacina e Gentamicina (MURRAY *et al.*, 2014).

Clostridium difficile é responsável por doenças do trato gastrointestinal associadas a uso de antibióticos com sintomas de diarreia autolimitada, relativamente benigna, até colite pseudomembranosa observada em colonoscopia, é potencialmente letal. Esta bactéria é parte da microbiota de pessoas saudáveis e hospitalizadas. A doença é desenvolvida em pacientes hospitalizados ou pessoas saudáveis quando submetidos a antibioticoterapia, que altera a microbiota entérica normal, permitindo o crescimento destes microorganismos, ou tornando o paciente mais suscetível à aquisição exógena de *C. difficile*. E ocorre quando a bactéria se prolifera no cólon e produz toxinas. Há cepas resistentes a fluoroquinolonas, com mecanismo de aderência que propicia alta virulência. Geralmente, a interrupção de antibiótico implicado (ampicilina, clindamicina, fluoroquinolonas) é suficiente para aliviar a doença leve. Tratamento específico com metronidazol, ou vancomicina em uso por administração via oral é necessário para casos de diarreia e colite graves (CREWS, J. MD, MS, 2017) (MATHUR *et al.*, 2014).

As diretrizes atuais de dosagem e monitoramento de vancomicina são baseadas em uma revisão de guidelines, declaração de consenso da Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde (ASHP), a Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA) e a Sociedade de Farmacêuticos de Doenças

Infeciosas (SIDP), publicada em 2009. As principais recomendações das diretrizes definem que os pacientes com função renal normal recebem infusão intermitente de 15 a 20 mg/kg, a cada 8 a 12h e doentes em estado mais grave, uma dose de 25 a 30 mg/kg pode ser usado para facilitar obtenção rápida da concentração de vancomicina sérica alvo (MARTIN *et al.*, 2010).

A nefrotoxicidade, em geral, reversível, é o efeito adverso mais grave e mais comum decorrente do emprego da vancomicina, o que prolonga o tempo de internação hospitalar, e conseqüentemente demanda necessidade de associação a outros antibióticos e, em raras circunstâncias, o tratamento dialítico; também aumenta os custos médicos e a taxa de mortalidade. Os principais fatores de risco para nefrotoxicidade incluem a dose e a duração do tratamento com o antibiótico, a concentração sérica mínima, o perfil clínico do paciente e contato simultâneo com agentes nefrotóxicos (contraste radiológico, por exemplo). Embora o custo médio diário da vancomicina seja considerado baixo (entre 15 e 55 dólares), o custo do uso da vancomicina inclui também os custos associados à medição das concentrações séricas e custos do tratamento referente a reações adversas.

Combinações de vancomicina e outros agentes antibacterianos, como rifampicina ou gentamicina estão sendo cada vez mais empregados para tratar infecções graves por MRSA. Com a intenção de ampliar a cobertura para incluir *Staphylococcus aureus* com resistência intermediária à vancomicina- VISA, e VISA heteroresistente, para evitar o surgimento de resistência à vancomicina, para obtenção de sinergia bactericida, a fim de penetrar células e tecidos não atingidos pela vancomicina, para inibir a produção de toxinas. Porém, com dados inconsistentes e relatos de aumento da nefrotoxicidade (DERESINSKI, 2009).

Outro efeito adverso importante é a síndrome do homem vermelho – “*red man syndrome*”, também chamada de síndrome do pescoço vermelho, é uma reação que consiste em uma erupção cutânea eritematosa pruriginosa na face, pescoço e parte superior do tronco. O diagnóstico é clínico e os sintomas podem incluir fraqueza, angioedema e dores no peito ou nas costas. É devido a uma reação adversa ao medicamento. Está mais frequentemente relacionada à infusão rápida da vancomicina (MARTEL, WHITTENM, 2018).

Resistência bacteriana no Brasil:

No Brasil, vários estudos foram realizados, alguns foram selecionados para discorrer sobre o perfil de resistência bacteriana:

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 amicacina e 51% à ciprofloxacina e foi resistente em 75% dos resultados à oxacilina e 98,5% à penicillina G (DAMASCENO, 2008).

Em revisão cronológica temos que em 1998 se deu o primeiro relato de infecção por *E. faecium* resistente à vancomicina no Brasil. E em 2003, em pesquisa, é relatada a presença de vanA em todas as amostras estudadas (CAIAFFA FILHO *et al.*, 2003). Em 2011, em Uberaba-MG, é 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).

Portanto, muitos estudos revelam algum grau de resistência à vancomicina por *Enterococcus* no Brasil, o que é preocupante, devido à possibilidade de transferência do gene resistente a outras bactérias previamente sensíveis.

Bactérias Resistentes de maior relevância clínica:

As principais bactérias gram-positivas de maior relevância clínica são: *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus*.

Staphylococcus aureus é patógeno relacionado ao serviço de saúde, principal agente etiológico das infecções de sítio cirúrgico, pneumonia e infecções primárias da corrente sanguínea. No Brasil, temos 1 clone de MRSA amplamente disseminado e com perfil de suscetibilidade bem característico, com suscetibilidade aos glicopeptídeos, embora exista alguns relatos de suscetibilidade reduzida à vancomicina. Outro antibacteriano ativo contra MRSA é a linezolida com raros relatos de resistência. Raramente, um MRSA adquirido na comunidade é isolado como responsável por alguma infecção.

Enterococcus spp é importante patógeno nosocomial, responsável por infecções no trato gastrointestinal, particularmente em pacientes debilitados e imunossuprimidos. Duas espécies desse gênero vêm se destacando, sendo *E. faecalis* (90% dos casos) e *E. faecium* (5% a 10%). Com crescente relatos de resistência à vancomicina.

2.1.8 Metodologia

2.1.8.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo quantitativo, transversal, descritivo e analítico.

2.1.8.2 Local e período de realização

Será realizado no Hospital São Vicente de Paulo – HSVP matriz, na cidade de Passo Fundo -RS, no período de agosto de 2018 a julho de 2019. A instituição trata-se de um hospital filantrópico de grande porte ligado ao ensino e à pesquisa, pertencente à rede de Hospitais Sentinelas HSVP e é referência estadual no atendimento especializado de urgência e emergência. Os horários de coleta se darão às sextas-feira no período vespertino.

2.1.8.3 População e amostragem

A população do estudo será composta por pacientes internados neste Hospital que se enquadram nos critérios de inclusão e exclusão. A amostra não probabilística por conveniência, tendo em vista o número de pacientes internados em uso de vancomicina em um dia aleatório informado pelo setor da farmácia do hospital, que tem acesso a esses dados, e considerando os critérios de exclusão, multiplicando o número de pacientes encontrados pelo número de dias equivalente ao período de pesquisa, temos um total estimado em cerca de 3500 pacientes.

2.1.8.4 Critérios de inclusão

Pacientes de ambos os sexos, com idade superior a 21 anos em hospitalização no HSVP no período de Janeiro a Dezembro de 2017, que utilizaram tratamento antibacteriano com vancomicina para tratamento de infecções hospitalares e comunitárias.

2.1.8.5 Critérios de exclusão

Pacientes internados em CTI's - Centros de Terapia Intensiva (CTI Neonatal,

Pediátrica, Cardiológica e Central) com doenças infecciosas crônicas, como fibrose cística e/ou com tratamento oncológico.

2.1.8.6 Variáveis, instrumentos de coleta de dados e logística

A coleta de dados será realizada a partir das informações contidas nos prontuários eletrônicos de pacientes internados no Hospital São Vicente de Paulo – HSVP, Passo Fundo/RS.

A busca será feita através da pesquisa dos pacientes em uso de vancomicina que se enquadram nos critérios de inclusão utilizando o sistema informatizado do local de estudo, portanto, sem contato direto com as participantes.

Após devida autorização do hospital para a execução da pesquisa, a aproximação cenário/campo será feita com auxílio do orientador e co-orientador, que tem experiência de uso no sistema operacional de acesso aos dados a serem pesquisados.

Primeiramente serão coletadas as informações necessárias no sistema operacional do HSVP- chamado TASY, por meio de login e senha de acesso fornecido pelo orientador do projeto. O computador de uso se encontra em ala de estudo no setor da farmácia, ambiente próprio para pesquisa, e após autorização por meio do Termo de Compromisso para Utilização de Dados de Arquivos em Apêndice B. As informações necessárias à coleta de dados são sobre pacientes internados em uso de vancomicina contidas no Apêndice C, após isto, a verificação sobre realização de culturas nestes pacientes e antibiogramas, com este número de pacientes que compõe a amostra, ocorrerá descrição epidemiológica. Assim, além da descrição microbiológica e do perfil de uso da vancomicina, haverá descrição epidemiológica dos pacientes em uso do antibiótico.

Serão coletados dados referentes às variáveis sociodemográficas: estado civil, nacionalidade, idade, etnia, gênero, escolaridade, motivo de internação e também variáveis clínicas que serão avaliadas: tempo de internação, internações prévias, sítio de infecção, evolução clínica (alta/ óbito), bacterioscopia e cultura microbiológica.

O arquivo destes dados será mantido em HD externo para este fim em pasta protegida com senha de acesso por 5 anos e após isto será deletado.

2.1.8.7 Análise dos dados

Todos os dados serão codificados para possibilitar análise estatística na plataforma SPSS 20.0. Serão feitas análises de frequência e as variáveis dependentes e independentes serão correlacionadas e avaliadas com grau de significância menor que 0,05.

Os dados de coleta serão transferidos para uma ficha de coleta e transcritos para ficha do Apêndice A, e em seguida para o banco de dados Epidata, duplamente digitados para posterior análise estatística no SPSS: descritiva através da distribuição das frequências, de maneira absoluta, e relativa. As médias entre as faixas etárias e níveis Sociodemográficos com o perfil microbiológico será analisado pelo T-test ou Análise de Variância (ANOVA). Para avaliar o grau de influência da faixa etária e outras variáveis sobre os resultados será utilizado o teste de qui quadrado.

2.1.8.8 Aspectos éticos

Salienta-se que a coleta de dados será iniciada somente após a aprovação do protocolo Pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS, Passo Fundo -RS e Centro de Pesquisas Científicas do Hospital São Vicente de Paulo (CPC-HSVP) e Comissão de Pesquisas e Pós-Graduação (CPPG) juntamente com termo de compromisso para uso de bases de dados, assinado por todos os membros da equipe do estudo, encontrados no Apêndice B.

Além disso, o projeto se compromete a seguir as Normas para Submissão de Projeto de Pesquisa Acadêmica Envolvendo Seres Humanos à Comissão de Pós-Graduação e Pesquisa do HSVP, que consistem em encaminhar o projeto à CPPG - HSVP juntamente com a solicitação de avaliação do mesmo, e após aprovação pela Comissão, este deverá ser submetido à Plataforma Brasil do Ministério da Saúde para avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa designado. A assinatura como responsável pela instituição proponente na Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos é prerrogativa exclusiva do Superintendente Médico e de Pós-Graduação do Hospital a quem também cabe a decisão final sobre autorização para execução do projeto. Uma vez que o Comitê de Ética em Pesquisa emita parecer

favorável à execução do projeto, o pesquisador deverá encaminhar o parecer impresso ou por email à CPPG do Hospital. A partir desse momento estará autorizado a iniciar a coleta de dados. A equipe de pesquisa assume a obrigação de informar semestralmente à CPPG do HSVP o andamento do projeto e comunicar publicação em periódico ou apresentação em evento científico a qualquer tempo.

A participação do estudo oferece riscos mínimos de exposição de dados, e, para minimizar os riscos, os autores utilizarão códigos numéricos ao invés de nomes dos pacientes. A equipe de pesquisa se compromete em manter a condifencialidade dos dados e da identificação dos envolvidos. O estudo será prontamente interrompido caso os riscos de exposição de dados ocorram.

Salienta-se que os benefícios que poderão ser obtidos por meio do presente estudo consistem em material de base científica para elaborar estratégias de prevenção à resistência a antibióticos, seguimento de protocolos terapêuticos adequadamente, educação no tratamento de infecções adaptados às necessidades e isto está relacionado a benefícios aos pacientes. Para os pacientes, os benefícios estão implicados no melhor conhecimento à respeito de seu perfil epidemiológico e de resistência microbiológica ao tratamento com vancomicina, o que conseqüentemente proporciona um melhor manejo terapêutico. Embora o estudo aborde pacientes que podem não estar mais internados no hospital, são pessoas que podem tanto voltar a ser internadas, como necessitar de novos tratamentos antimicrobianos, e assim, o perfil traçado pelo estudo pode os beneficiar amplamente.

A coleta de dados será sem contato direto com os participantes, o que dificulta a obtenção do Termos de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE). Tendo em vista que possivelmente já tiveram alta hospitalar, e que muitos deles são de origem de outros municípios, a equipe solicita dispensa do mesmo (Apêndice A).

Ademais, os pesquisadores apresentam o Termo de compromisso para utilização de dados de arquivo (Apêndice B).

Os resultados obtidos no presente estudo serão devolvidos em publicação de dados por meio do site do hospital disponível online conforme sua autorização, também por meio de publicação de artigos e pôsteres, em acordo com o hospital para publicação de tais dados.

2.1.9 Recursos

As despesas relacionadas à execução do trabalho serão custeadas pela equipe de pesquisa. Estima-se que os gastos sejam:

Item	Unidade	Quantidade	Valor unitário	Valor total
Impressões	Impressões	3000	0,15	R\$450,00
Canetas	Canetas	5	2	R\$10,00
Pastas	Pastas	12	2,5	R\$30,00
Encadernação	Encadernação	12	2,5	R\$30,00
				R\$520,00

2.1.10 Cronograma

O cronograma está disposto em forma de tabela, cada atividade se dará em determinado mês numerado respectivamente na coluna ao lado, marcado com um "X", este número está legendado abaixo da tabela que indica o cronograma.

Atividades/ Mês	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
Revisão de Literatura	X											
Encontro com orientador e coorientador	X	X										
Escrever o projeto	X	X	X									
Enviar ao CEP			X									
Correção exigida pelo CEP Relatório Parcial				X	X	X	X					
Coleta de Dados								X				
Análise de Dados								X	X	X		
Redação dos Manuscritos										X	X	
Divulgação dos Resultados Relatório Final											X	X

Mês 01: agosto de 2018
Mês 02: setembro de 2018
Mês 03: outubro de 2018
Mês 04: novembro de 2018
Mês 05: dezembro de 2018
Mês 06: janeiro de 2019
Mês 07: fevereiro de 2019
Mês 08: março de 2019
Mês 09: abril de 2019
Mês 10: maio de 2019
Mês 11: junho de 2019
Mês 12: julho de 2019

O início da coleta se dará após parecer de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa/ UFFS, por isto estão previstas as coletas para iniciar em março de 2018.

2.1.11. Referências

BENDER, E. A. Caracterização fenotípica e genotípica de amostras de *Enterococcus* spp. Isoladas em dois hospitais de Porto Alegre. 2008. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - PPGCF- UFRGS, Porto Alegre, 2008.

BISWAS, P. P. et al. Molecular characterization of virulence genes in vancomycin-resistant and vancomycin-sensitive enterococci. *J Global Infect Dis.* v.8, p.16-24, jan-mar. 2016.

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, Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias) - PPGDI- UFES, Vitória, 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.

CREWS, J. MD, MS. Clostridium difficile infection in children: Microbiology, pathogenesis, and epidemiology. KAPLAN, S. L., MD; TORCHIA, M. M. MD (ed). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. Disponível em: <<http://www.uptodate.com>>.

Acesso em: 02 de julho de 2018.

DAMASCENO, D. D. et al. *Perfil da incidência bacteriana e resistência antimicrobiana em uma instituição hospitalar*. Revista Mineira de Enfermagem, v.12, n.1, p.104-109, jan/ mar. 2008.

DERESINSKI, S. Vancomycin in combination with other antibiotics for the treatment of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clinical Infectious Diseases*, v.49, p.1072-1079, 2009

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.

FIGUEREDO, R. A. M. et al. *Enterococcus* resistente à vancomicina: uma preocupação em expansão no ambiente hospitalar. *J Infect Control*. v.6, n.1, p.11-15, jan/mar. 2017.

FREDHEIM, E. G. A. et al. Biofilm Formation by *Staphylococcus haemolyticus*. *J Clin Microbiol*. 2009. v. 47, n.4, p. 1172–1180, apr. 2009

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. *Farmacologia Clínica e Terapêutica*. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017, p.164.

GELATTI, L. C. et al. Sepsis por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina adquirida na comunidade no sul do Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Uberaba, v. 42, n. 4, p. 458-460, jul-ago, 2009.

GRIFFITHS, M. W; SCHRAFT, H. *Foodborne Diseases*. 3 ed. Elsevier Inc., Academic Impress: Cambridge, 2017, cap.20, p. 395–405.

HAYAKAWA, K. et al. Comparison of the Clinical Characteristics and Outcomes Associated with Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis* and Vancomycin-Resistant *E. faecium* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. v.56, n.5, p. 2452-2458, may. 2012.

JEFFRES, M. N. The Whole Price of Vancomycin: Toxicities, Troughs, and Time. *Drugs*. v.77, n.11, p.1143-115, jul. 2017

LEVINE, D. P. Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis*. v.1; p.42. Suplemento 1: S5-12. jan. 2006.

LIVERMORE D. M. Current epidemiology and growing resistance of Gram-Negative pathogens. *Korean J Intern Med*. 2012. v. 27, p.128-142, jun. 2012.

MARTEL, T. J.; WHITTEN, R. A. *Red Man Syndrome*. University of South Carolina. Feb. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482506/>>. Acesso em: 02 de julho de 2018

MARTIN, J. H. 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. *Clin Biochem Rev.* v. 31 Feb. 2010.

MATHUR, H. et al. The potential for emerging therapeutic options for *Clostridium difficile* infection Harsh. *Gut Microbes.* v.5, n.6, p. 696–710, 2014.

MURRAY, P. R.; PFALLER, M. A.; ROSENTHAL, K. S. Microbiologia Médica. 7 ed. Elsevier. 2014.

OTTO, M. *Staphylococcus epidermidis*: a major player in bacterial sepsis? *Future Microbiol.* v. 12, p. 1031-1033. Jul. 2017.

PEREIRA, V. C.; CUNHA, M. L. R. S. *Do comensalismo à patogenicidade*: Um estudo sobre estafilococos coagulase-negativa. São Paulo: Editora Unesp. 2014.

RESENDE, M. et al. Emergence of vanA vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a hospital in Porto Alegre, South Brazil. *J Infect Dev Ctries.* v.8, n.2., feb. 2014.

RODRIGUES, A. C. F. *Endocardite por Staphylococcus lugdunensis - A propósito de um Caso Clínico*. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina de Lisboa. Jul. 2017.

SANTOS, M. D. Efeito da vacina pneumocócica 10-valente em eventos de colonização nasofaríngea em crianças na cidade de Salvador-Bahia. 2015. 102 f. il. Tese (Doutorado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) - Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2015.

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.

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

2.1.12. Apêndices

2.1.12.1 Apêndice A

Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/UFS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) SOLICITAÇÃO DE DISPENSA

PERFIL CLÍNICO E MICROBIOLÓGICO DE INFECÇÕES TRATADAS COM VANCOMICINA

Esta pesquisa será desenvolvida por Juliana Grasielle dos Santos, discente de Graduação em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFS), Campus de Passo Fundo, RS, sob orientação do prof. Dr. Júlio César Stobbe e co-orientação do Prof. Me. José Afonso Corrêa da Silva.

O objetivo central do estudo é delinear o perfil clínico e laboratorial de pacientes internados, tratados com vancomicina por acometimento infeccioso.

O estudo é do tipo observacional, transversal e descritivo e será realizado no período de agosto de 2018 a Dezembro de 2019 no Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, no Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo – RS.

A população do estudo é composta por pacientes internados em hospital filantrópico de grande porte ligado ao ensino e à pesquisa, pertencente à rede de hospitais da Sentinelas – HSVP, Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo – RS.

A amostra será constituída pelos dados destes pacientes coletados por meio do prontuário eletrônico no sistema computacional TASY do HSVP.

O presente estudo tem como riscos aos participantes a exposição acidental de dados de identificação. Afim de minimizar tal risco, o nome de paciente será substituído por um código na planilha eletrônica.

Caso o risco venha a se concretizar, o estudo será interrompido. No caso de riscos não previstos, acontecerem acima do nível aceitável, as atividades que os geraram serão interrompidas.

Considerando a natureza do estudo, para os pacientes, os benefícios diretos estão implicados no melhor conhecimento à respeito de seu perfil epidemiológico e de

resistência microbiológica ao tratamento com vancomicina, o que conseqüentemente proporciona um melhor manejo terapêutico.

Tais informações poderão ser usadas, não só pela comunidade acadêmica como conhecimento, mas também, a partir da sua divulgação, para gerar medidas de prevenção primária e secundária para a população estudada e melhorar o uso racional de antibióticos intra-hospitalar.

Em atendimento a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e considerando que a coleta de dados será realizada sem contato direto com os participantes, mas sim por meio do sistema de prontuário eletrônico, e tendo em vista que muitos pacientes não mantêm mais vínculo com o serviço hospitalar no presente momento, devido ao fato de os dados coletados referirem a internações realizadas no ano de 2017 e que a identificação do paciente, presente nos prontuários, será substituída por códigos, afim de reduzir riscos de exposição do paciente, a equipe solicita dispensa do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE).

Passo Fundo, 10 de agosto de 2018.

Nome completo e legível do pesquisador responsável:

Assinatura do Pesquisador Responsável

2.1.12. 2 Apêndice B

Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/UFFS

TERMO DE COMPROMISSO PARA USO DE DADOS EM ARQUIVO

**PERFIL CLÍNICO E MICROBIOLÓGICO DE INFECÇÕES TRATADAS COM
VANCOMICINA**

Os pesquisadores abaixo comprometem-se a garantir e preservar as informações dos prontuários e base de dados do Serviço de Controle de Infecções do Hospital São Vicente de Paulo – HSVP, de Passo Fundo -RS, garantindo a confidencialidade dos pacientes. Concordam, igualmente que as informações coletadas serão utilizadas única e exclusivamente para execução do projeto acima descrito. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Passo Fundo, 10 de agosto de 2018.

Nome do Pesquisador	Assinatura

Nome completo e legível do responsável pelo Banco de Dados/Prontuários:

2.1.12.3 Apêndice C

Ficha de Dados		Nº
Variáveis da População		Código
Idade (anos)		Idade__
Gênero	(1) Masculino (2) Feminino	Gen__
Estado Civil	(1) Solteiro(a) (2) Casado(a) (3) Divorciado(a) (4) Separado(a) (5) Viúvo(a)	EstadoC__
Etnia	(1) Branca (2) Preta (3) Amarela (4) Parda (5) Indígena	Etnia__
Escolaridade	(0) Ensino fundamental incompleto; (1) Ensino fundamental completo; (3) Ensino médio incompleto; (4) Ensino médio completo; (5) Ensino superior incompleto; (6) Ensino superior completo; (7) Especialização completa; (8) Mestrado incompleto/completo; (9) Doutorado incompleto/completo; (10) Pós-doutorado.	Escol__
Internação prévia	(1) Sim (2) Não	IntPr__
Doença de base	Qual (is):	DoB__
Material de Coleta	(1) Aspirado Broncopulmonar (2) Escarro (3) Lavado Bronco-Alveolar (4) Secreção de Orofaringe (5) Líquido Pericárdico (6) Líquido Peritoneal (7) Líquido Pleural (8) Líquido Sinovial (9) Líquor (10) Ponta de Cateter (11) Sangue (12) Secreção de Abscesso, Feridas e Exsudatos (13) Secreção de Orelha (14) Secreção de Sítio Cirúrgico (15) Secreção Ocular (16) Secreção Traqueal (17) Swab retal (fezes) (18) Urina	MatC__

	Outros _____	
Origem	(1) Hospital (2) Comunidade	OrigInf_
Sítio de infecção	(1) Cateter (2) Digestivo (3) Intra-articular (4) Intraósseo (5) Pericárdico (6) Peritoneal (7) Pleural (8) Pulmonar (9) Sanguíneo (10) Traqueal (11) Urogenital Outros _____	SítInf_
Evolução	(1) Alta Hospitalar (2) Óbito relacionado à infecção (3) Óbito não relacionado à infecção	Evol_

Perfil Microbiológico	
Cultura Microbiológica	Bactéria(s):
Perfil de Resistência	Antibióticos resistentes: Antibióticos sensíveis:

2.2. RELATÓRIO DE PESQUISA

O projeto “Perfil clínico e microbiológico de infecções tratadas com vancomicina” apresenta-se como um trabalho de pesquisa realizado em equipe, que se sucedeu em várias etapas burocráticas para chegar ao artigo a ser avaliado.

Primeiramente, o tema a ser trabalhado, bem como o detalhamento do projeto foram discutidos entre os pesquisadores, em algumas reuniões durante os meses de agosto e setembro de 2018, após isto, o projeto foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Pós-Graduação do HSVP no dia 10/08/18 (Anexo 1), e pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Fronteira Sul, sob o nº 3.087.220 na data de 17 de dezembro de 2018 (Anexo 2).

O estudo foi desenvolvido dentro do cronograma apresentado, com algumas ressalvas quanto a sua execução. Ao observar os prontuários, nos deparamos com a ausência de muitas das informações que buscávamos e dificuldade em acessar outras, também de interesse a princípio. Então, trabalhamos com as informações que encontramos e consideramos de relevância e adaptamos o instrumento de coleta de dados. Assim, foi elaborada outra ficha denominada de Ficha de Dados Oficial que foi utilizada para este procedimento, em anexo neste relatório (Anexo 3).

A coleta de dados se sucedeu nos meses de abril e maio de 2019 em horários disponíveis juntamente com o coorientador do projeto que trabalha no setor da coleta, o que facilitou a discussão dos dados. Os dados foram transferidos e organizados em planilha no Excel, visto que seria mais simples do que o Epidata, e estão arquivados em local seguro, de domínio de acesso pelo coorientador do projeto.

Os resultados foram analisados por distribuição de frequências visto que a amostra foi muito pequena para considerar uma análise com significância estatística.

A amostra foi menor que a esperada visto que no momento de escrita do projeto

não se levou em consideração o tempo de internação dos pacientes, o que levou a superestimação do número de pacientes. Ademais, já era sabido entre nós que teríamos certeza do número da amostra apenas após execução do projeto.

A discussão dos dados, elaboração e correção do artigo foi realizada pessoalmente e via e-mail entre os pesquisadores.

Entre as limitações encontradas, tem-se que o projeto dependeu de dados coletados de prontuários eletrônicos, isto é, trata-se de uma fonte secundária. Primeiro que muitos dados que buscávamos não foram encontrados, e, segundo, podem não ser considerados totalmente confiáveis, já que há possibilidade de estes terem sido registrados de maneira errônea e são preenchidos por diversos setores.

Além disso, muitos pacientes tiveram que ser excluídos do estudo por não apresentarem todas as informações necessárias, como dados do antibiograma, e muitos dados estavam em partes diferentes do sistema, o que levaria mais tempo do que o disponível para execução da pesquisa.

Também, muitas informações que a princípio eram objetivos específicos deste trabalho não foram usadas no estudo em vista de não serem encontradas facilmente em prontuários.

Como pontos fortes deste projeto, tem-se que se conseguiu alcançar a maioria dos objetivos, tais como a relação de resistência a oxacilina, os sítios de infecções mais comuns, e a quantidade de antibióticos usados em associação.

Além disto, ainda obtemos alguns dados sobre MIC, tempo de tratamento com a Vancomicina e razão de leucócitos no início e no fim do tratamento e de creatinina no início, no meio e no final do tratamento com a Vancomicina, que não estavam inclusos como objetivos iniciais, mas foram considerados relevantes ao longo da execução do projeto.

Assim, conseguiu-se encontrar novos dados, além do proposto inicial, que estão disponíveis em nosso banco de dados.

Contudo, não colocamos em nosso artigo dados sobre os valores de leucócitos e creatinina devido ao fato do objetivo inicial deste projeto não os incluir, em específico, previamente.

Ao final do projeto, percebeu-se que é interessante realizar um estudo específico do perfil bacteriológico já que no início da pesquisa foram vistas controvérsias na escolha da Vancomicina em comparação ao antibiograma.

Sugere-se analisar mais profundamente o banco de dados que dispomos, afinal, como o estudo incluiu pacientes acima de 21 anos apenas, os dados pediátricos não foram analisados, podendo ser estudados posteriormente.

Propõe-se ainda realizar o mesmo estudo em anos seguintes para fazer um comparativo e observar as taxas de resistência ao longo do tempo.

Ao final do projeto, profunda gratidão pela oportunidade de aprender como elaborar um projeto de conclusão de curso, fazer pesquisa e construir um artigo, ainda que este seja um conhecimento a ser continuamente adquirido, lapidado e renovado.

2.2.1. ANEXOS
2.2.1.1 Anexo 1

HOSPITAL SÃO VICENTE DE PAULO



Passo Fundo, 28 de agosto de 2018.

Parecer

Autor(a): Juliana Grasielle dos Santos

Orientador(a): Dr. Julio Cesar Stobbe

Responsável HSVP: Farm. José Afonso Corrêa da Silva

Caros Pesquisadores,

A Comissão de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital São Vicente de Paulo analisou seu projeto intitulado: **“Perfil Clínico e Microbiológico de Infecções tratadas com Vancomicina”** e aprovou o estudo.

Queremos lembrar da necessidade de o pesquisador e o responsável junto à instituição manterem o Instituto de Educação Ensino e Pesquisa do Hospital São Vicente de Paulo atualizado sobre o desenvolvimento do projeto dentro do Hospital, informando sobre a aprovação na Plataforma Brasil e também sobre publicações ou apresentações dos resultados desta pesquisa (relatórios parciais e finais deverão ser encaminhados a este setor), inserindo o HSVP nas publicações advindas deste projeto.

O Instituto agradece a iniciativa em pesquisar no Hospital Ensino São Vicente de Paulo e deseja um ótimo trabalho aos pesquisadores, ressaltando que sejam cumpridas as normas regulamentares do HSVP e da Resolução CNS 466/12.

Atenciosamente,

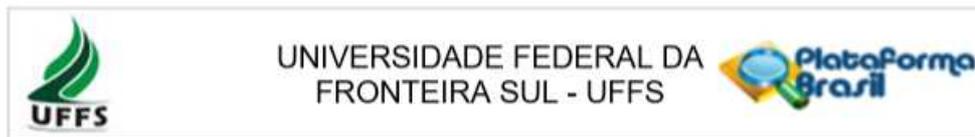

Alexandre Pereira Jognon, MD, PhD
Diretor

Instituto de Educação Ensino e Pesquisa
Hospital São Vicente de Paulo


Valéria Sumye Milani

Centro de Pesquisa e Pós-Graduação
Hospital São Vicente de Paulo

2.2.1.2 Anexo 2



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL CLÍNICO E MICROBIOLÓGICO DE INFECÇÕES TRATADAS COM VANCOMICINA

Pesquisador: Julio Cesar Stobbe

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 00644818.4.0000.5564

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.087.220

Apresentação do Projeto:

TRANSCRIÇÃO DO PROTOCOLO NA PLATAFORMA BRASIL

“JULIANA GRASIELE DOS SANTOS

PERFIL CLINICO E MICROBIOLÓGICO DE INFECÇÕES TRATADAS COM VANCOMICINA

PASSO FUNDO, RS 2018

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina na Universidade Federal da Fronteira Sul

Orientador: Prof. Dr. Julio Cesar Stobbe

Coorientador: Prof. Me. Jose Afonso Correa da Silva

(...)

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 3.087.220

Resumo:

O presente estudo, de caráter exploratório descritivo e de abordagem quantitativa, com dados retrospectivos, tem como objetivo descrever o perfil clínico, microbiológico das infecções tratadas com vancomicina, incluindo dados acerca dos sítios de infecção, perfis de resistência e sensibilidade dos patógenos encontrados, entre outras variáveis sociodemográficas. A pesquisa será desenvolvida em hospital filantrópico de grande porte ligado ao ensino e a pesquisa, pertencente a rede de hospitais da Sentinelas – HSVP, Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo - RS. Espera-se a partir do estudo, ser possível determinar o perfil das infecções tratadas com Vancomicina, bactérias mais sensíveis a vancomicina, prevalência de resistência microbiana; e que em casos de bactéria multirresistente a antibioticoterapia associada se fez necessária principalmente em casos de nefrotoxicidade. Além disso, mostrar quais os sítios de infecção mais comuns do emprego da vancomicina. Entre os resultados, também deseja-se traçar perfil epidemiológico caracterizando o padrão das infecções nos pacientes na qual o emprego da vancomicina fez-se necessário."

Objetivo da Pesquisa:

TRANSCRIÇÃO DO PROTOCOLO NA PLATAFORMA BRASIL

Objetivo Primário:

Descrever o perfil clínico e microbiológico das infecções tratadas com vancomicina.

Objetivo Secundário:

Pesquisar quais bactérias se mostraram sensíveis a vancomicina e se estas eram resistentes a outro antibiótico (metilina, oxacilina).

Observar o uso de antibioticoterapia associada e quando esta se fez necessária, a posologia utilizada, e ocasiões em que foram realizadas doses de ataque e período de uso do antibiótico.

Descrever os sítios de infecção mais comuns, nos quais a vancomicina foi empregada e o modo de administração.

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 3.087.220

Comparar dados obtidos com os encontrados na literatura científica.”

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

TRANSCRIÇÃO DO PROTOCOLO NA PLATAFORMA BRASIL

“Riscos:

A participação do estudo oferece riscos mínimos de exposição de dados, e, para minimizar os riscos, os autores utilizarão códigos numéricos ao invés de nomes dos pacientes. A equipe de pesquisa se compromete em manter a confidencialidade dos dados e da identificação dos envolvidos. O estudo será prontamente interrompido caso os riscos de exposição de dados ocorram.

Benefícios:

Salienta-se que os benefícios que poderão ser obtidos por meio do presente estudo consistem em material de base científica para elaborar estratégias de prevenção a resistência a antibióticos, seguimento de protocolos terapêuticos adequadamente, educação no tratamento de infecções adaptados às necessidades e isto está relacionado a benefícios aos pacientes. Para os pacientes, os benefícios estão implicados no melhor conhecimento a respeito de seu perfil epidemiológico e de resistência microbiana ao tratamento com vancomicina, o que consequentemente proporciona um melhor manejo terapêutico. Embora o estudo aborde pacientes que podem não estar mais internados no hospital, são pessoas que podem tanto voltar a ser internadas, como necessitar de novos tratamentos antimicrobianos, e assim, o perfil traçado pelo estudo pode os beneficiar amplamente.”

AVALIAÇÃO DOS RISCOS E BENEFÍCIOS:

Os riscos e benefícios encontram-se adequadamente descritos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante, com temática de considerável impacto social para UFFS e região. A metodologia

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural CEP: 89.815-800

UF: SC Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: oep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 3.087.220

apresenta preocupação ética e encadeamento metodológico que viabiliza a avaliação pelo CEP, conforme preconizam as Resoluções 466/2012 e 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos obrigatórios pelas Resoluções 466/2012 e 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde encontram-se presentes.

Recomendações:

Não há sugestões no momento.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O/a Pesquisador/a atendeu integralmente às pendências apontadas no Parecer consubstanciado de número 2.991.693, de 30 de Outubro de 2018. Logo, no momento, o protocolo não possui pendências éticas e/ou legais, de acordo com as Resoluções 466/2012 e 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, ficando autorizado a partir desta data a iniciar a etapa de coleta de dados. O/a Pesquisador/a é obrigado a informar ao CEP/UFFS sobre todo e qualquer evento importante no desenvolvimento deste protocolo de pesquisa, bem como apresentar os Relatórios parciais e final conforme previstos nestas legislações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado (a) Pesquisador(a)

A partir desse momento o CEP passa a ser corresponsável, em termos éticos, do seu projeto de pesquisa – vide artigo X.3.9. da Resolução 466 de 12/12/2012.

Fique atento(a) para as suas obrigações junto a este CEP ao longo da realização da sua pesquisa. Tenha em mente a Resolução CNS 466 de 12/12/2012, a Norma Operacional CNS 001/2013 e o Capítulo III da Resolução CNS 251/1997. A página do CEP/UFFS apresenta alguns pontos no documento "Deveres do Pesquisador".

Lembre-se que:

1. No prazo máximo de 6 meses, a contar da emissão deste parecer consubstanciado, deverá ser enviado um relatório parcial a este CEP (via NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil) referindo em que fase do projeto a pesquisa se encontra. Veja modelo na página do CEP/UFFS. Um novo relatório parcial deverá ser enviado a cada 6 meses, até que seja enviado o relatório final.
2. Qualquer alteração que ocorra no decorrer da execução do seu projeto e que não tenha sido prevista deve ser imediatamente comunicada ao CEP por meio de EMENDA, na Plataforma Brasil. O não cumprimento desta determinação acarretará na suspensão ética do seu projeto.

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br



Continuação do Parecer: 3.087.220

3. Ao final da pesquisa deverá ser encaminhado o relatório final por meio de NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil. Deverá ser anexado comprovação de publicização dos resultados. Veja modelo na página do CEP/UFFS.

Em caso de dúvida:

Contate o CEP/UFFS: (49) 2049-3745 (8:00 às 12:00 e 14:00 às 17:00) ou cep.uffs@uffs.edu.br;

Contate a Plataforma Brasil pelo telefone 136, opção 8 e opção 9, solicitando ao atendente suporte Plataforma Brasil das 08h às 20h, de segunda a sexta;

Contate a "central de suporte" da Plataforma Brasil, clicando no ícone no canto superior direito da página eletrônica da Plataforma Brasil. O atendimento é online.

Boa pesquisa!

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1234581.pdf	09/11/2018 11:18:45		Aceito
Outros	INSTRUMENTO_DE_COLETA_DADOS.pdf	09/11/2018 11:09:41	Julio Cesar Stobbe	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DETALHADO.pdf	09/11/2018 11:08:40	Julio Cesar Stobbe	Aceito
Outros	CARTA.pdf	09/11/2018 10:40:43	Julio Cesar Stobbe	Aceito
Outros	TERMO_DE_USO_DE_DADOS_DE_ARQUIVOS.pdf	05/10/2018 09:20:33	Julio Cesar Stobbe	Aceito
Parecer Anterior	PARECER_HOSPITAL.pdf	05/10/2018 09:17:10	Julio Cesar Stobbe	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	05/10/2018 09:16:32	Julio Cesar Stobbe	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	05/10/2018 09:16:00	Julio Cesar Stobbe	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar

Bairro: Área Rural

CEP: 89.815-899

UF: SC

Município: CHAPECO

Telefone: (49)2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DA
FRONTEIRA SUL - UFFS



Continuação do Parecer: 3.087.220

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CHAPECO, 17 de Dezembro de 2018

Assinado por:
Valéria Silvana Faganello Madureira
(Coordenador(a))

Endereço: Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul - Bloco da Biblioteca - sala 310, 3º andar
Bairro: Área Rural **CEP:** 89.815-899
UF: SC **Município:** CHAPECO
Telefone: (49)2049-3745 **E-mail:** cep.uffs@uffs.edu.br

Página 06 de 06

2.2.1.3 Anexo 3

Ficha de Dados OFICIAL		Nº
Variáveis da População		Código
Idade (anos)	(1) 21 - 40 anos (2) 41 - 60 anos (3) 61 - 80 anos (4) > 81 anos	Idade__
Gênero	(1) Masculino (2) Feminino	Gen__
Etnia	(1) Branca (2) Preta (3) Amarela (4) Parda (5) Indígena	Etnia__
IMC	(1) < 18,5 (2) 18,5 - 24,9 (3) 25 - 29,9 (4) 30 - 34,9 (5) 35 - 39,9 (6) > 40	Imc__
Dias de internação	(1) < 30 dias (2) 30-59 dias (3) 60-90 dias (4) > 90 dias	Inter__
Sítio de infecção		SítInf__
Evolução	(1) Alta Hospitalar (2) Óbito relacionado à infecção (3) Óbito não relacionado à infecção	Evol__
Resistência a Oxacilina	(1) Sim (2) Não	Res__
Tempo de tratamento com Vancomicina (dias)	(1) < 10 dias (2) 10-20 dias (3) > 20 dias	Tempo__
Indicação da Vancomicina		Indic__
Antibióticos concomitantes (nº)	(1) ≤2 antibióticos (2) 3-4 antibióticos (3) ≥ 5 antibióticos	Antb__
Esquema posológico		Esq__
Leucócitos	Início _____ Fim _____	Leuc__ Leuc__
Creatinina	Início _____ Meio _____ Fim _____	Cr__ Cr__ Cr__

3. ARTIGO

O artigo será apresentado nas páginas seguintes conforme normas da Revista Brasileira de Farmácia.

**Perfil Clínico e Epidemiológico de Pacientes com Infecções Tratadas com
Vancomicina em Hospital Terciário do Sul do Brasil**

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF PATIENTS WITH INFECTIONS TREATED
WITH VANCOMYCIN IN THE SOUTHERN BRAZIL TERTIARY HOSPITAL

Juliana Grasielle dos Santos¹, José Afonso Corrêa da Silva² & Júlio Cesar Stobbe³

¹ Discente do curso de medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul - Passo Fundo, RS

² Farmacêutico do Hospital São Vicente de Paulo - Passo Fundo, RS.

³ Docente do curso de medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul - Passo Fundo, RS.

Autor correspondente

Nome: Juliana Grasielle dos Santos

E-mail: juliana.grasi@gmail.com

Endereço: Rua Paissandu, 1411, Centro, Passo Fundo, RS, 99010100.

Telefone: (54) 981107070

RESUMO

O propósito deste estudo foi avaliar o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com infecções tratadas com Vancomicina. Trata-se de um estudo transversal que utilizou dados de prontuários de 199 pacientes, internados no ano de 2016 em Hospital de referência em Passo Fundo – RS. A amostra foi composta de paciente com idade igual ou superior a 21 anos e que utilizaram Vancomicina em alguma das etapas, ou como base da terapia antibacteriana. Foram excluídos pacientes cujos dados necessários não foram encontrados. Foram observadas variáveis como dados sociodemográficos, indicações, antibioticoterapia associada, tempo de internação, desfecho clínico, valores de creatinina. Também a resistência à oxacilina e a concentração inibitória mínima para estes casos. A maioria era do sexo feminino, de etnia branca, entre 61 e 80 anos e apresentavam sobrepeso. A resistência a oxacilina se deu em 45% dos casos. A indicação ocorreu principalmente por endocardite, pneumonia e infecções de pele e partes moles. Dos pacientes, 29% evoluíram para óbito, 92% destes foram devido à infecção. Verifica-se que os protocolos de administração de fármacos antibacterianos estão em constante modificação, paralelo as mudanças na etiologia das infecções, sendo assim, é preciso enfatizar que a prescrição médica deve ser baseada em evidências epidemiológicas e científicas, que estão de fácil acesso em guidelines de cada área de interesse. Propõe-se futuros estudos que possam comparar os esquemas terapêuticos com a literatura, a fim de melhorar a compreensão do uso de Vancomicina intra-hospitalar e seu emprego de modo racional e individualizado.

Palavras-Chave: Perfil de Saúde, Vancomicina, Resistência a Medicamentos.

ABSTRACT

The purpose of this study was to evaluate the clinical and epidemiological profile of patients with infections treated with vancomycin. This is a cross-sectional study in which data were collected from 199 patients hospitalized in 2016 at a reference hospital in Passo Fundo, RS. The sample consisted of patients aged 21 years or older who used vancomycin in some of the steps or as the basis of antibacterial therapy. Patients whose required data were not found were excluded. Variables such as sociodemographic data, indications, associated antibiotic therapy, period of hospital internment, clinical outcome, creatinine values were observed. Also the oxacillin resistance and the minimum inhibitory concentration for these cases. The majority were female, of white ethnicity, between 61 and 80 years old and were overweight. Resistance to oxacillin occurred in 45% of cases. The indication was mainly due to endocarditis, pneumonia and infections of skin and soft tissues. Regarding patients, 29% died, 92% of these were due to infection. It is verified that the protocols for the administration of antibacterial drugs are constantly changing, parallel to the changes in the etiology of infections, and, therefore, it is necessary to emphasize that the medical prescription must be based in epidemiological and scientific evidences, that are easily accessible in guidelines of each area of interest. Further studies such as this are proposed to better understand the use of intra-hospital vancomycin and its use in a rational and individualized form.

Keywords: Health Profile, Vancomycin, Drug Resistance.

INTRODUÇÃO

O tratamento e a prevenção de infecções tornaram-se mais efetivas, a partir da descoberta dos antibióticos naturais e suas modificações até meados de 1980. No entanto, percebe-se nos dias de hoje que o surgimento de drogas do gênero diminuiu, neste âmbito pode-se levantar diversos fatores: baixo custo-benefício, já que eram utilizados em tratamentos de curto prazo, portanto a indústria não manteve interesse na fabricação; complexidade dos processos regulatórios; e, dificuldades práticas na obtenção de compostos eficientes, que chegassem até os estudos clínicos (Livermore, 2012). Isto agrava os problemas encontrados no século XXI, no tratamento de diversas infecções, já que através de mutações e recombinações genéticas já são encontradas cepas que apresentam resistência antimicrobiana. Essa alteração genética é um dos desafios aos sistemas de saúde contemporâneos, pois estima-se que 700 mil mortes sejam causadas anualmente pela resistência antimicrobiana. Assim, sem uma mudança de abordagem para conter o problema, até 2050, a resistência antimicrobiana poderá causar mais mortes que o câncer (O'Neill, 2016).

A resistência antimicrobiana ocorre principalmente devido à pressão seletiva desempenhada pelo uso inadequado de antibacterianos no organismo humano, favorecendo o crescimento de bactérias naturalmente resistentes e/ou a aquisição de genes de resistência por cepas suscetíveis (Costelloe, 2010).

Dentre os antibióticos que surgiram para combater o advento da resistência, encontra-se a Vancomicina, porém até mesmo ela, já apresenta diversas cepas resistentes. Trata-se de um antibiótico glicopeptídeo amplamente utilizado para o tratamento de infecções gram-positivas graves e sabe-se que é um dos antibióticos mais utilizados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (Martin *et al.*, 2010)

As diretrizes da Sociedade de Doenças Infecciosas da América recomendam a Vancomicina como agente de primeira linha para infecções por *Staphylococcus aureus* meticilinorresistentes (Martin *et al.*, 2010). Diante da crescente necessidade de maior vigilância, o uso racional dos antibacterianos é de suma relevância no controle do processo de resistência bacteriana.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal realizado no Hospital São Vicente de Paulo – HSVP, unidade 1, na cidade de Passo Fundo -RS. Foi realizada uma requisição para o setor da Tecnologia de Informação – TI do HSVP da lista de pacientes que utilizaram vancomicina durante o período de 2016, em seguida, foi feita busca ativa de cada paciente pelo seu respectivo código. Foram coletados dados de pacientes internados no ano de 2016, que fizeram uso terapêutico da vancomicina.

Foram descritos os dados sociodemográficos, cujas variáveis foram sexo, etnia, Índice de Massa Corporal (IMC), faixa etária, dias de internação, desfecho da internação, óbito por infecção. Também foi avaliado o perfil clínico e farmacológico dos mesmos, uso de antibióticos concomitantes, resistência a oxacilina, tempo de tratamento com Vancomicina (em dias), indicação para o emprego da Vancomicina, razão dos níveis de creatinina no início, no meio e no fim do tratamento com o antibiótico. Além disso, foram coletados dados quanto ao sítio de infecção daqueles pacientes que tinham esta informação no prontuário de evolução médica.

Foram excluídos pacientes cujos dados necessários não foram encontrados.

Os resultados foram dispostos em tabelas a fim de avaliar a distribuição de frequência.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Pós-Graduação do HSVP, e pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Fronteira Sul, sob o nº 3.087.220.

RESULTADOS

Um total de 199 pacientes encontravam-se em uso de Vancomicina, sendo que 135 foram incluídos no estudo devido à disponibilidade dos dados de interesse. Os dados sociodemográficos estão apresentados na Tabela 1. Observa-se que a maioria foi do sexo feminino, de etnia branca, entre 61 e 80 anos e com sobrepeso.

-----local da Tabela 1-----

A Tabela 2 apresenta os dados clínicos e farmacológicos de 105 pacientes. Houve resistência à oxacilina em 45% dos casos. A indicação para uso da Vancomicina se deu principalmente por endocardite, pneumonia e infecção de pele e partes moles. Além disso, 77% dos pacientes tiveram administração de Vancomicina de 12 em 12 horas, os demais foram intervalos ajustados conforme peso e função renal.

-----local da Tabela 2-----

Foi testado a Concentração Inibitória Mínima (MIC) da Vancomicina para os 58 pacientes que apresentaram infecções resistentes à oxacilina. Desta amostra, 22 pacientes tiveram a MIC < 1,000 µg/mL, 19 pacientes tiveram a MIC = 1,500 µg/mL e 17 tiveram a MIC = 2,000 µg/mL.

Dos 105 pacientes, apenas 43 pacientes tiveram a evolução do sítio da infecção no prontuário médico, destes, 9 pacientes foram de sítio pulmonar relacionada ventilação mecânica, 10 pacientes de ferida operatória, 23 pacientes hematogênico e 1 paciente de sítio urinário relacionado sonda vesical.

Percebe-se que 29% dos pacientes evoluíram para óbito e destes, 92% foram devido à infecção. De acordo com o descrito na Tabela 1, a maioria foi internada por um período menor que 30 dias. E seguindo a tabela 2, o tempo de tratamento com Vancomicina na maioria dos casos não superou 20 dias.

Também ocorreram mais pacientes com aumento de creatinina do que redução da mesma e a elevação dos níveis de creatinina foi mais visível ao final do tratamento (Figura 2).

-----local da Figura 1-----

-----local da Figura 2-----

DISCUSSÃO

Sobre os resultados do estudo, a amostra apresentou na sua maioria pessoas com sobrepeso, 62% estavam com IMC acima do limite superior de normalidade e houve uma importante prevalência de obesidade grau 1, de 17%. Estes valores são esperados para região já que segundo dados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2008-2009, no Sul, o excesso de peso em adultos é estimado em 56,8% e obesidade em 15,9% (IBGE, 2008-2009). Isto merece atenção já que o peso interfere diretamente na dose utilizada do fármaco, a incidência cada vez maior de obesidade na atualidade levanta a questão se não estão sendo empregadas doses subterapêuticas, precisando de cuidado especial quando se trata de pacientes com este perfil (Reardon, Lau, Ensom, 2015).

Tem-se que 29% dos pacientes evoluíram a óbito, sendo que destes, 92% foram devido à infecção, o que seria preciso mais investigações para determinar se por falha no tratamento ou ainda por outros agravantes clínicos ou ambos. Tem-se que a maioria foi internada por um período menor que 30 dias, o que se correlaciona com o tempo de tratamento com Vancomicina, que na maioria dos casos não ultrapassou 20 dias.

Em comparação com outro estudo, ocorrido em hospital terciário de referência no estado do Piauí, que avalia pacientes internados em unidades de terapia intensiva, tratados com vários antibióticos, tem-se que a taxa de óbito é 44,5% (Santos *et al.* 2019).

Outro estudo, originado no hospital do interior de São Paulo, que investiga infecções hospitalares, na unidade de terapia intensiva geral na qual a evolução clínica consta que 52% foram a óbito (Michelin, AF &Fonseca, MRCC, 2018). Sugere-se que as taxas de óbito nestes estudos foram maiores provavelmente porque incluíram pacientes estritamente de UTI, que tem estado clínico sabidamente mais graves. As taxas podem variar relacionadas ao tempo de internação, gravidade da infecção e realização de procedimentos invasivos.

A ocorrência de resistência à oxacilina se deu em 45% dos casos neste estudo. Comparando estes dados com outros estudos, tem-se que uma pesquisa desenvolvida em um hospital mineiro, observou que o *S. epidermidis* apresentou 100% de sensibilidade à Vancomicina e resistência em 83,3% dos casos à oxacilina e o *S. aureus* foi sensível em 100% dos casos à Vancomicina e resistente em 75% à oxacilina (Damasceno *et al.*, 2008). Neste estudo, as taxas de resistência a oxacilina foram bem maiores, no entanto, o estudo não determinou um setor específico.

A taxa de resistência a oxacilina pode ter grande variância dentro de um mesmo país ou cidade, tem-se observado aumento das taxas de resistência com o tempo (Tavares, 2000).

De acordo com o Comité Europeu de Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos, a redução da suscetibilidade à Vancomicina é definida como uma concentração inibitória mínima - MIC > 2,000 mg /litro para *S. aureus* (Eucast, 2019). A eficácia da Vancomicina está associada a uma dosagem correta, sabe-se que quanto mais alta a MIC maior a resistência do patógeno e conseqüentemente deduz-se que maior o risco de morbimortalidade. Para cepas de *S. aureus* com MIC > 1,000 mg / litro, um antimicrobiano adicional pode ser considerado (Álvarez *et al.*, 2017). Isto pode explicar em parte a necessidade observada de antibióticos concomitantes, visto que para os 58 pacientes com resistência a oxacilina, 19 tiveram a MIC igual a 1,500 mg/litro e 17 tiveram a MIC de 2,000 mg/litro; afinal, a MIC aumentada é sabidamente critério para potencial falha terapêutica e piora da evolução (Sakoulas *et al.*, 2004).

A associação de antibióticos se faz para ampliar a cobertura de patógenos, alcançar sinergia antibacteriana, penetrar em tecidos não atingidos pela Vancomicina, quando a MIC está próxima do limite superior e assim prevenir a redução da sensibilidade, entre outras razões (Deresinski, 2009). Neste estudo, infere-se que a antibioticoterapia associada se deu principalmente para aumentar o espectro da Vancomicina, visto que foram utilizados cefepime, meropenem, piperaciclina + tazobactam e metronidazol, ou seja, antimicrobianos que cobrem espectro diferente.

Os protocolos de administração da Vancomicina estão em constante atualização, todavia e é preciso levar em conta também o peso, a idade e o estado clínico do paciente. No estudo, 77% dos pacientes tiveram administração de Vancomicina de 12 em 12 horas, mas não foram avaliados individualmente quanto a coerência do intervalo ajustado aos outros fatores clínicos, como os supracitados. A Vancomicina pode ser administrada intravenosa nas doses de 0,5 g 4 vezes ao dia ou 1 g 2 vezes ao dia ou 2 g 1 vez ao dia por infusão contínua, além disso, a vancocinemia, isto é, o monitoramento terapêutico deve ser considerado para orientar a prática clínica (Eucast, 2019).

Tem-se que a indicação para uso da Vancomicina se deu principalmente por endocardite (37%), pneumonia (33%) e infecção de pele e partes moles (15%). Dos 105 pacientes, apenas 43 pacientes tiveram a evolução do sítio da infecção no prontuário médico, destes, 9 pacientes foram de infecção pulmonar relacionada ventilação mecânica, 10 pacientes de ferida operatória, 23 pacientes o sítio foi hematogênico e 1 paciente aparelho urinário relacionado a passagem de sonda vesical.

Um estudo que aborda pacientes com infecções em UTI, em hospital terciário no Piauí, mostra superioridade das infecções quando realizados procedimentos invasivos, e além disso, a ocorrência de 27 casos destas infecções, 66,7% foi de infecção respiratória, 44,4% casos registrados de infecção da corrente sanguínea; 29,6% de infecção do trato urinário (ITU); 25,9% infecções provenientes de coleta em ponta de cateter; e 3,7% infecção de outro sítio. 29,6% foram considerados como sítio indeterminado (Santos *et al.* 2019).

A Vancomicina tem excreção quase exclusivamente renal, assim sua depuração está intimamente associada ao ritmo de filtração glomerular. Apesar da importância de se avaliar o valor da creatinina sérica, esta pode não se alterar mesmo diante de uma lesão renal significativa (Bamgbola, 2016).

As sociedades farmacêuticas tem-se utilizado de critérios de pelo menos duas ou três vezes consecutivas para IRA - Insuficiência Renal Aguda - induzida por Vancomicina: 1) elevações da

creatinina sérica em 0,5 mg / dl ou aumento de pelo menos 50% em relação ao valor basal, o que for maior; 2) o aumento deve ser documentado após vários dias de terapia com Vancomicina; 3) e nenhuma outra explicação para o comprometimento na taxa de filtração glomerular, com algumas considerações (Rybak *et al.*, 2009).

Fatores de risco para IRA incluem: intensidade da exposição à droga, para isto analisa-se a MIC; além da duração do tratamento. Outros fatores incluem comprometimento renal prévio, uso concomitante de drogas nefrotóxicas e populações de alto risco (Hanrahan *et al.*, 2015).

Considera-se população de alto risco para nefrotoxicidade induzida por Vancomicina - VIN, pessoas com pneumonia adquirida intra-hospitalar, obesidade e internadas em UTI, por exemplo (Bamgbola, 2016 & Roberts *et al.*, 2014).

A pneumonia nosocomial principalmente por estafilococos resistentes à meticilina requer a utilização de um antimicrobiano a qual o patógeno seja sensível, que ainda em muitos serviços trata-se da Vancomicina. Entretanto, para alcançar a biodisponibilidade pulmonar necessária são recomendadas doses altas para atingir um nível mínimo de 15 a 20 mg/l; isto pode estar associado ao aumento de lesão renal (Harigaya *et al.*, 2009). Portanto, recomenda-se terapêutica alternativa para evitar a nefrotoxicidade em pacientes internados em UTI, porque além da provável redução da sensibilidade ao fármaco, os pacientes, em geral, encontram-se em estado de hipoperfusão renal (Bamgbola, 2016 &, Roberts *et al.*, 2014). A obesidade implica na utilização de doses desproporcionalmente maiores, maior volume de distribuição da Vancomicina e aumento da oferta renal, com consequente aumento de risco de lesão renal, necessitando de mais estudos para esta população (Davies *et al.*, 2015).

Portanto, analisando os valores da creatinina, na Figura 1 e na Figura 2, considera-se a relevância do uso da vancomicina neste aumento, mais visível no fim do tratamento, Figura 2. Apontando que o perfil que este estudo apresenta tem a sua maioria pessoas com sobrepeso e com uma das principais indicações a pneumonia, o que favorece a lesão renal, por razões já citadas.

CONCLUSÕES

É de grande importância estudar o perfil sociodemográfico, clínico e farmacológico dos pacientes que recebem a administração de Vancomicina, visto que a resistência de alto nível à Vancomicina por *S. aureus* e os demais microrganismos tem sido considerada uma grande ameaça clínica e epidemiológica.

A prescrição incorreta de antimicrobianos é no mínimo questionável e expõe os pacientes a vários riscos tais como toxicidade renal, hepática, e possíveis efeitos adversos. Concentrações séricas inferiores à MIC contribuem fortemente para o desenvolvimento de resistência aos antibacterianos e, portanto, merece atenção.

Em vista da grande prevalência de antibioticoterapia associada é preciso avaliar melhor antibioticoterapia e enfatizar que a prescrição médica seja baseada em *guidelines* embora seja individual de acordo com a microbiologia hospitalar, o quadro clínico do paciente e a experiência clínica.

Limitações e pontos fortes

O projeto dependeu fonte secundária. Além disso, muitos pacientes tiveram que ser excluídos do estudo por não apresentarem todas as informações necessárias.

O projeto conseguiu atender a maioria dos objetivos e ainda obtemos dados sobre MIC, tempo de tratamento com a Vancomicina e razão de creatinina no início, no meio e no final do tratamento com a Vancomicina.

Perspectivas futuras

É interessante realizar um estudo do perfil bacteriológico já que no início da pesquisa foram observadas controvérsias na escolha da Vancomicina em comparação ao antibiograma. Dados pediátricos não foram analisados, podendo ser estudados posteriormente. Propõe-se ainda realizar o mesmo estudo em anos seguintes para fazer um comparativo e observar as taxas de resistência ao longo do tempo.

REFERÊNCIAS

- Álvarez, R, López Cortés, LE, Molina, J, Cisneros, JM, Pachón, J. Optimizing the Clinical Use of Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 60(5), 2601-9, 2016.
- Bamgbola O. Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 7(3), 136-47, 2016.
- Brasil. IBGE. *Pesquisa de Orçamentos Familiares, 2008-2009*. Antropometria e Estado Nutricional de Crianças e Adolescentes e Adultos no Brasil. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv45419.pdf>>. Acesso em 26 mai. 2019.
- Costelloe, C, Metcalfe, C, Lovering, A, Mant, D, Hay, AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 340, c2096, 2010.
- Damasceno, DD, Terra, FS, Dutra, PO, Libânio, SIC. Perfil da incidência bacteriana e resistência antimicrobiana em uma instituição hospitalar. *REME - Rev Min Enferm*, 12 (1), 104-9, 2008.
- Davies, SW, Efird, JT , Guidry, CA, Dietch, ZC, Willis, R, Shah, PM, Hennessy SA, Sawyer, RG. Vancomycin-associated nephrotoxicity: the obesity factor. *Surg Infect (Larchmt)*. 16: 684-93, 2015.
- Deresinski, S. Vancomycin in combination with other antibiotics for the treatment of serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. *Clin Infect Dis*. 49, 1072-9, 2009.
- Eucast. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, valid from 2019-01-01. Disponível em: <http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/> Acesso em 18 mai. 2019.
- Hanrahan, TP, Kotapati, C, Roberts, MJ, Rowland, J, Lipman, J, Roberts, JA, Udy, Um. Factors associated with vancomycin nephrotoxicity in the critically ill. *Anaesth Intensive Care*. 43: 594-99, 2015.
- Harigaya, Y, Bulitta, J, Forrest, A, Sakoulas, G, Lesse, A, Mylotte, J, Tsuji, BT. Pharmacodynamics of vancomycin at simulated epithelial lining fluid concentrations against methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): implications for dosing in MRSA pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 53: 3894-901, 2009.
- Livermore, DM. Current epidemiology and growing resistance of Gram-Negative pathogens. *Korean J Intern Med*. 27, 128-42, 2012.
- Martin, JH, Norris, R, Barras, M, Roberts J, Morris, R, Doogue, M, Jones, GRD. 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. *Clin Biochem Rev*. 31, 21-4, 2010.
- O'Neill, J. The Review on Antimicrobial Resistance. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final

Report and Recommendation. *AMR Review*. Reino Unido, 2016.

Reardon, J, Lau, TTY, Ensom, MHH. Vancomycin loading doses: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 49 (5), 557-65, 2015.

Roberts, JA, Abdul-Aziz, MH, Lipman, J, Mouton, JW, Vinks, AA, Felton, TW, Hope WW, Farkas, A, Neely, MN, Schentag, JJ, Drusano, G, Frey, OR, Theuretzbacher, U, Kuti, JL. International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 14: 498-509, 2014.

Rybak, M, Lomaestro, B, Rotschafer, JC, Jr Moellering, R, Craig, W, Billeter, M, Dalovisio, JR, Levine, DP. 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 (1): 82-98, 2009.

Santos, AV, Silva, MRP, Carvalho, MM, Carvalho, LRB, Moura, MEB, Landim, CAP. Perfil das Infecções Hospitalares nas Unidades de Terapia Intensiva de um Hospital de Urgência. *Rev enferm UFPE online.*, 10(Supl. 1):194-201, 2016. Disponível em:<<https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/viewFile/10940/12241>>. Acesso em 19 de mai. 2019.

Sakoulas, G, Moise-Broder, PA, Schentag, J, Forrest, A, Moellering, RC Jr, Eliopoulos, GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J. Clin. Microbiol*. 42 (6): 2398-402. 2004.

Tavares, W. Problem gram-positive bacteria: resistance in staphylococci, enterococci, and pneumococci to antimicrobial drugs. *Rev Soc Bras Med Trop*. 33 (3): 281-301, 2000.

ANEXO - FIGURAS, TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 1 - **Dados sociodemográficos e clínicos de pacientes com infecções tratados com vancomicina no período de 2016 no Hospital São Vicente de Paulo – Passo Fundo, RS. (n=135)**

Dados sociodemográficos	N (%)
Sexo	
Feminino	74(45,2)
Masculino	61(54,8)
Etnia	
Branca	128(95)
Parda	4(3)
Negra	3(2)
IMC (Índice de Massa Corporal)	
> 18,5	7(5)
18,5 - 24,9	45(33)
25 - 29,9	40(30)
30 - 34,9	23(17)
35 - 39,9	15(11)
> 40	5(4)
Faixa etária	
21 - 40 anos	29(21)
41 - 60 anos	43(32)
61 - 80 anos	53(39)

> 81 anos 10(8)

Dias de internação

< 30 dias 71(53)

30-59 dias 45(33)

60-90 dias 12(9)

> 90 dias 7(5)

Desfecho da internação

Alta 96(71)

Óbito 39(29)

Óbito por infecção

Sim 36(27)

Não 99(73)

Tabela 2 - Dados farmacológicos de pacientes com infecções tratados com vancomicina no período de 2016 no Hospital São Vicente de Paulo – Passo Fundo, RS. (n=105)

Dados clínicos e farmacológicos	n (%)
Antibióticos concomitantes* (nº)	
≤2 antibióticos	64(61)
3-4 antibióticos	28(27)
≥ 5 antibióticos	13(12)
* cefepime, meropenem, piperaciclina + tazobactam e metronidazol	
Resistência à Oxacilina	
Sim	47(45)
Não	58(55)
Tempo de tratamento com Vancomicina (dias)	
< 10 dias	47(45)
10-20 dias	39(37)
> 20 dias	19(18)
Indicação da Vancomicina	
Pneumonia	35(33)
Infecção de pele e partes moles	16(15)
Meningite	1(1)
Bacteremia, Infecções	4(4)
Relacionados a Cateter Venoso Central	1(1)

Infecção do Trato Urinário (ITU)	5(5)
Osteomielite	2(2)
Endocardite	39(37)
Outras Infecções do Sistema Nervoso	2(2)

Central < 30 dias

Figura 1 - Gráfico representativo da razão dos níveis de Creatinina Inicial/ Medial de pacientes com infecções tratados com vancomicina no período de 2016 no Hospital São Vicente de Paulo – Passo Fundo, RS.

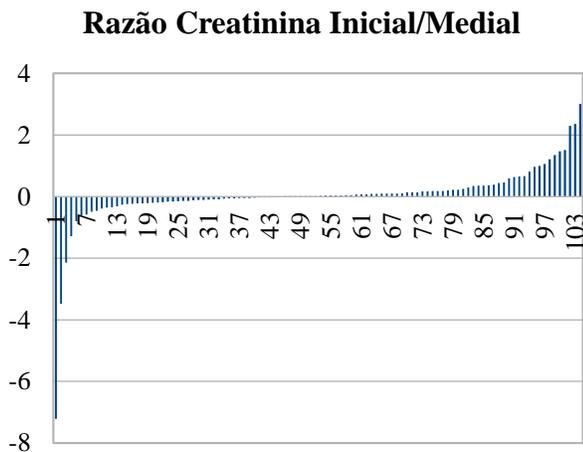
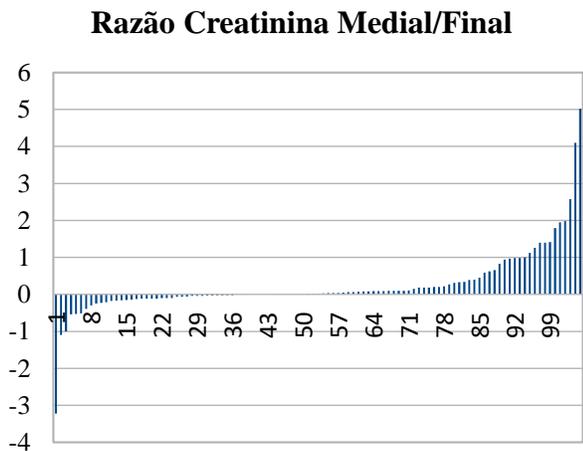


Figura 2 - Gráfico representativo da razão dos níveis de Creatinina Inicial/ Medial de pacientes com infecções tratados com vancomicina no período de 2016 no Hospital São Vicente de Paulo – Passo Fundo, RS.



APÊNDICE 1 – ÁREAS TEMÁTICAS

Área de Concentração: Farmácia Clínica

Categoria do Manuscrito: Artigo original

Autores:

Juliana Grasielle dos Santos: _____

José Afonso Corrêa da Silva: _____

Júlio Cesar Stobbe: _____

**APÊNDICE 2 – CARTA DE RESPONSABILIDADE PELO MANUSCRITO A SER
SUBMETIDO PARA A PUBLICAÇÃO NA REVISTA BRASILEIRA DE FARMÁCIA**

Sr Editor,

Declaramos que o manuscrito intitulado “Perfil Clínico e Epidemiológico de Pacientes com Infecções Tratadas com Vancomicina em Hospital Terciário do Sul do Brasil” de nossa autoria é um trabalho original, sendo que nem sua versão integral ou parcial, nem outro trabalho de nossa autoria com conteúdo similar foi publicado ou está sendo submetido para publicação em outro periódico impresso ou eletrônico. Declaramos que o presente manuscrito se enquadra na categoria:

(x) artigo original; () artigo de revisão; () relato de caso; () biografia; () assunto geral; () editorial

Área de concentração (Apêndice 1): **Farmácia Clínica**

Sugestão de possíveis revisores para este manuscrito:

1. _____ E-mail: _____
2. _____ E-mail: _____
3. _____ E-mail: _____

Sugestão de não revisores para este manuscrito:

1. _____ E-mail: _____
2. _____ E-mail: _____

Declaramos ainda que estamos à disposição da Revista Brasileira de Farmácia para prestar qualquer esclarecimento ao Corpo Editorial.

Passo Fundo, 30 de junho de 2019.

Autores:

Juliana Grasielle dos Santos: _____

José Afonso Corrêa da Silva: _____

Júlio Cesar Stobbe: _____

APÊNDICE 3 – DECLARAÇÃO DE ORIGINALIDADE E CESSÃO DE DIREITOS

AUTORAIS

Declaro que o presente manuscrito é original, não tendo sido submetido à publicação em qualquer outro período nacional ou internacional, quer seja em parte ou em sua totalidade. Declaro ainda que, uma vez publicado na Revista Brasileira de Farmácia, editada pela Associação Brasileira de Farmacêuticos, o mesmo jamais será submetido por mim ou por qualquer um dos demais co-autores a qualquer outro periódico. Através deste instrumento, em meu nome e em nome dos demais co-autores, por ventura existentes, cedo os direitos autorais, do referido artigo à Associação Brasileira de Farmacêuticos e declaro estar ciente que a não observância deste compromisso submeterá o infrator a sanções e penas previstas na Lei de Proteção de Direitos Autorais (No 9610, de 19/02/98).

Passo Fundo, 30 de junho de 2019.

Autores:

Juliana Grasielle dos Santos: _____

José Afonso Corrêa da Silva: _____

Júlio Cesar Stobbe: _____

APÊNDICE 4 –DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSES

Ao Conselho Editorial da Revista Brasileira de Farmácia:

Eu, Juliana Grasielle dos Santos, autora do manuscrito intitulado “Perfil Clínico e Epidemiológico de Pacientes com Infecções Tratadas com Vancomicina em Hospital Terciário do Sul do Brasil”, declaro que nos últimos 5 anos e para o futuro próximo que () possuo ou (x) não possuo conflito de interesse de ordem:

- (x) pessoal,
- (x) comercial,
- (x) acadêmico,
- (x) político,
- (x) financeiro.

Declaro também que todo apoio financeiro e material recebido para o desenvolvimento da pesquisa ou trabalho que resultou na elaboração do presente manuscrito estão claramente informados no texto. As relações financeiras ou de qualquer outro tipo que possam levar a um conflito de interesse estão completamente manifestadas abaixo ou em documento anexo:

Declaramos nenhum conflito de interesse e/ou apoio financeiro.

Passo Fundo, 30 de junho de 2019.

Autores:

Juliana Grasielle dos Santos: _____

José Afonso Corrêa da Silva: _____

Júlio Cesar Stobbe: _____