

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE FARMÁCIA



A infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina:
Caracterização, tratamento e monitorização da terapêutica

Maria Inês Antunes de Ascensão

CURSO DE MESTRADO EM FARMÁCIA HOSPITALAR

2009

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE FARMÁCIA

CURSO DE MESTRADO EM FARMÁCIA HOSPITALAR

A infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina:
Caracterização, tratamento e monitorização da terapêutica

Maria Inês Antunes de Ascensão

**LISBOA
2009**

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Maria Eugénia Pereira, co-orientadora desta dissertação, pelo incentivo para a realização deste estudo, pela proposta do tema e por tudo o que me ensinou.

À Professora Doutora Maria Rosário Lobato, orientadora desta dissertação, pelo seu interesse, pelas suas sugestões e comentários e disponibilidade na realização desta dissertação.

Ao Professor Doutor José Augusto Morais, pela sua disponibilidade e interesse neste trabalho e por me ter ensinado e despertado para a Farmacocinética.

Ao Dr. Luís Telo, Director da Unidade de Cuidados Intensivos de Pneumologia do Hospital Pulido Valente, que autorizou a utilização dos dados e a consulta dos processos clínicos na Unidade de Cuidados Intensivos de modo a tornar possível a realização deste trabalho, e também pela sua amizade, paciência e disponibilidade.

Ao Dr. Armindo Ramos, Director da Unidade de Cuidados Intensivos Médico-Cirúrgicos do Hospital Pulido Valente, que autorizou a utilização dos dados e a consulta dos processos clínicos na Unidade de Cuidados Intensivos de modo a tornar possível a realização deste trabalho e pela sua disponibilidade para esclarecer algumas dúvidas durante a recolha de dados.

À Dra. Luísa Machado, Directora dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Pulido Valente, e a todos os meus colegas pela sua contribuição para a realização deste trabalho.

À Dra. Dinah Carvalho, Farmacêutica Especialista em Análises Clínicas, pela ajuda na consulta dos resultados laboratoriais dos doentes.

À minha amiga e colega Catarina Oliveira, Mestre em Farmácia Hospitalar, pela ajuda e partilha da sua experiência.

Ao meu pai e à minha mãe, pelo seu afecto e, especialmente na realização deste trabalho, pela energia positiva e força que sempre me deram apoiando-me em todas as decisões.

RESUMO

Objectivos: Caracterizar a infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina, nomeadamente a sua prevalência e tratamento em duas Unidades de Cuidados Intensivos do Hospital Pulido Valente. Avaliar a prática da análise das concentrações plasmáticas de vancomicina, administrada em perfusão contínua no tratamento da infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina.

Metodologia: Foram avaliados os dados e os resultados referentes a 29 doentes (68 ± 14 anos) internados na Unidade de Cuidados Intensivos Médico-Cirúrgicos e na Unidade de Cuidados Intensivos de Pneumologia entre 1 de Abril de 2005 e 1 de Outubro de 2006, com um isolamento de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina e tratados com vancomicina em perfusão contínua com ou sem dose de carga. Em todos os doentes foram monitorizadas as concentrações plasmáticas de vancomicina. Foram comparados os resultados obtidos nos doentes com ajustamentos posológicos promovidos empiricamente, apenas com base nos resultados da monitorização plasmática do fármaco, com os obtidos nos doentes para os quais se recorreu a ajustamentos posológicos baseados na sua avaliação farmacocinética através da utilização do programa farmacocinético PKS (Abbottbase Pharmacokinetics System). Foi também analisada a importância da dose de carga no início do tratamento.

Resultados: O tempo médio de tratamento foi de 253 ± 121 horas. O tempo médio para alcançar a concentração plasmática mínima pretendida de $15 \mu\text{g/mL}$ de vancomicina entre o grupo de doentes que recebeu uma dose de carga de 1000 mg e o grupo que recebeu 500 mg foi de 4,02 vs 29,93 horas. Os doentes tratados com vancomicina sem ajustamento baseado no seu estudo farmacocinético tiveram concentrações em *steady state* mais elevadas, uma maior flutuação entre a concentração mínima e a concentração máxima e uma maior percentagem de concentrações medidas superiores a $25 \mu\text{g/mL}$ (concentração plasmática máxima pretendida). Neste mesmo grupo de doentes, 16,7% interromperam temporariamente o tratamento de modo a diminuir a concentração plasmática da vancomicina e 33,33% suspenderam o tratamento com concentrações plasmáticas tóxicas.

Conclusões: A administração de uma dose de carga de 1000 mg traduz-se numa diminuição significativa do tempo necessário para atingir a concentração mínima desejada em *steady state*, quando comparada com a administração 500 mg de dose de carga de vancomicina. A análise farmacocinética individualizada com base nos valores de concentração da vancomicina permite fazer ajustamentos de posologia mais adequados e ter uma melhor previsão das concentrações plasmáticas terapêuticas, evitando o risco de toxicidade induzida. Na optimização da terapêutica com vancomicina verifica-se a importância de uma equipa multidisciplinar de cuidados de saúde, na qual o farmacêutico desempenha um papel fundamental na análise farmacocinética.

Palavras-chave: monitorização farmacocinética; vancomicina; dose de carga; *Staphylococcus aureus* resistente à metilina.

ABSTRACT

Objective: To characterize methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection, the prevalence and treatment from two Intensive Unit Care in Hospital Pulido Valente. Evaluate the monitoring of the vancomycin plasma concentrations administrated by continuous infusion in the treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection.

Methodology: Data and results were analyzed in 29 patients (68 ± 14 years) hospitalized in Unidade de Cuidados Intensivos Médico-Cirúrgicos and in Unidade de Cuidados Intensivos de Pneumologia between 1st of April 2005 and 1st of October 2006, with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolate and treated with vancomycin in continuous infusion with or without a loading dose. The plasma concentrations of vancomycin were monitored for all the patients. The results obtained were compared between the patients that had empiric dose adjustments and patients that had dose adjustments of vancomycin based on the pharmacokinetic analysis with the program PKS (Abbottbase Pharmacokinetics System). It was also analyzed the importance of the loading dose in the beginning of the treatment.

Results: The mean of the duration of treatment was 253 ± 121 hours. The mean time to reach the minimum plasma concentration pretended of $15 \mu\text{g/mL}$ of vancomycin between the group that received a loading dose of 1000 mg and the group that had 500 mg was 4,02 vs 29,93 hours. Patients treated with vancomycin without dose adjustment based on the pharmacokinetics analysis had higher *steady state* concentrations, a bigger fluctuation between maximum and minimum concentration and a higher percentage of measured concentrations superior to $25 \mu\text{g/mL}$ (maximum plasma concentration). In the same group of patients, 16,7% had to interrupt vancomycin treatment temporarily in order to allow plasma concentrations to decrease and 33,33% ended therapy with vancomycin with toxic plasma concentrations.

Conclusions: The administration of a loading dose of 1000 mg results in a significant reduced time to reach the minimum plasma concentration desired in *steady state*, when compared with the administration of a loading dose of 500 mg of vancomycin. The individualized pharmacokinetic analysis based on the plasma concentration of vancomycin allows more adequate dose adjustments and a more accurate prediction of therapeutic plasma concentrations, decreasing the risk of induced toxicity. In the optimization of vancomycin therapy it is confirmed the importance of a multidisciplinary health care team, in witch the pharmacist has an important role in the pharmacokinetic studies.

Key words: pharmacokinetic monitoring; vancomycin; loading dose; methicillin resistant *Staphylococcus aureus*.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	2
RESUMO	3
ABSTRACT	4
ÍNDICE	5
LISTA DE ABREVIATURAS	7

1ª PARTE

1.	INTERESSE E ACTUALIDADE DO TEMA	9
2.	MICROBIOLOGIA	10
3.	EPIDEMIOLOGIA	10
4.	RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS	11
5.	CLONES PANDÉMICOS DE SAMR	14
6.	EVOLUÇÃO CLONAL EM PORTUGAL	15
7.	EMERGÊNCIA DE <i>S. AUREUS</i> COM RESISTÊNCIA INTERMÉDIA E RESISTENTES À VANCOMICINA	16
8.	“MIC CREEP” DA VANCOMICINA	19
9.	FACTORES DE VIRULÊNCIA / PATOGENICIDADE	21
10.	FACTORES DE RISCO	22
11.	MODO DE TRANSMISSÃO	23
12.	INFECCÕES/ MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	24
13.	INFECCÕES NAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS – PREVALÊNCIA E MORTALIDADE	24
14.	INFECCÕES POR SAMR ASSOCIADAS À COMUNIDADE	25
15.	IMPACTO ECONÓMICO DE INFECCÕES POR SAMR	31
16.	MEDIDAS RECOMENDADAS NA PREVENÇÃO DE INFECCÃO POR SAMR PELA COMISSÃO DE CONTROLO DE INFECCÃO HOSPITALAR DO HPV	33
17.	TRATAMENTO DE INFECCÕES POR SAMR	35
18.	ANÁLISE FARMACOCINÉTICA DA VANCOMICINA	40
18.1.	Propriedades farmacocinéticas da vancomicina	40
18.2.	Efeitos adversos	41
18.3.	Concentração plasmática e actividade	43
18.4.	Administração de vancomicina em perfusão contínua e perfusão intermitente	45
18.5.	Parâmetros farmacocinéticos da vancomicina em perfusão contínua	48

18.6.	Análise farmacocinética	52
18.7.	Análise farmacocinética <i>versus</i> ajustamento empírico da vancomicina	55
2ª PARTE		
1.	INTRODUÇÃO	58
2.	OBJECTIVOS	59
3.	MATERIAL E MÉTODOS	60
3.1.	TIPO DE ESTUDO	60
3.2.	LOCAL	60
3.3.	POPULAÇÃO EM ESTUDO	60
3.4.	FOLHAS DE NOTAÇÃO DE INFORMAÇÃO	60
3.5.	RECOLHA DA INFORMAÇÃO	61
3.6.	PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS	62
3.7.	PARÂMETROS CLÍNICOS	65
3.8.	PARÂMETROS ANALISADOS	66
3.9.	METODOLOGIA	67
3.10.	ANÁLISE FARMACOCINÉTICA	68
3.11.	ANÁLISE ESTATÍSTICA	69
3.12.	CONSENTIMENTO HOSPITALAR	69
4.	RESULTADOS	70
4.1.	CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO	70
4.2.	ESTUDO FARMACOCINÉTICO RECTROSPECTIVO DO NÚMERO TOTAL DE TRATAMENTOS	71
4.3.	PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES POR SAMR NO HOSPITAL PULIDO VALENTE	78
4.4.	INFECÇÕES POR SAMR NAS UCIS	79
4.5.	PADRÕES DE RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS	80
5.	DISCUSSÃO	83
5.1.	ANÁLISE FARMACOCINÉTICA DA VANCOMICINA	83
5.2.	PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES POR SAMR NO HOSPITAL PULIDO VALENTE	89
5.3.	INFECÇÕES POR SAMR NAS UCIS	90
5.4.	PADRÕES DE RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS	91
6.	CONCLUSÕES	95
7.	ANEXOS	96
8.	BIBLIOGRAFIA	134

LISTA DE ABREVIATURAS

% C ^{SS} > 25 µg/mL / total concentrações plasmáticas	Percentagem de concentrações tóxicas em <i>steady state</i>
ADN	Ácido desoxirribonucleico
APACHE II	Acute physiology and chronic health evaluation
ARN	Ácido ribonucleico
ATP	Adenosina trifosfato
AUC/CIM	Razão entre a área sob a curva da concentração de vancomicina <i>versus</i> tempo e a concentração mínima inibitória
CV	Coeficiente de variação
CA-SAMR	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina associado à comunidade
CIM	Concentração inibitória mínima
Cl _{cr}	Clearance da creatinina
C _{max}	Concentração plasmática máxima
C _{SS}	Concentração em <i>steady state</i>
D _L	Dose de carga (<i>loading dose</i>)
HA-SAMR	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina associado ao hospital
HPV	Hospital Pulido Valente
hVISA	<i>Staphylococcus aureus</i> com resistência intermédia heterogénea à vancomicina
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
ke	Constante de eliminação
PBP	Penicillin-binding protein
PKS	Abbottbase Pharmacokinetics System
PVL	Leucocidina Panton-Valentine
SAMR	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina
SCC _{mec}	Cassete cromossómica estafilocócica <i>mec</i>
SDRA	Síndrome da dificuldade respiratória do adulto
SF	Serviços Farmacêuticos

SNC	Sistema Nervoso Central
ST	<i>Sequence type</i>
t	Tempo
$t_{1/2}$	Tempo de semi-vida
T_{infra}	Tempo infra terapêutico
T_{supra}	Tempo supra terapêutico
$T_{\text{supra+infra}}$ (%)	Tempo fora da janela terapêutica
TSA	Testes de sensibilidade a antibióticos
TSST-1	Toxina do Síndrome do Choque Tóxico
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
UCIMC	Unidade de Cuidados Intensivos Médico-Cirúrgicos
UCIP	Unidade de Cuidados Intensivos de Pneumologia
V	Volume de distribuição
VISA	<i>Staphylococcus aureus</i> com resistência intermédia à vancomicina
VRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à vancomicina

1ª PARTE

INTRODUÇÃO

1. INTERESSE E ACTUALIDADE DO TEMA

O *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) é o agente etiológico de várias patologias, como infecções da pele e tecidos moles, bacteriémias, endocardites, pneumonias, infecções do Sistema Nervoso Central (SNC) e tracto genito-urinário.

Em 1961 foi reportado o primeiro caso de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (SAMR) [1] que, ao longo do tempo, tem vindo a adquirir resistência a outros antibióticos.

O *S. aureus*, como patógeno humano, para além de ser a causa de diversas infecções graves, tem um elevado potencial para desenvolver resistência aos antibióticos.

A incidência de infecções causadas por SAMR foi aumentando progressivamente ao longo do tempo e tornou-se numa das causas mais importantes das infecções nosocomiais. As infecções por SAMR estão claramente ligadas a um aumento da mortalidade, da morbilidade e dos custos associados.

A dificuldade no controlo destas infecções e a existência de estirpes cada vez mais resistentes aos antibióticos disponíveis é hoje em dia motivo de grande preocupação e reflexão no que diz respeito às perspectivas de tratamento da infecção no futuro.

O tratamento *standard* de infecções por SAMR é feito actualmente com a vancomicina, um fármaco com uma grande variabilidade interindividual nos seus parâmetros farmacocinéticos. A análise da vancomicina tem sido assunto de debate nos últimos anos, nomeadamente a utilização de concentrações plasmáticas de vancomicina como forma de prever concentrações plasmáticas eficazes no tratamento e a prevenção da toxicidade induzida. A análise farmacocinética, que consiste numa análise farmacocinética individualizada, com base nas concentrações plasmáticas do fármaco obtidas durante a terapêutica, em cada doente, recorrendo a parâmetros farmacodinâmicos e farmacocinéticos, é útil na previsão e ajustamento de doses de vancomicina.

A eficácia do tratamento (sucesso terapêutico *versus* toxicidade) não só é importante no *outcome* do tratamento dos doentes, como também na prevenção de resistências à vancomicina.

2. MICROBIOLOGIA

Define-se o género *Staphylococcus* (*staphyle*, uva) como cocos Gram-positivos, imóveis, agrupados em massas irregulares ou em cachos de uva. Podem ser aeróbios ou anaeróbios, facultativos, catalase positivos. Relativamente à morfologia são células esféricas de cerca de 1µm de diâmetro.

O género *Staphylococcus* consta de 27 espécies, sendo oito consideradas patogénicas para o ser humano. As três espécies de maior importância clínica são: *Staphylococcus aureus* (mais virulenta), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*. O *Staphylococcus aureus* ou dourado, é assim designado porque forma colónias amareladas em meio sólido [2].

3. EPIDEMIOLOGIA

A penicilina foi introduzida em 1942 e poucos anos depois, começaram a surgir as primeiras estirpes de *S. aureus* resistentes à penicilina, devido à sua capacidade de produzir β-lactamases. Inicialmente estas estirpes eram raras em meio hospitalar mas rapidamente começaram a ser isolados *S. aureus* em infecções nosocomiais.

Em 1968 Barret *et al* [3] descreveram o primeiro surto epidémico causado por SAMR que envolveu 18 doentes num Hospital de Bóston. Ocorreu um segundo surto que envolveu 174 doentes entre 1978 e 1980 [4].

A incidência das infecções por SAMR foi aumentando progressivamente. Em Inglaterra a taxa de incidência aumentou de 36,6% em 1969 para 55% em 1970 e em Espanha aumentou de 1- 2% em 1988 para 17,8% em 1990 [4].

Em poucos anos estas infecções nosocomiais tornaram-se mundialmente prevalentes e ocasionaram numerosos surtos nos hospitais [5].

4. RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS

Causas da emergência de resistência aos vários antibióticos

Ao longo do tempo tem-se verificado que a introdução de novos antibióticos é frequentemente seguida do desenvolvimento de resistências, uma vez que o seu uso promove a selecção de estirpes resistentes [6].

A introdução de diversos antibióticos com estruturas diversas nos últimos 60 anos representou um desafio para diversas bactérias patogénicas entre as quais o *S. aureus*.

As linhagens contemporâneas destes patógenos têm de ter algumas capacidades destacando-se a aquisição de genes resistentes e a construção de mecanismos de regulação que ajustam a resistência aos elevados níveis de antibióticos. Os determinantes genéticos de resistência conferem a estes patógenos as capacidades de propagação e de estabelecimento de reservatórios ecológicos, assim como a capacidade de colonização e infecção [7].

Existem diversas razões para a selecção de resistência:

1 – O uso de antibióticos é uma das razões mais importantes, uma vez que a pressão selectiva está relacionada com o excesso de uso de antibióticos, com tratamentos antibióticos inapropriados e com o incumprimento do tempo de tratamento recomendado.

2 – As características inerentes a SAMR, que têm um papel determinante.

3 – A disponibilidade e facilidade em viajar entre os diversos países permitem a sua disseminação [6].

Um estudo demonstrou que a flora normal se altera entre 24 a 48 horas, por pressão selectiva de antibióticos [8].

Resistência a macrólidos, lincosamidas e estreptograminas

Os macrólidos, as lincosamidas e as estreptograminas foram introduzidos para tratamento de infecções em 1952. Estes antibióticos actuam sobre a subunidade 50S ribossomal e inibem a síntese proteica. Em doentes alérgicos à penicilina as infecções por *S. aureus* eram tratadas com estes fármacos. Rapidamente surgiram resistências a estes antibióticos, quer por genes já presentes em *S. aureus* quer devido a antibióticos que exerceram pressão selectiva.

A resistência a estes antibióticos deve-se à modificação ribossomal pela 23S ARNr metilase (pelos genes *ermA*, *ermB* ou *ermC*), a qual impede que os antibióticos se unam ao seu alvo no ribossoma. O segundo mecanismo (mediado por *mrsA*) deve-se ao efluxo activo de antibióticos por um sistema ATP-dependente, mantendo as concentrações intracelulares abaixo do nível pretendido.

Resistência a aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos foram introduzidos para tratamento de infecções em 1944. Em 1950 começaram a emergir estirpes de *S. aureus* resistentes a aminoglicosídeos. Estes antibióticos entram na célula bacteriana, ligam-se inicialmente à parede celular e atravessam-na até chegar ao citoplasma por um mecanismo de transporte dependente de energia. Finalmente ligam-se a um ou vários locais dos ribossomas impedindo a síntese celular. A resistência de *S. aureus* aos aminoglicosídeos é devida a qualquer um dos seguintes mecanismos:

- 1 – Mutação cromossómica que impede que o aminoglicosídeo alterado se ligue ao ribossoma.
- 2 – Transporte ineficaz do aminoglicosídeo para o interior da célula bacteriana, produzindo uma resistência cruzada de baixo nível à maioria dos aminoglicosídeos. Este é o mecanismo mais comum.
- 3 – Enzimas modificadoras dos aminoglicosídeos, através da aquisição de genes modificadores dos aminoglicosídeos – denominados *acc*, *aph* e *ant*.

Resistência a quinolonas

As fluoroquinolonas foram introduzidas após 1980, e devido ao seu espectro de actividade foram utilizadas para tratamento de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, incluindo o tratamento de infecções por *S. aureus*.

O alvo das quinolonas é a ADN (ácido desoxirribonucleico) girase. A resistência às quinolonas surgiu rapidamente por um mecanismo de mutações cromossómicas que reduzem a afinidade da quinolona para o seu alvo, a ADN girase e a topoisomerase IV.

Resistência a antibióticos β -lactâmicos

As penicilinas isoladas através de *Penicillium chrysogenum* foram importantes no tratamento de cocos Gram-positivos e Gram-negativos [6, 9].

A penicilina foi introduzida em 1940 e nessa altura 85% dos isolados de *S. aureus* eram sensíveis mas em 1944 foram descritas estirpes de *S. aureus* resistentes à penicilina. Esta resistência mediada por penicilases, ocorreu devido à transferência horizontal de um plasmídeo por conjugação ou transdução [6, 10, 11]. A prevalência de estirpes resistentes aumentou rapidamente [10].

Em 1948, mais de 50% das estirpes hospitalares eram resistentes aos antibióticos β -lactâmicos e em 1957 esta percentagem tornou-se superior a 80%. Actualmente, mais de 90% dos isolados de *Staphylococcus* são produtores de β -lactamases, que inactivam os antibióticos β -lactâmicos por hidrólise do seu anel β -lactâmico.

Em 1960 foi introduzida a meticilina, uma penicilina semi-sintética, com efeito em *S. aureus* resistentes à penicilina, mas em 1961 foi reportada resistência à meticilina [10]. A aquisição cromossomal de genes pelo *S. aureus* levou à produção de uma nova proteína diferente da habitual *penicillin-binding protein* (PBP2), a *penicillin-binding protein* (PBP2a), com baixa afinidade para a meticilina. A sua baixa afinidade para β -lactâmicos, conferiu resistência não só a todos os antibióticos β -lactâmicos, mas também às cefalosporinas. A PBP2a é codificada por um gene *mecA*, que pertence à parte genética móvel, a “cassete” cromossómica estafilocócica *mec* (SCC*mec*). Esta cassete SCC*mec* contém o gene *mecA*, *mecI* e *mecR*, que constitui 1% a 2% do cromossoma. Alguns tipos de SCC*mec* contêm outros elementos genéticos que conferem resistência a outra classe de antibióticos, como resultado da integração de plasmídeos e transposões [12].

A origem deste *mecA* é desconhecida mas tem sido sugerido que foi adquirido através de *Staphylococcus coagulase negativa* [6].

O gene *mec* é polimorfo e já foram identificados seis tipos: I, II, III, IV, V, VI. [10, 11, 13] Estes diferem no número de pares de bases (têm aproximadamente entre 20 Kb a 68 Kb) e na organização genética de determinantes de resistência [10-12].

Os SCC*mec* mais pequenos são o tipo I, tipo IV e tipo V, que contêm essencialmente genes estruturais e reguladores para a resistência à meticilina e um menor número de genes que codificam a resistência a antibióticos não β -lactâmicos, principalmente presentes nos tipo II e tipo III. As análises realizadas para conhecer a evolução genética de SAMR demonstraram que o gene *mecA* foi transferido mais de 20 vezes a um *S. aureus* sensível à meticilina, ocasionado a emergência de cinco linhagens distintas [12].

5. CLONES PANDÉMICOS DE SAMR

As técnicas de tipificação molecular permitiram a identificação de clones pandémicos de SAMR e também a monitorização da sua circulação nos hospitais. A partir destas técnicas é ainda possível fazer comparações epidemiológicas ao longo do tempo.

Um estudo efectuado com *S. aureus* isolados desde 1950 na Dinamarca permitiu estudar o contexto epidemiológico, assim como compará-lo com os resultados obtidos em isolados no Reino Unido. As estirpes arcaicas de SAMR isoladas na Dinamarca e no Reino Unido tinham perfis moleculares muito idênticos. As estirpes arcaicas de SAMR tinham propriedades uniformes nos vários isolados, caracterizados por:

- Terem uma baixa concentração inibitória mínima (CIM) para a metilina, entre 6 a 25 µg/mL na maioria das células.
- Expressarem uma resistência heterogénea.
- Terem um único polimorfismo II (*Clal-mecA*).
- Se verificar a ausência do gene *mecl* e de transposões (Tn554) na maioria dos isolados.
- Apresentarem um perfil semelhante quando os fragmentos eram avaliados por técnicas de electroforese.

O *background* genético dos isolados iniciais de *S. aureus* sensíveis à metilina e SAMR é muito semelhante ao *background* genético do clone contemporâneo mais espalhado por todo o mundo e multirresistente, o clone Ibérico. Embora o *background* genético seja semelhante, este clone adquiriu determinantes de resistência como plasmídeos (pUB110) e transposões (Tn554) [7].

Foram descritos diferentes tipos de *SCCmec*, diferindo em tamanho e estrutura, e que foram introduzidos em pelo menos cinco linhagens diferentes de *S. aureus*, correspondendo a 68% dos isolados, resultando num número relativamente reduzido de clones pandémicos: o clone Ibérico, o clone Brasileiro, o clone Húngaro, o clone New York/Japan e o clone Pediátrico [5, 7, 14]. O nome dos clones está relacionado com a área geográfica onde foram inicialmente identificados ou com alguma propriedade epidemiológica.

O clone Ibérico foi reportado inicialmente em 1989 em Espanha e a partir dessa data foi reportado também em Portugal, Itália, Reino Unido, Alemanha, Bélgica, Suíça, França,

República Checa, Polónia e Estados Unidos da América. O clone Brasileiro foi descrito inicialmente em 1992 no Brasil e posteriormente em Portugal, Argentina, Uruguai, Chile e Republica Checa. O clone Húngaro foi extensamente disseminado em muitos hospitais da Hungria e mais recentemente foi identificado em Taiwan. O clone New York/Japan foi identificado como clone predominante na zona de New York, New Jersey, Pensilvânia e Conneticut e também num hospital em Tóquio no Japão. O clone Pediátrico foi reportado pela primeira vez em Portugal em 1992 e foi também reportado na Polónia, Estados Unidos da América, Argentina e Colômbia [7].

Foram estudados mais de 3000 SAMR isolados na Europa e América e foi testada a sensibilidade de todas as estirpes a nove antibióticos: oxacilina, penicilina, clindamicina, eritromicina, gentamicina, espectinomicina, cotrimoxazol, tetraciclina e vancomicina. Os clones Ibérico, Húngaro e New York/Japan eram apenas sensíveis ao cotrimoxazol. O clone Brasileiro era apenas sensível à espectinomicina. O clone Pediátrico era resistente à oxacilina, penicilina, gentamicina, e ocasionalmente à eritromicina. Todos os isolados foram susceptíveis à vancomicina [7].

6. EVOLUÇÃO CLONAL EM PORTUGAL

Num estudo realizado por investigadores portugueses [15] foi avaliada a evolução dos clones em Portugal, durante 16 anos. O clone Português (ST239-III) foi o clone principal em Portugal até 1991. O clone Ibérico foi introduzido em Portugal no início da década de 90 e foi o clone predominante entre 1992 e 1998. O clone Brasileiro foi provavelmente importado em 1994-1995 e a sua prevalência aumentou rapidamente, tornando-se o clone predominante entre 1998 e 2001. O clone endémico EMRSA-15 foi introduzido em Portugal em 2001, substituindo o clone Brasileiro, tornando-se rapidamente no clone predominante. O clone New York/Japan foi descrito em Portugal em 2005, no Hospital Geral de Santo António, sendo isolado em 17% dos SAMR em 2006 [16]. Após este estudo, pensa-se que este clone venha a ser o clone dominante em Portugal [15]. Contudo, não existem dados mais recentes publicados que o confirmem.

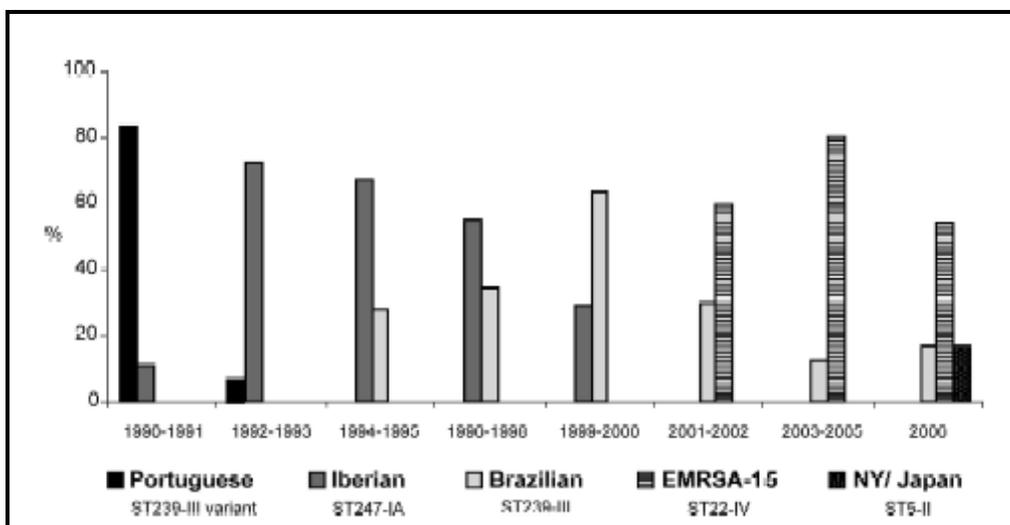


Figura 1 – Evolução clonal em Portugal. Adaptado de Aires-de-Sousa *et al.*, 2008 [15].

Um estudo [15] com 619 isolados de SAMR entre Junho e Novembro de 2006, recolhidos em 11 hospitais localizados em várias zonas do país, permitiu conhecer os clones existentes em Portugal e a sua distribuição geográfica. O clone EMRSA-15 é o clone predominante e corresponde a 54% dos isolamentos. Localiza-se maioritariamente fora de Lisboa. O clone New York/Japan corresponde a 17% dos isolamentos e representa o clone principal na zona de Lisboa. O clone Brasileiro é menos prevalente que os anteriores e parece ser menos prevalente na zona norte do país. Foi ainda identificado o clone EMERSA-16, mas em apenas 10 isolamentos.

7. EMERGÊNCIA DE *S. AUREUS* COM RESISTÊNCIA INTERMÉDIA E RESISTENTES À VANCOMICINA

O primeiro isolado de *S. aureus* com resistência intermédia à vancomicina (VISA) foi identificado no Japão em 1997. Embora os VISA sejam raros, foram isolados SAMR na Turquia e analisados os seus fenótipos entre 1998 e 2002, sugerindo que a incidência de VISA poderá estar a aumentar.

Mais recentemente foram descritos casos de *S. aureus* resistentes à vancomicina (VRSA). Este tipo de resistência suscita grande preocupação dada a redução de opções terapêuticas, uma vez que são completamente resistentes à vancomicina [17].

O primeiro caso de *S. aureus* resistente à vancomicina isolado, com uma CIM maior ou igual a 32 µg/mL, foi reportado no Michigan em Junho de 2002. Esta estirpe continha o gene *vanA*, mediador da resistência à vancomicina nos enterococos [18].

Estão ainda descritos VISA com resistência heterogénea à vancomicina (hVISA). Os VISA heterogéneos parecem ser o estadio que precede o desenvolvimento de resistência intermédia ao *S. aureus*. Estas estirpes de *S. aureus* contêm subpopulações de células filhas com resistência intermédia à vancomicina. As CIMs das células progenitoras destas células filhas são sensíveis a concentrações de 1 a 4 µg/mL. A vancomicina cria uma pressão selectiva que favorece o desenvolvimento de raros clones com resistência intermédia levando aos hVISA. Eventualmente, a exposição continuada levará a populações uniformes de clones de VISA [18].

A primeira estirpe hVISA, Mu3, foi isolada no Japão numa mulher com 64 anos e com o diagnóstico de pneumonia por SAMR, que não respondeu ao tratamento com vancomicina. Embora a CIM da vancomicina fosse de 4 µg/mL, a amostra isolada continha subpopulações que cresciam com concentrações de vancomicina de 5 a 9 µg/mL, demonstrando uma resistência heterogénea [18, 19].

O mecanismo de resistência intermédia do *S. aureus* não é totalmente conhecido. Contudo, por comparação de estirpes de VISA com estirpes de *S. aureus* sensíveis à vancomicina e observou-se que as estirpes de VISA tinham uma taxa de crescimento mais lenta e uma parede celular mais espessa [18]. O espessamento da parede celular e a transferência de algum material genético estão relacionados com a resistência à vancomicina. Aparentemente, esta resistência resulta de alterações da síntese de peptidoglicano [17, 20]. Estas estirpes sintetizam maiores quantidades de peptidoglicano com mais resíduos de D-alanil-D-alanina que se ligam às moléculas de vancomicina, impedindo-as de atingir o seu alvo [17]. Os glicopeptídeos vancomicina e teicoplanina têm em comum o mecanismo de acção, inibindo a síntese da parede celular de *S. aureus*.

O estudo de Cui *et al.* [21] demonstrou que a resistência nos VISA é devida a uma redução do coeficiente de difusão da vancomicina através da camada de peptidoglicano da parede celular. Devido a um efeito de “entupimento”, verifica-se um moderado aumento da espessura da parede celular que provoca um atraso na saturação de vancomicina na membrana citoplasmática. Este atraso permite que as estirpes de VISA completem um ciclo de multiplicação e divisão celular, anulando a propriedade bactericida da vancomicina.

Apesar das várias teorias sobre o mecanismo de resistência adquirida nos VISA, verifica-se uma correlação entre o espessamento da parede celular e a diminuição da susceptibilidade à vancomicina [17].

Também tem sido observada resistência à teicoplanina. O *S. aureus* adquire resistência à teicoplanina antes de adquirir resistência à vancomicina, existindo estirpes de SAMR resistentes à teicoplanina mas sensíveis à vancomicina, de acordo com as suas CIMs. Todas as estirpes de VISA têm susceptibilidade reduzida à teicoplanina [18].

Desde que são conhecidas as estirpes de hVISA e VISA, tem sido sugerido que as estirpes de hVISA são responsáveis pelos fracassos terapêuticos com vancomicina de estirpes de *S. aureus* aparentemente sensíveis à vancomicina. São necessários mais estudos para avaliar a relevância de hVISA em doentes tratados com vancomicina que não responderam ao tratamento [18].

A exposição de SAMR à vancomicina durante longos períodos pode desenvolver tolerância e diminuir a autólise. O desenvolvimento de resistência à vancomicina pode ser mais difícil quando as concentrações plasmáticas em vale são mantidas acima de 10 µg/mL [22].

Em Portugal o primeiro isolamento de VISA descrito ocorreu em 2006 no Hospital de São Marcos, em Braga. A CIM era de 4 µg/mL [23].

Nas estirpes de VISA não foi identificado o gene *vanA*, presente nos *E. faecalis* resistentes à vancomicina, ou outro homólogo [18, 21].

Foram já identificados e descritos vários casos de VRSA. Nas estirpes de VRSA isoladas parece ocorrer um mecanismo de transferência do gene *vanA* para o *S. aureus*, o mesmo gene que confere resistência nos *E. faecalis* resistentes à vancomicina. Verificou-se que dois isolados de SAMR em 2002 nos Estados Unidos da América tinham adquirido o gene *vanA* de uma estirpe coexistente de *E. faecalis* resistente à vancomicina [21, 24]. Parece haver uma transferência de material genético entre espécies através de um transposão do gene *vanA* (Tn1546) do enterococos, que faz com que haja uma alteração no terminal de D-alanil-D-alanina para D-alanil-D-lactato. Este novo dipetídeo parece ter uma afinidade reduzida para a vancomicina. Esta alteração ocorre apenas com exposição a baixas concentrações de vancomicina [17, 21].

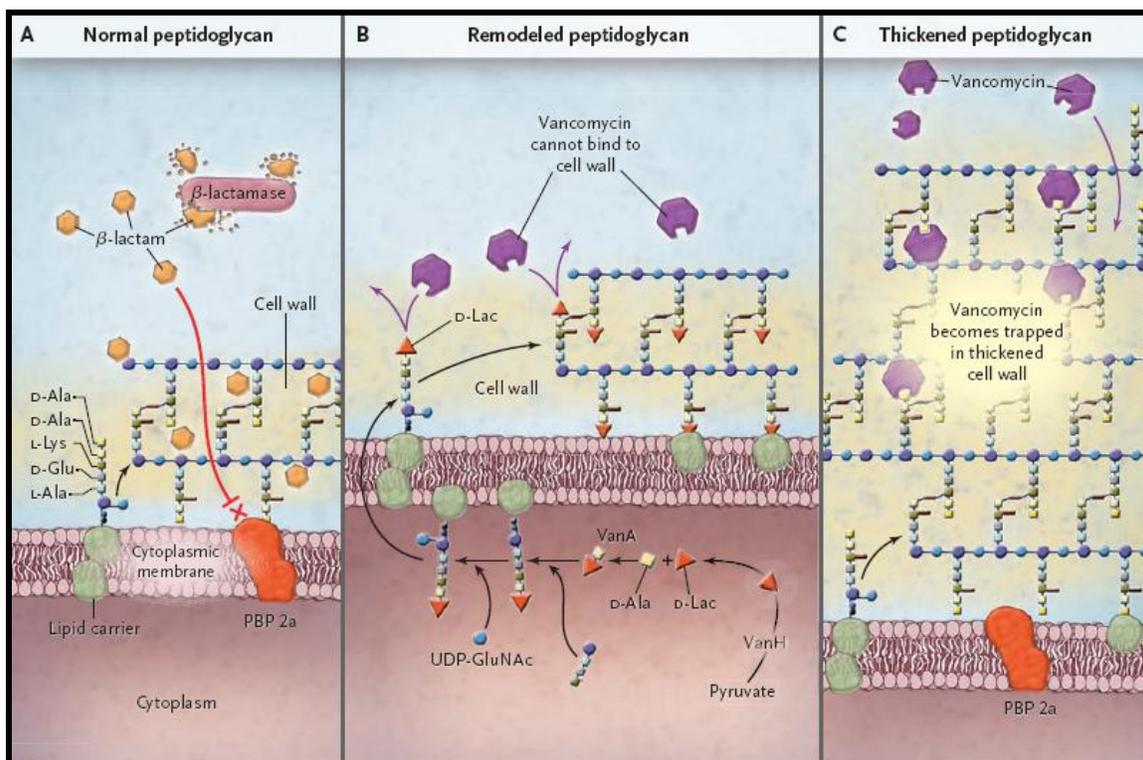


Figura 2 – Mecanismo de resistência de SAMR, de VRSA e espessamento da parede celular nos VISA. Adaptado de Arias, C. and B. Murray, 2009. [17, 25]

8. “MIC CREEP” DA VANCOMICINA

A concentração inibitória mínima (CIM) é a menor concentração de antibiótico que inibe *in vitro* o crescimento bacteriano [26, 27]. A CIM pode ser usada como medida de comparação da actividade antimicrobiana contra uma bactéria específica. As *guidelines* de microbiologia clínica classificam, conforme a CIM, a estirpe bacteriana em sensível, com resistência intermédia ou resistente a determinado antibiótico [27]. A concentração de vancomicina necessária para inibir a maioria das estirpes de *S. aureus* é de 0,5 a 2 µg/mL [17].

Em 2006, o *Clinical and Laboratory Standards Institute* definiu VISA como *Staphylococcus* que necessitam de concentrações inibitórias mínimas de vancomicina de 4 a 8 µg/mL. A resistência à vancomicina foi definida por uma CIM maior ou igual a 16 µg/mL [28].

Na última década verificou-se um aumento na CIM da vancomicina para *S. aureus* em vários hospitais que se definiu como “MIC creep”. O número de estirpes de *S. aureus* com CIM de 1 µg/mL aumentou cerca de 3 vezes, ao mesmo tempo que as estirpes com CIM ≤ 0,5 µg/mL diminuíram em igual proporção. A evolução da CIM da vancomicina está representada na figura 3 [27].

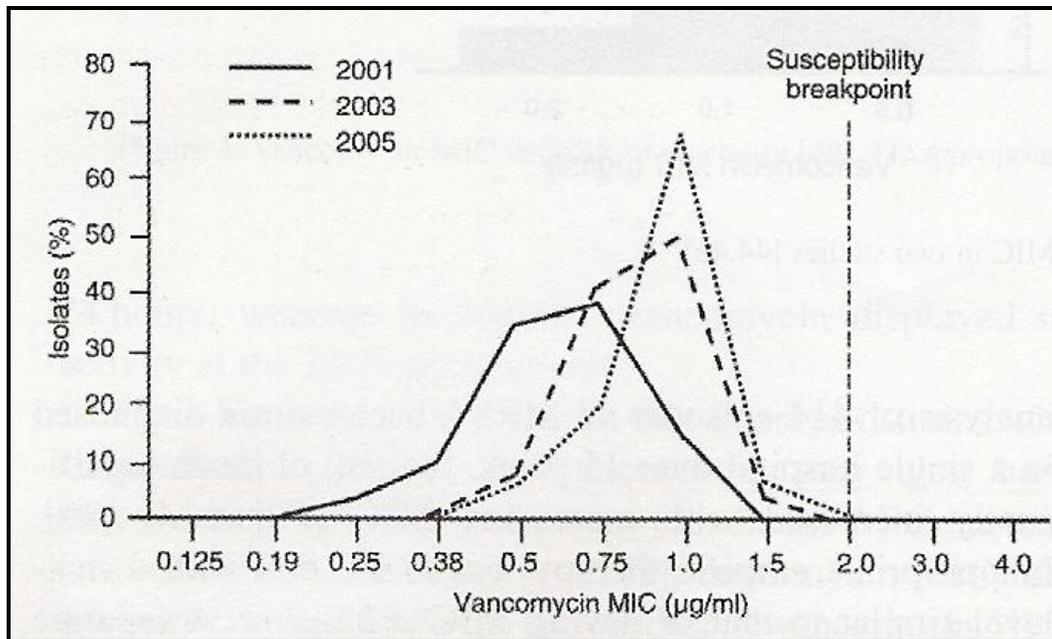


Figura 3 – Evolução da “MIC creep” da vancomicina entre 2001 e 2005 [27].

A “MIC creep” da vancomicina varia entre os hospitais e é possivelmente devida à utilização (apropriada e correcta ou não) da vancomicina e/ou às diferenças entre os doentes e à metodologia dos testes de sensibilidade a antibióticos [27].

9. FACTORES DE VIRULÊNCIA / PATOGENICIDADE

A patologia das infecções por *Staphylococcus* depende da produção de factores de virulência, como as proteínas de superfície que são responsáveis pela aderência aos tecidos do hospedeiro, ou a produção de toxinas e enzimas hidrolíticas.

São exemplos de proteínas de superfície: os ácidos tetóicos que actuam como mediadores da ligação de *Staphylococcus* à superfície das mucosas; a proteína A,

existente na parede celular de *Staphylococcus*, com uma especial afinidade para o receptor Fc das imunoglobulinas, evitando a ligação ao complemento; o *clumping factor* é também um importante factor de virulência que se liga ao fibrinogénio convertendo-o em fibrina insolúvel, permitindo assim a sua agregação.

A produção de exoproteínas depende da expressão de vários genes. O *S. aureus* produz vários factores de virulência como a toxina alfa, beta, delta, gama, leucocidina Panton-Valentine (PVL), toxinas exfoliativas A e B, enterotoxinas e a toxina do Síndrome do Choque Tóxico (TSST-1).

Resumidamente, as toxinas alfa, beta, delta, gama e a PVL são tóxicas para várias células, incluindo leucócitos, eritrócitos, fibroblastos, macrófagos e plaquetas. As toxinas exfoliativas provocam a clivagem de proteínas responsáveis pela adesão do estrato granuloso da epiderme. As enterotoxinas superantigénicas estimulam a proliferação de células T e a libertação de citocinas e mediadores inflamatórios. A TSST-1 provoca destruição celular das células endoteliais [29].

Tabela 1 – Factores de virulência de SAMR e os seus efeitos biológicos.

Factores de virulência		Efeitos biológicos
Componentes estruturais	Ácidos tetóicos	<ul style="list-style-type: none"> Regulam a concentração catiónica e facilitam a ligação de SAMR
	Proteína A	<ul style="list-style-type: none"> Evita ligação com o complemento, sendo uma proteína anti - fagocitária.
Toxinas	Citotoxinas	<ul style="list-style-type: none"> São tóxicas para várias células
	Toxinas exfoliativas	<ul style="list-style-type: none"> Provocam descamação do estrato granuloso da epiderme
	Enterotoxinas	<ul style="list-style-type: none"> Estimulam a proliferação de células T e estimulam a libertação de mediadores inflamatórios
	TSST-1	<ul style="list-style-type: none"> Provoca a destruição de células endoteliais

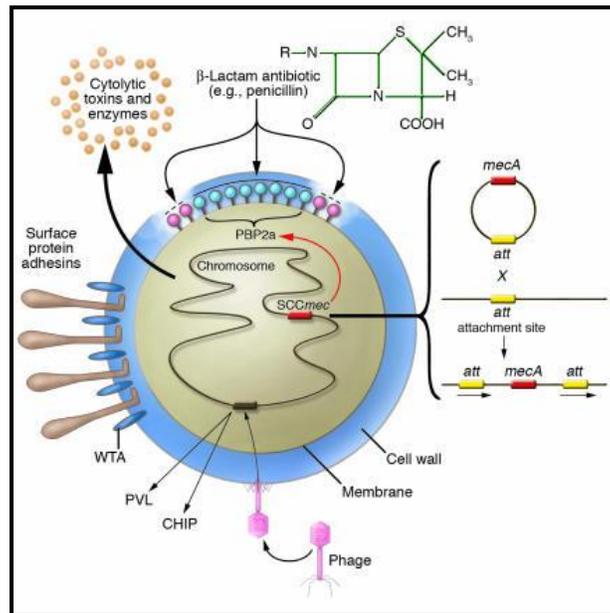


Figura 4 – Factores de virulência de SAMR. Adaptado de www.nature.com

10. FACTORES DE RISCO

Diversos estudos concluíram que existem vários factores de risco para a aquisição de infecções por SAMR. Os factores de risco referidos na literatura são: a hospitalização prévia (nos últimos 12 meses), longa duração do internamento, cirurgia, alimentação entérica, tratamento prévio com macrólidos ou quinolonas [8].

Na tabela 2 estão descritos os factores de risco relacionados com o doente e extrínsecos ao doente para aquisição de pneumonia e bacteriémia em UCIs.

Tabela 2 – Factores de risco para adquirir infecções em UCIs [30].

Factores de risco para aquisição de infecções em UCIs	Relacionados com o doente	Extrínsecos ao doente
Pneumonia	Idade avançada Doença de base grave Doença pulmonar obstrutiva crónica Doença cardíaca Terapêutica imunossupressora Má nutrição Síndrome da dificuldade respiratória do adulto (SDRA) Cirurgia torácica ou abdominal Hipotensão	Duração da ventilação mecânica Entubação naso/orotraqueal Traqueostomia Antiácidos Inibidores dos receptores de histamina II Alimentação entérica
Bacteriémia	Idade avançada Doença de base grave Má nutrição Queimaduras Neutropenia Colonização da pele Existência de possível fonte de sépsis Hiperglicémia em doentes diabéticos	Duração da presença de cateteres Localização do cateter Trombose relacionada com o cateter Hemodiálise Nutrição parentérica

11. MODO DE TRANSMISSÃO

Há duas vias de introdução de SAMR no meio hospitalar, sendo uma através da admissão de um doente colonizado ou infectado que serve de reservatório e outra através de um profissional de saúde colonizado ou infectado que dissemina o microrganismo directamente.

Dentro do hospital o principal meio de transmissão é de doente a doente através do contacto directo de um profissional de saúde ou ainda através de materiais contaminados.

A transmissão ambiental é menos habitual embora possa ocorrer nas UCIs [31].

Fazer o *screening* da colonização nasal à entrada de doentes nas UCIs, permite tomar algumas precauções como as medidas de barreira e a descolonização da pele com clorhexidina, que faz diminuir a incidência de SAMR nas UCIs de 5,8% para 2,6% [30].

12. INFECÇÕES/ MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O *S. aureus* torna-se patogénico por produzir de toxinas ou por invasão directa dos tecidos, contribuindo para a sua destruição.

Algumas manifestações clínicas resultam apenas da produção de toxinas, como síndrome da pele escaldada, síndrome do choque tóxico ou intoxicação alimentar. Outras doenças resultam da proliferação, formação de abcessos e destruição tecidual, como infecções cutâneas (impetigo, foliculite, furúnculos), bacteriémia, endocardite, pneumonia e empiema, osteomielite e artrite séptica [32].

13. INFECÇÕES NAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS – PREVALÊNCIA E MORTALIDADE

As UCIs têm sido um local importante de ocorrência de infecções adquiridas nos hospitais. Os doentes internados nas UCIs têm um risco maior de adquirir infecções nosocomiais do que os doentes internados na enfermaria. Mais de 45% das infecções nosocomiais ocorrem nas UCIs, embora estas disponham de apenas 8% do total das camas hospitalares. As taxas de aquisição de infecções são 5 a 10 vezes superiores às taxas dos restantes serviços do hospital. As UCIs são também um serviço onde o consumo de antibióticos é considerável e onde os microrganismos multirresistentes são prevalentes [30].

As infecções das UCIs podem ser adquiridas em três locais: na comunidade, nos serviços de internamento do hospital e na própria UCI.

Um artigo publicado por Richards, M., K. Thursky, and K. Buising [30] refere que cerca de 21% dos doentes estava infectado à data de internamento na UCI e cerca de 18% ficava infectado se estivesse internado na UCI mais de 24 horas. O risco de morte por infecção nosocomial nas UCIs era de 44,2%. Em 1999 a percentagem de SAMR relativamente ao total de isolados de *S. aureus* nas UCIs era de 53,5%.

Existem variáveis que podem estar associadas ao aumento da mortalidade dos doentes como SDRA, choque séptico, falência multiorgânica, ventilação mecânica, insuficiência

hepática crónica, insuficiência renal crónica, um score APACHE II¹ ≥ 15 à entrada, bacteriémias de origem abdominal, infecções respiratórias baixas ou de origem desconhecida e neutropénia.

Nas UCIs médicas as infecções urinárias são as mais comuns (31%), seguidas das pneumonias (27%) e bacteriémias (19%). Os cocos Gram-positivos causam mais de 65% das bacteriémias [30].

14. INFECÇÕES POR SAMR ASSOCIADAS À COMUNIDADE

As infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina associadas à comunidade (CA-SAMR) têm vindo a emergir, causando um aumento de morbilidade e mortalidade em todo o mundo [33].

O reservatório de CA-SAMR (comunidade) está a crescer rapidamente. Na literatura são já reportados casos de infecções hospitalares causadas por estirpes com características moleculares de CA-SAMR, sugerindo que o fenótipo de CA-SAMR pode tornar-se em *Staphylococcus aureus* resistente à metilina associado ao hospital (HA-SAMR) num futuro próximo e com sérias implicações na terapêutica destas infecções [11].

O CA-SAMR começou a aparecer em 1980, mas foi em 1999 que as infecções começaram a ser epidémicas nos Estados Unidos da América. Desde essa altura foram reportados surtos de infecções graves e por vezes fatais, provocadas por CA-SAMR em crianças, infecções graves em grupos de toxicod dependentes, militares, reclusos, homossexuais e desportistas [34].

Um estudo genético realizado em hospitais Portugueses refere que, embora a prevalência de CA-SAMR esteja a aumentar mundialmente, a prevalência em Portugal é inferior a 1% [5]. Na Europa a prevalência também é baixa [35].

Inicialmente definia-se CA-SAMR como SAMR adquirido em doentes sem factores de risco associados aos cuidados de saúde, uma vez que os doentes infectados não tinham qualquer contacto com serviços de saúde [36]. Neste momento não há uma definição exacta de CA-SAMR, uma vez que começam a ser adquiridas estirpes com características da comunidade em meio hospitalar e vice-versa, estando o reservatório hospitalar a mover-se para a comunidade e aparecendo também infecções em meio

¹ *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

hospitalar por CA-SAMR. A ausência de factores de risco deixou de ser um factor preditivo das características genotípicas e fenotípicas das estirpes da comunidade [37].

A incidência de CA-SAMR varia regionalmente e varia também com o grupo etário, sendo constantemente relatadas infecções em jovens. As populações de risco, propensas a adquirir infecções por CA-SAMR, incluem crianças, militares, presos, sem abrigo, toxicodependentes e homossexuais [33, 35]. Alguns grupos étnicos foram também associados a CA-SAMR: nativos americanos, nativos do Alasca, aborígenes do Pacífico e Canadá e das ilhas do Pacífico. São também grupos de risco os atletas de alta competição, pessoas com poucos cuidados de higiene, doentes que tomaram antibióticos recentemente ou que estiveram hospitalizados recentemente. Também podem adquirir a infecção pessoas que tenham tido contacto com doentes que tenham tido infecções da pele e tecidos moles [33].

As estirpes de SAMR adquiridas na comunidade diferem em cerca de 70% dos clones pandémicos das estirpes hospitalares. Essas diferenças verificam-se na *cassete* cromossómica de resistência que codifica a resistência à meticilina, nos plasmídeos que conferem resistência a outras classes de antibióticos e nos factores de virulência [12].

As estirpes de SAMR isoladas na comunidade são heterogéneas e aparentemente bem adaptadas à sobrevivência e propagação [33]. O facto de *SCCmec* tipo IV ter um tamanho mais pequeno e menos genes, permite-lhe possivelmente uma maior eficiência de transferência e multiplicação [11, 12]. Embora não se conheça exactamente a origem destas estirpes de SAMR, não parece ter havido passagem das estirpes dos hospitais para a comunidade, uma vez que seria difícil perder a resistência a múltiplos antibióticos [10, 34, 38].

Possivelmente o *S. aureus* sensível à meticilina adquiriu por transferência horizontal, através de um fago, um gene para a produção de PVL que, posteriormente adquiriu *SCCmec* tipo IV [10, 39].

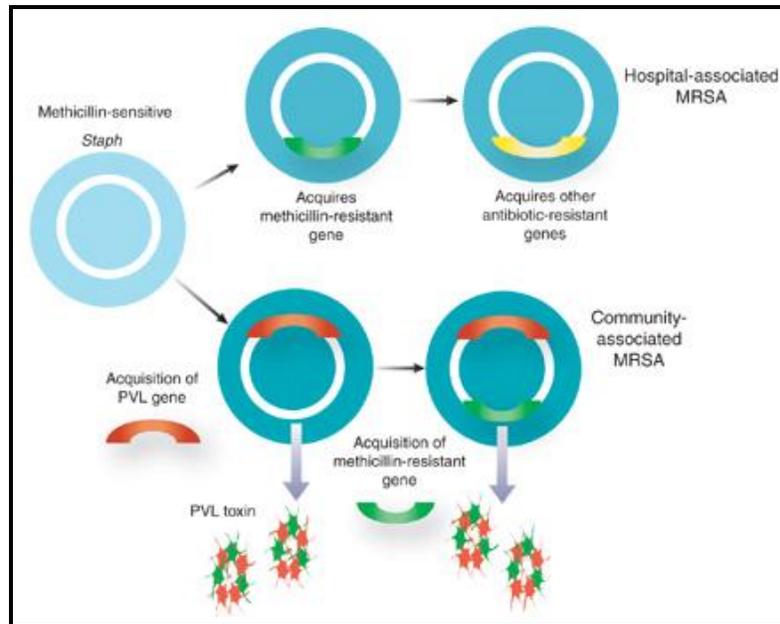


Figura 5 – Origem das estirpes de CA-SAMR e HA-SAMR. Adaptado de www.nature.com

As estirpes de CA-SAMR e HA-SAMR têm características moleculares, fenotípicas e genotípicas diferentes que as permitem distinguir [33, 38]. As características mais frequentes em estirpes associadas à comunidade são as seguintes: susceptibilidade à clindamicina, ausência de multirresistência a antibióticos, ausência de factores de risco, produção da PVL (exotoxina) e presença de um SCC*mec* tipo IV (com menor frequência tipo V) e *sequence type* (ST) 8. A proliferação de CA-SAMR atribui-se a vários factores, nomeadamente ao uso de antibióticos em geral, quer apropriados quer inapropriados, pois levam à ocorrência de resistências, têm uma cassete cromossomal tipo IV (que confere resistência dos *Staphylococcus* aos antibióticos β -lactâmicos), mais pequena que a do gene das estirpes hospitalares e que parece ser responsável pela eficiência na transferência de resistência (como já foi referido), e presença de factores de virulência mais agressivos [38].

Tabela 3 – Características de CA-SAMR vs HA-SAMR.

	CA-SAMR	HA-SAMR
Grupos de risco	Crianças Atletas Presos Militares Alguns grupos étnicos Toxicodependentes Homossexuais	Residentes em unidades de cuidados de saúde/lares Diabéticos Doentes submetidos a diálise Doentes com hospitalização prolongada Doentes em UCIs Doentes com cateteres
SCCmec	IV e V (menos frequente)	I, II e III
Resistência	β-lactâmicos Habitualmente sensível à clindamicina e cotrimoxazol	Multirresistente Habitualmente sensível ao cotrimoxazol
Toxina PVL	Comum	Rara
Diagnósticos associados	Infecções da pele e tecidos moles Pneumonia necrosante pos infecção por <i>Influenza</i>	Pneumonia nosocomial Infecções da pele e tecidos moles Bacteriémias Infecções associadas a cateteres

Nas estirpes associadas à comunidade verifica-se normalmente a produção de exotoxinas. A mais comum é a PVL, toxina letal para os neutrófilos e associada a infecções da pele e tecidos moles, bem como à pneumonia necrosante grave. Estudos *in vitro* revelaram que estirpes de *Staphylococcus* com PVL positiva têm afinidade para o epitélio respiratório danificado (após infecções por *Influenza*) [33]. Quando *S. aureus* é infectado por um fago (ver figura 5), são inseridos no seu cromossoma dois genes *lukS* e *lukF* que levam à produção de duas proteínas *lukS*-PV e *lukF*-PV. Estas proteínas formam heptameros, que originam poros líticos na membrana dos neutrófilos polimorfonucleares, nos monócitos e nos macrófagos, levando a um influxo de cálcio e à libertação de diversos mediadores inflamatórios (leucotrieno B4, IL-8 e histamina) [12, 40].

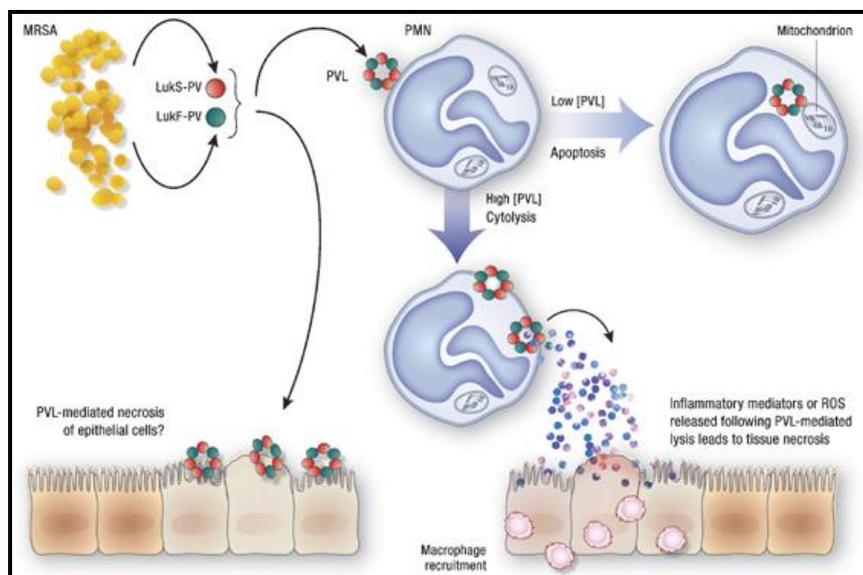


Figura 6 – Modelo de actuação da PVL, exotoxina mediadora da necrose tecidual. Adaptado de www.nature.com.

Outro factor de virulência descrito para CA-SAMR é a toxina exfoliativa A. Esta toxina provoca a clivagem da desmogleína 1 (proteína responsável pela conexão das células da epiderme), e leva a uma descamação da pele sem inflamação ou necrose. Está presente em casos de impetigo bolhoso [29, 40].

A prevalência de estirpes com PVL varia consideravelmente nas diferentes regiões geográficas. Até 2003 estavam descritos clones específicos em vários continentes de CA-SAMR produtores de PVL, que eram caracterizados pelo seu ST. O clone predominante na Europa era o ST80 e foi detectado na França, Suíça, Holanda, Inglaterra, Bélgica e Alemanha e no Norte da Europa. Um dos clones predominantes nos Estados Unidos da América era o USA300 (ST8). Outros clones existentes nos Estados Unidos da América eram USA400 (ST1), USA1000 (ST59) e USA1100 (ST30). O ST30 era o clone predominante na Ásia e Oceânia, mais conhecido por South West Pacific. Em Singapura, e devido a um grande intercâmbio cultural, foram reportados vários clones: ST80, ST30 e ST59.

Desde 2003 têm sido descritos novos clones. Resultados de estudos demonstram que existem vários intercâmbios intercontinentais desde 2003 (devido a um aumento de viagens), podendo ser encontrados clones que existiam anteriormente apenas num continente e que agora são considerados clones pandémicos, como o ST1 e o ST30 que são detectados nos Estados Unidos da América, na Ásia e na Europa [40, 41].

As infecções mais comuns por CA-SAMR descritas na literatura são infecções da pele e tecidos moles (furúnculos, abscessos, foliculites, impetigo, celulite) e infecções respiratórias [35, 42]. Menos frequentes são as endocardites, bacteriémias, abscessos cerebrais, sinusites, infecções músculo-esqueléticas e fascíte necrosante. As lesões cutâneas necrosadas são muitas vezes diagnosticadas como picadas de aranha, podendo estas infecções tornar-se graves devido à elevada virulência ou a uma antibioterapia inicial ineficaz. Embora as infecções de pele e tecidos moles aumentem a morbidade, tem-se verificado também um aumento pouco comum da mortalidade [42].

Também o número de casos reportado de pneumonias adquiridas na comunidade por CA-SAMR tem vindo a aumentar. A mortalidade é superior a 25% e a morbidade é elevada levando ao aumento do tempo de hospitalização nas UCIs. Esta pneumonia é particularmente grave e é muitas vezes fulminante e fatal [33, 35].

Como atrás foi referido, o CA-SAMR tem um perfil de resistência a antibióticos diferente do HA-SAMR. Esta resistência está relacionada com os determinantes genéticos adquiridos [41]. Para o tratamento destas infecções é importante conhecer a resistência das estirpes aos antibióticos. Na sua maioria, as estirpes de *S. aureus* associadas à comunidade continuam sensíveis a antibióticos não β-lactâmicos, sendo significativamente mais sensíveis que as estirpes hospitalares à clindamicina, ciprofloxacina, eritromicina, gentamicina e cotrimoxazol [11, 43].

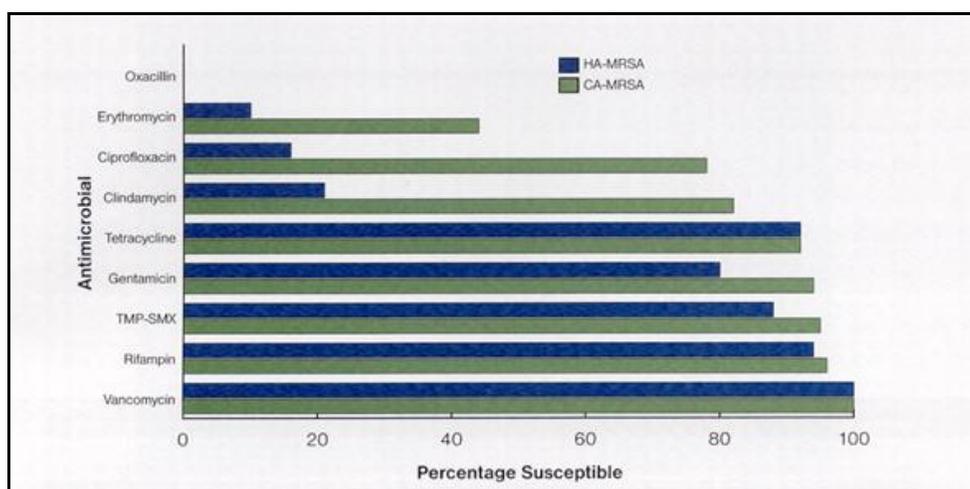


Figura 7 – Perfil de resistência de CA-SAMR e HA-SAMR. Adaptado de Naimi *et al.*, 2003 [43].

As estirpes resistentes à eritromicina e sensíveis à clindamicina podem tornar-se resistentes à clindamicina devido a uma resistência induzida que não é detectada pelos testes de sensibilidade de rotina, requerendo a utilização de outros métodos como o D-teste. Este detecta a presença do gene *erm* induzido pela eritromicina, que confere fenótipo de resistência cruzada frente a macrólidos, lincosamida (clindamicina) e estreptogramina B [11].

Quando existe suspeita de infecção da pele e tecidos moles, recomenda-se o tratamento com clindamicina [44]. Contudo, a estratégia terapêutica depende da avaliação da gravidade clínica e do tipo de infecção. No caso de infecções graves que requerem hospitalização, o antibiótico de primeira linha é a vancomicina. Também podem ser utilizados o linezolid, a daptomicina ou a tigeciclina [33, 42].

No caso do tratamento de pneumonias por CA-SAMR tem sido utilizada tradicionalmente a vancomicina [33].

15. IMPACTO ECONÓMICO DE INFECÇÕES POR SAMR

“Doctors think they know the value of everything, but treasurers know the cost of everything, but the value of nothing”... [45, 46]. Desde a década passada a filosofia traduzida por esta afirmação tem vindo a ser alterada e a avaliação económica dos tratamentos médicos tem assumido uma maior preocupação, quer dos médicos, quer dos gestores das instituições.

Devido ao facto de termos recursos limitados, tem sido um objectivo crítico das instituições desenvolver medidas de controlo da infecção e promover tratamentos antibióticos adequados. O impacto económico mundial das doenças infecciosas é significativo nos custos de saúde, principalmente em hospitais, e especificamente o impacto económico de infecções graves por Gram-positivos é considerável e tem tendência a aumentar.

As infecções têm um potencial impacto e aumento dos custos a vários níveis, no doente, no hospital e na sociedade.

Tabela 4 – Impacto do custo das infecções para o doente, para o hospital e para a sociedade [46].

Impacto das infecções	Causas de aumento de custos
no doente:	Aumento da mortalidade e da morbilidade Resposta lenta à terapêutica (com o risco de insucesso) Exames e tratamentos adicionais necessários Aumento do tempo de internamento Absentismo ao trabalho Diminuição da qualidade de vida
no hospital:	Aumento de custos com o controlo da infecção hospitalar Aumento de exames laboratoriais Maior espectro de terapêutica empírica Maior tempo de internamento Diminuição da eficiência Possível impacto nos tempos de espera Aumento global das taxas de infecção por <i>Staphylococcus</i>
na sociedade:	Maior risco de disseminação de infecções para a comunidade Maior potencial de re-internamento devido a infecção

O estudo realizado por Nathwani, D. [46] concluiu que o custo da terapêutica antimicrobiana tem um custo marginal (inferior a 2%), no custo global do internamento devido a uma infecção, tendo os custos fixos (os profissionais e custos administrativos) um peso de cerca de 85%.

O estudo efectuado por Cosgrove, S. [47] refere que as bacteriémias por SAMR tiveram, em média, uma duração do internamento 1,3 vezes superior ao controlo (*S. aureus* sensível à meticilina) e uma despesa com o internamento 1,4 vezes superior.

Também os doentes em UCIs com pneumonias por SAMR necessitam de um internamento prolongado e implicam um aumento de custos, ambos cerca de 1,5 vezes superiores [30].

Na tabela 5 são enumeradas algumas estratégias para redução dos custos com o tratamento antimicrobiano nas UCIs [48].

Tabela 5 – Estratégias para reduzir o custo de tratamento antimicrobiano. [48]

TIPO DE CUSTOS A REDUZIR	ESTRATÉGIA
Insucesso terapêutico	Optimizar a relação farmacocinética – farmacodinâmica.
Duração do internamento	Conhecer a epidemiologia local para escolha do tratamento empírico mais adequado
Administrativos	Fazer o <i>switch</i> da terapêutica endovenosa para terapêutica oral
Ocorrência de efeitos adversos	Evitar a utilização de: <ul style="list-style-type: none"> • antimicrobianos com baixo perfil de segurança • fármacos relacionados com a selecção de estirpes resistentes
Determinação de concentrações plasmáticas	Evitar antimicrobianos que requeiram monitorização de concentrações plasmáticas para optimização da terapêutica em termos da eficácia ou segurança
Custo do fármaco	Tem pouco impacto no custo total, mas pode ser importante no contexto dos custos dos Serviços Farmacêuticos

16. MEDIDAS RECOMENDADAS NA PREVENÇÃO DE INFECCÃO POR SAMR PELA COMISSÃO DE CONTROLO DE INFECCÃO HOSPITALAR DO HPV

No HPV, as medidas de prevenção e controlo da disseminação das estirpes de SAMR baseiam-se na identificação e tratamento precoce de doentes infectados, na instituição de medidas de isolamento nos doentes colonizados ou infectados e na vigilância epidemiológica.

- Recomenda-se que doentes com isolamento de SAMR e que tenham critérios clínicos de infecção, sejam tratados com vancomicina. Caso a situação clínica do doente não permita a utilização de vancomicina ou haja alguma outra contra indicação, avalia-se a utilização de uma alternativa terapêutica.
- Na prevenção da transmissão cruzada de SAMR deve-se preferencialmente isolar fisicamente o doente colonizado ou infectado num quarto individual, principalmente em casos de pneumonia ou de lesões exsudativas. Em alternativa, devem juntar-se em sala separada dois ou mais doentes portadores ou infectados (*cohorting*). Caso isto

não seja possível e exista a necessidade de partilhar a sala com doentes não portadores de SAMR, devem-se colocar os doentes numa área retirada e isolada.

- A descontaminação das mãos é a medida mais eficaz na prevenção da transmissão de SAMR, uma vez que este sobrevive nas mãos por períodos superiores a 3 horas. Antes e depois de qualquer contacto com o doente ou materiais contaminados é obrigatória a desinfeção das mãos.
- Devem ser utilizadas barreiras de protecção individual (luvas, avental e bata, máscara e óculos), tendo em conta a avaliação e a gestão do risco de transmissão.
- A circulação de doentes fora do quarto ou da enfermaria deve ser restringida ao estritamente necessário. A transferência do doente para outros serviços deve ser reduzida ao mínimo e quando efectuada, deve ser cuidadosamente supervisionada.

Os fisioterapeutas, técnicos de laboratório e de radiologia, e outros profissionais que se deslocam entre serviços, poderão contribuir para transmissão cruzada de SAMR, pelo que deverão ser orientados no sentido de cumprir as medidas de prevenção preconizadas.

É importante fazer o ensino ao doente e familiares sobre a importância da lavagem e desinfeção das mãos. Os doentes podem continuar a receber visitas, que devem desinfectar as mãos com solução alcoólica antes e depois de contactar o doente e devem ser orientadas no cumprimento das medidas preconizadas.

Aos doentes em que foi isolado SAMR em qualquer produto orgânico, deve ser feita a pesquisa de colonização de SAMR no nariz, axilas e virilhas, denominada por Protocolo SAMR. Os doentes com colonização da pele devem efectuar a descolonização.

Para a descolonização dos doentes com SAMR, recomenda-se a aplicação nasal de mupirocina 3 vezes ao dia durante 5 dias. A mupirocina é um antibiótico eficaz na erradicação nasal de portadores assintomáticos de SAMR. Deve ser aplicada apenas nos doentes colonizados, para prevenir o desenvolvimento de resistências a este antibiótico. Em doentes com colonização da pele por SAMR recomenda-se ainda a lavagem corporal diária com sabão líquido com clorhexidina a 4% durante uma semana.

A pesquisa de SAMR no nariz, axilas e virilhas deve ser repetida semanalmente (2 dias após terminar a mupirocina), enquanto o doente estiver internado em unidades de maior risco.

Devem ser estabelecidos protocolos para identificação precoce de portadores silenciosos em doentes de risco, através de culturas das áreas do corpo potencialmente colonizadas (nariz, axilas, virilhas, lesões da pele e traqueostomia).

Só em situações muito particulares (por exemplo, suspeita de surto), estará indicada a pesquisa de portadores de SAMR entre os profissionais de saúde.

17. TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR SAMR

De acordo com publicações recentes [49, 50] em infecções por SAMR, recomenda-se como tratamento antibiótico de primeira linha a vancomicina. No caso de existir alguma contra indicação, sugere-se em alternativa a administração de teicoplanina, linezolid, daptomicina e tigeciclina.

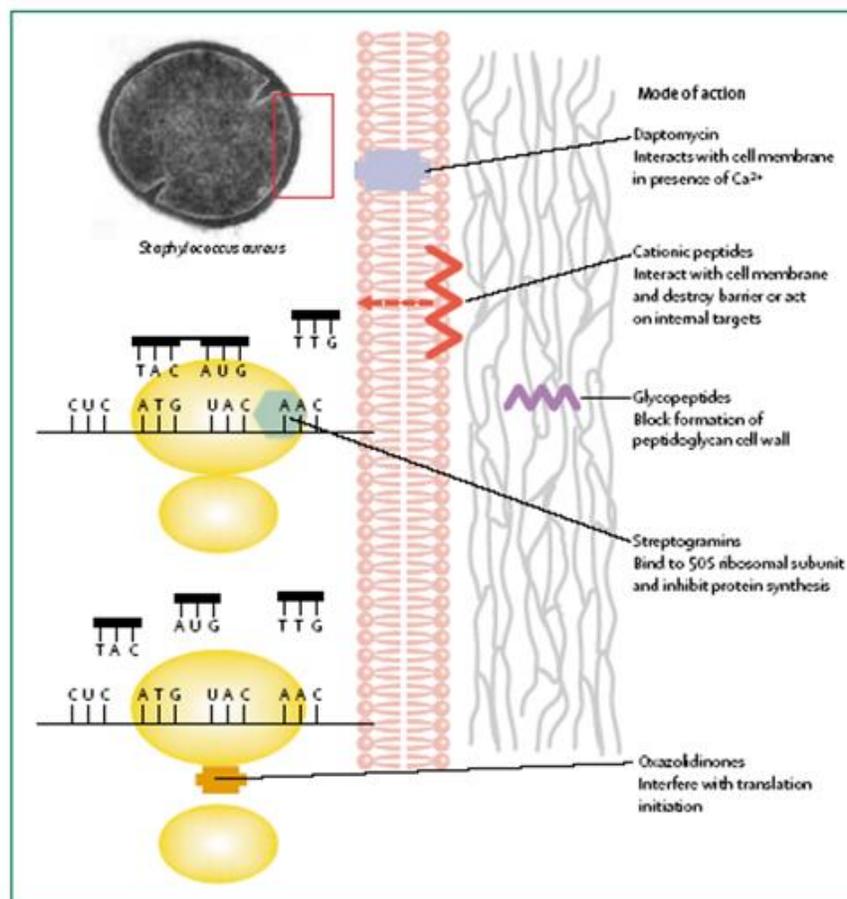


Figura 8 - Mecanismo de acção dos antibióticos utilizados no tratamento de SAMR. Adaptado de Hancock, R., 2005 [51]

No HPV o tratamento de infecções por SAMR é feito com vancomicina. Em alternativa e caso se justifique, podem também ser utilizados linezolid e teicoplanina (embora o consumo de teicoplanina seja baixo). Foi aprovada muito recentemente a daptomicina, que terá seguramente um lugar importante na terapêutica de SAMR. Habitualmente a tigeciclina não é usada para tratamento de infecções apenas por SAMR, mas devido ao seu alargado espectro terapêutico pode ser usada quando existe co-infecção com outros microrganismos.

Alguns aspectos farmacológicos e terapêuticos dos antibióticos mais importantes no tratamento da infecção por SAMR são a seguir abordados.

Vancomicina

A vancomicina é um antibiótico produzido por *Streptomyces orientalis* (*Nocardia orientalis*). É um antibiótico bacteriolítico introduzido na terapêutica em 1956. A vancomicina é activa contra bactérias em crescimento e inibe a biossíntese do peptidoglicano na fase membranar [9].

A vancomicina é activa contra *Staphylococcus* spp. (incluindo estirpes MetR), *S. pneumoniae*, *Streptococcus* do grupo viridians, *Clostridium* spp., *L. monocytogenes*, *Actinomyces* spp e *Enterococcus* spp [9, 26, 52]. Tem acção sinérgica sobre os enterococos e *Staphylococcus aureus* quando administrada com aminoglicosídeos e com cefalosporinas de 3ª geração.

A vancomicina tem uma fraca actividade contra bactérias Gram-negativas, pois tem um elevado peso molecular que impede a sua difusão através dos canais de porina existentes na camada externa das bactérias Gram-negativas.

Dada a sua fraca absorção oral através do tracto intestinal, a vancomicina só é administrada oralmente no tratamento de enterocolite por *Clostridium difficile* [26, 53].

A farmacocinética da vancomicina é abordada em maior detalhe mais à frente.

Teicoplanina

A teicoplanina é um antibiótico glicopeptídico obtido através da fermentação de *Actinoplanes teichomyceticus*. A teicoplanina inibe a síntese do peptidoglicano interferindo com a polimerização do mesmo. Tem um espectro de actividade sobreponível ao da vancomicina.

A teicoplanina pode ser administrada por via intramuscular ou intravenosa. A sua biodisponibilidade quando administrada por via intramuscular é de 90% quando comparada com a administração por via intravenosa [9].

Cerca de 90% da teicoplanina liga-se às proteínas plasmáticas. É mais lipofílica do que a vancomicina e penetra melhor nos tecidos e líquidos orgânicos, tendo um elevado volume de distribuição [9, 52]. Atingem-se concentrações elevadas de teicoplanina no líquido peritoneal, na biliar, fígado, pâncreas, mucosas e osso. Tem uma fraca penetração no SNC. A teicoplanina não tem metabolitos activos. A sua semi-vida é longa, oscilando entre as 40 e 70 horas [9].

Recomenda-se a administração de 3 doses de 400 mg de 12 em 12 horas seguidas de 200 mg de 12 em 12 horas.

Foram desenvolvidos vários métodos para a determinação da concentração plasmática da teicoplanina mas esta não é uma prática comum na sua utilização terapêutica.

Linezolid

O linezolid é o primeiro de uma nova classe de antibióticos, as oxazolidinonas. As oxazolidinonas inibem a síntese proteica, impedindo a formação do complexo de iniciação [52, 54].

O linezolid liga-se directamente à sub-unidade 50S ribossomal impedindo a formação do complexo de iniciação na síntese proteica. Ao contrário de outros inibidores da síntese proteica, o linezolid, não actua impedindo a tradução do ARN (ácido ribonucleico) ou inibindo a peptidil transferase, o que diminui a possibilidade da bactéria desenvolver resistências cruzadas [54, 55].

O linezolid é bacteriostático para a maior parte das bactérias e é activo em bactérias Gram-positivas como *S. aureus*, estafilococos coagulase negativo, pneumococos,

enterococos, estreptococos do grupo A e alguns anaeróbios. O *Mycobacterium tuberculosis* também é susceptível ao linezolid [52, 54].

A concentração crítica de sensibilidade da CIM estabelecida para SAMR é sensível ≤ 4 $\mu\text{g/mL}$ [52].

Relativamente aos parâmetros farmacocinéticos, cerca de 31% do linezolid liga-se às proteínas plasmáticas e o seu volume de distribuição no equilíbrio é de 40-50 L. Após administração oral o linezolid é rapidamente absorvido e a biodisponibilidade oral é de cerca de 100%. A concentração máxima no plasma é atingida 1 a 2 horas após administração. O tempo de semi-vida é de 4 a 6 horas. A sua metabolização não depende do sistema microsomal hepático (citocromo P₄₅₀) [52].

A dose recomendada de linezolid é de 600 mg de 12 em 12 horas. Em doentes com insuficiência renal moderada não é necessário fazer ajustamento de doses, excepto em doentes com insuficiência renal grave submetidos a hemodiálise [50, 52, 55].

O linezolid está aprovado para tratamento de pneumonia adquirida na comunidade e nosocomial e infecções da pele e tecidos moles. Registaram-se casos de mielossupressão (incluindo anemia, leucopenia, pancitopenia e trombocitopenia) em alguns doentes a quem foi administrado linezolid. O risco de aparecimento destes efeitos parece estar relacionado directamente com a duração do tratamento.

Daptomicina

A daptomicina, também o primeiro antibiótico de uma nova classe, é um lipopeptídeo cíclico, produzido a partir da fermentação de *Streptomyces roseosporus*. Está aprovada para infecções provocadas por bactérias Gram-positivas, especificamente no tratamento de infecções da pele e tecidos moles, bacteriemia e endocardite infecciosa do lado direito do coração provocadas por *S. aureus*. O tratamento de pneumonia com daptomicina não é recomendado, uma vez que não tem efeito bactericida a nível dos alvéolos por ser inibida pelo surfactante. A actividade *in vitro* da daptomicina é comparada favoravelmente com outros antibióticos como a vancomicina e o linezolid.

O seu mecanismo de acção consiste na ligação à membrana citoplasmática, na presença de iões de cálcio, que conduz a um efluxo de potássio da célula e a uma consequente despolarização da membrana. Segue-se uma inibição da síntese de proteínas, de ARN e

ADN, levando à morte da célula bacteriana com uma lise celular insignificante, minimizando a libertação de toxinas para a circulação.

A resistência à daptomicina ainda não é muito conhecida, mas tem sido sugerido que a ausência de proteínas específicas da membrana citoplasmática pode contribuir para a resistência [56].

As concentrações críticas de sensibilidade das CMI's estabelecidas para SAMR são sensível $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ e resistente $> 1 \mu\text{g/mL}$ [57].

A dose recomendada é de 4 a 6 mg/kg de 24 em 24 horas, administrada por via endovenosa. Cerca de 90% a 95% liga-se de forma reversível às proteínas plasmáticas. A daptomicina tem um tempo de semi-vida de 8 a 9 horas, e um efeito pós antibiótico de 6,8 horas. O volume de distribuição é baixo, 0,1 L/kg, sugerindo que se distribui maioritariamente no plasma e fluido intersticial [56].

Não se sabe se a daptomicina é metabolizada pelo citocromo P_{450} , embora estudos *in vitro* demonstrem que não inibe o citocromo P_{450} , sendo o seu potencial de interacção com outros fármacos baixo. Provoca toxicidade a nível do músculo, sendo importante vigiar o valor de creatinina fosfoquinase. A daptomicina é excretada principalmente na urina (78%), sendo entre 47% e 60% a forma inalterada. É necessário fazer ajustamento da dose em doentes com uma clearance de creatinina inferior a 30 mL/min [50, 56].

Embora já esteja a ser utilizada noutros países há vários anos, a daptomicina só muito recentemente foi aprovada no HPV - Centro Hospitalar Lisboa Norte, estando também a ser introduzida noutros hospitais portugueses.

Tigeciclina

A tigeciclina é uma glicilciclina, derivada das tetraciclinas, que actua através da inibição da sub-unidade 30S ribossomal. É um antibiótico bacteriostático, activo contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e anaeróbios.

Cerca de 71% a 89% liga-se às proteínas plasmáticas. O volume de distribuição varia entre 7 a 9 L/kg. Apenas 33% da tigeciclina é excretada na urina, sendo 22% na forma inalterada. O tempo de semi-vida é de 42 horas.

Recomenda-se a administração de uma dose inicial de 100 mg por via intravenosa, seguida de 50 mg de 12 em 12 horas.

Está aprovada para tratamento de infecções intra-abdominais e de infecções complicadas da pele e tecidos moles. Não deve ser usada para tratamento de bacteriémias nem de infecções urinárias.

Outros fármacos em desenvolvimento

Existem alguns fármacos em estudo para o tratamento de infecções por SAMR como a oritavancina, a dalbavancina, a ramoplanina e a telavancina [12, 51].

Estão a ser estudados mais antibióticos para além dos referidos anteriormente e moléculas com alvos diferentes, possibilitando eventualmente no futuro a existência de novas opções terapêuticas e de fármacos mais eficazes.

18. ANÁLISE FARMACOCINÉTICA DA VANCOMICINA

A vancomicina tem sido considerada o antibiótico de eleição no tratamento de infecções por SAMR. A sua utilização está associada à ocorrência de vários efeitos adversos, nomeadamente, nefrotoxicidade e ototoxicidade. A análise farmacocinética da vancomicina e o seu ajustamento posológico têm sido alvo de estudo durante vários anos. A necessidade de monitorizar a terapêutica com vancomicina resulta da necessidade de prever as concentrações plasmáticas de vancomicina de forma a conseguir simultaneamente prevenir a toxicidade e tratar a infecção [58].

Os avanços conseguidos no conhecimento da relação farmacocinética/farmacodinâmica dos antibióticos são hoje uma ferramenta importante, que permite prever e quantificar as possibilidades de êxito dos diferentes padrões de tratamento [35].

18.1. Propriedades farmacocinéticas da vancomicina

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas da vancomicina é de 30% a 55%. A vancomicina tem um volume de distribuição de 0,5 a 0,9 L/kg, sendo encontrada em concentrações terapêuticas adequadas nos líquidos ascítico, pericárdico, sinovial e pleural. No líquido cefalo-raquidiano não atinge níveis satisfatórios em termos de eficácia terapêutica [9, 26, 53].

A penetração da vancomicina no pulmão é bastante variável [59]. A vancomicina atravessa a placenta e distribui-se no leite materno.

Eliminação

Em doentes com função renal normal após uma fase de distribuição (ou fase α) com a duração de 0,5 a 1 hora, verifica-se um tempo de semi-vida de eliminação (fase β) com a duração de 6 a 12 horas [58].

A sua eliminação faz-se quase exclusivamente por via renal por filtração glomerular e na forma inalterada, o que explica a necessidade de ajustamento da dose em doentes com insuficiência renal [9, 26, 53, 60].

O perfil das concentrações plasmáticas da vancomicina é complexo e tem sido caracterizado recorrendo a modelos farmacocinéticos compartimentais (1, 2 e 3 compartimentos) [53].

18.2. Efeitos adversos

Os efeitos adversos descritos e mais conhecidos da vancomicina são a nefrotoxicidade e a ototoxicidade. Outras reacções menos comuns são o síndrome do homem vermelho, a tromboflebite e a neutropénia (2%) que é reversível [53, 58].

A vancomicina há muito que é considerada um agente nefrotóxico e ototóxico [53, 58, 61]. As elevadas concentrações plasmáticas de vancomicina têm sido associadas a estes efeitos adversos [60, 62].

Ototoxicidade

A vancomicina provoca ototoxicidade deteriorando o nervo auditivo e provocando consequentemente perda de audição. O risco de ototoxicidade parece ser maior quando a administração com vancomicina é concomitante com a de aminoglicosídeos [53, 61].

A incapacidade para ouvir sons de alta frequência ou ouvir zumbidos é sinal de alerta para a descontinuação do tratamento com vancomicina [58, 61].

A frequência de ototoxicidade reportada em humanos varia entre 1% a 9% e está associada a concentrações plasmáticas de vancomicina superiores a 40 $\mu\text{g/mL}$ [58].

De acordo com alguns artigos publicados [58, 63, 64] a nefrotoxicidade é definida por um aumento da creatinémia superior a 0,5 µg/mL, comparativamente à creatinémia no início do tratamento. Pode também ser definida por um aumento igual ou superior a 50% da creatinémia, comparativamente à creatinémia no início do tratamento.

Nefrotoxicidade

A nefrotoxicidade devida à vancomicina, em monoterapia com doses convencionais não é comum e normalmente é reversível [61, 64]. A incidência de nefrotoxicidade associada à vancomicina varia entre 0% a 17% aumentando para 7% a 35% quando a vancomicina é administrada concomitantemente com aminoglicosídeos [58, 64].

A toxicidade renal está associada a factores de risco, tais como a idade avançada, uma longa duração do tratamento, tratamento concomitante com aminoglicosídeos e a elevadas concentrações plasmáticas de vancomicina em vale [58, 65]. Em doentes internados em UCIs também existe uma maior probabilidade de ocorrência de nefrotoxicidade [66].

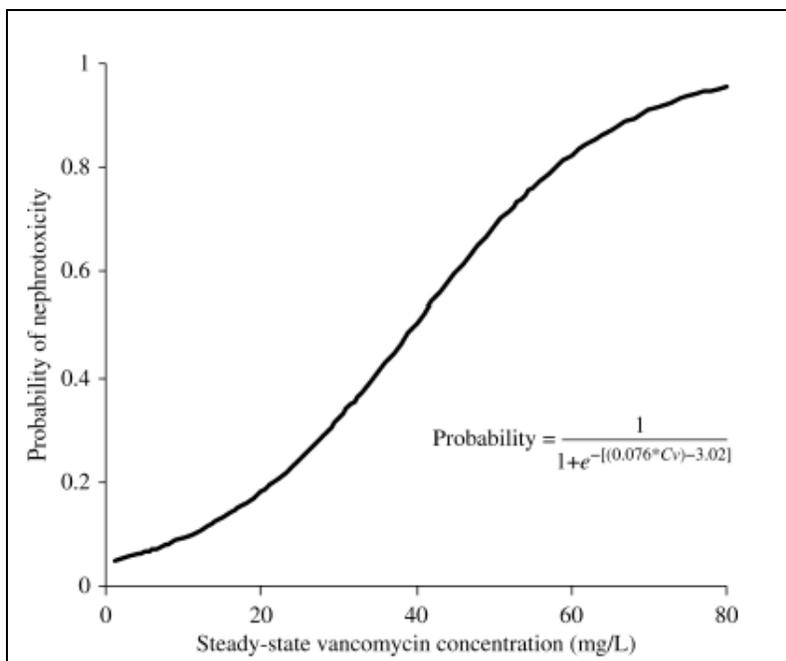


Figura 9 – Representação gráfica da relação entre concentrações plasmáticas de vancomicina e a probabilidade de ocorrência de nefrotoxicidade.

Existem publicações que concluem que a combinação de vancomicina e aminoglicosídeos induz a toxicidade renal. Apesar disso, existem estudos que não comprovam a relação entre esta associação terapêutica e a ocorrência de nefrotoxicidade [65].

Síndrome do homem vermelho

O síndrome do homem vermelho consiste numa reacção anafilática, mediada pela libertação de histamina [50]. Caracteriza-se por prurido, *rash* eritematoso que envolve a face, o pescoço e a parte superior do tronco e, ocasionalmente, pode provocar hipotensão. Esta reacção pode ocorrer alguns minutos após o início da perfusão ou começar antes do final da perfusão. Está muitas vezes associada a uma perfusão demasiado rápida [53, 58]. De modo a diminuir a frequência e a gravidade deste efeito adverso, a perfusão com vancomicina deve ser feita durante 60 a 120 minutos, podendo também ser preventivamente administrado um anti-histamínico [50, 53].

18.3. Concentração plasmática e actividade

A vancomicina apresenta um perfil bactericida independente da concentração e dependente do tempo, pois a partir de uma determinada concentração plasmática não se verifica uma maior eficácia clínica [60, 62]. As concentrações plasmáticas devem ser no mínimo 4 a 5 vezes superiores à CIM.

In vitro, a duração do efeito pós-antibiótico é de 1,5 a 3 horas para *S. aureus* [53].

Têm sido propostos diversos parâmetros farmacocinéticos e/ou farmacodinâmicos para avaliar a terapêutica com vancomicina. São exemplo, a determinação do tempo durante o qual a concentração de vancomicina é superior à concentração inibitória mínima ($T > CIM$), a razão entre a área sob a curva da concentração de vancomicina *versus* tempo e a CIM (AUC/CIM), e a razão entre a concentração plasmática máxima e a CIM ($C_{máx}/CIM$) [58].

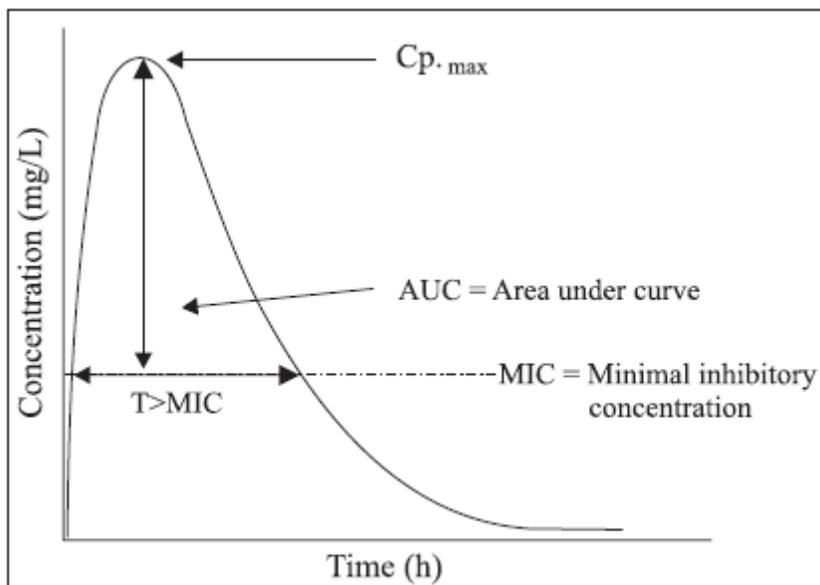


Figura 10 – Representação gráfica dos parâmetros farmacodinâmicos no perfil de concentração *versus* tempo. Adaptado de Santos Filho, L., J.L. Kutí, and D.P. Nicolau, 2007 [67].

A razão AUC/CIM é o parâmetro mais frequentemente associado ao sucesso clínico e microbiológico e ao qual é atribuído maior valor preditivo. Por exemplo, Moise-Broder *et al.* [68] estudaram a relação entre a razão AUC/CIM da vancomicina e o *outcome* de 108 doentes com pneumonia por SAMR concluindo que um valor de AUC/CIM ≥ 400 estava associado a uma melhor resposta clínica ao tratamento com vancomicina. Assim, o valor da AUC/CIM ≥ 400 tem sido divulgado como um alvo a atingir no tratamento com vancomicina [35, 58, 68, 69].

Por si só, a CIM de SAMR também é importante para prever o resultado da terapêutica com vancomicina. Sakoulas *et al.* [22] descreveram uma significativa correlação entre a sensibilidade à vancomicina e o *outcome* do doente. O tratamento de bacteriémias causadas por SAMR com uma CIM $\leq 0,5 \mu\text{g/mL}$, teve uma taxa de sucesso de 55,6%, enquanto o tratamento de doentes com uma CIM de 1 – 2 $\mu\text{g/mL}$ teve uma taxa de sucesso de apenas 9,5%.

Soriano *et al.* [70] concluíram que a mortalidade por bacteriemia era significativamente maior quando a antibioterapia empírica era inapropriada e quando a vancomicina era utilizada para tratamento de SAMR em estirpes com CIM $> 1 \mu\text{g/mL}$.

Pode dar-se como exemplo um doente com administração de vancomicina em perfusão contínua, que, de modo a obter uma concentração plasmática de 20 µg/mL durante 24 horas, teria um valor de AUC_{24} (20 µg/mL x 24h) de 480 (µg/mL).h. Se a CIM de SAMR fosse $CIM \leq 1$ µg/mL, a razão AUC/CIM seria ≥ 400 . Se a $CIM \geq 2$ µg/mL, a razão seria apenas de 240. Neste último caso, para alcançar um valor superior seria necessário manter a concentração plasmática de vancomicina durante 24 horas, pelo menos entre 30 e 40 µg/mL [35]. A representação deste cálculo encontra-se a figura 11.

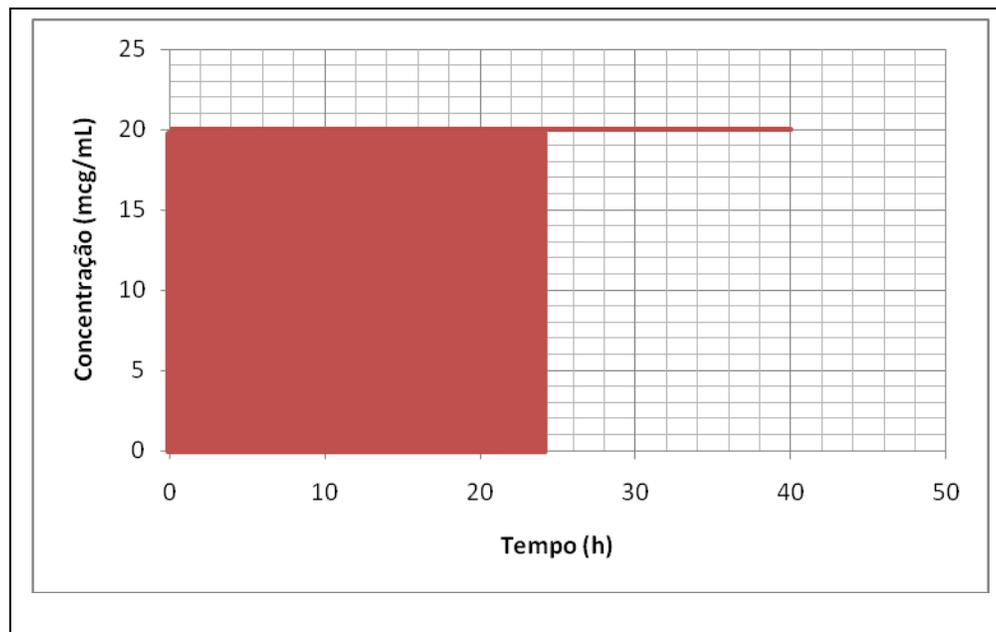


Figura 11 – Representação gráfica do cálculo da AUC quando a concentração de vancomicina é 20 µg/mL durante 24h.

18.4. Administração de vancomicina em perfusão contínua e perfusão intermitente

A vancomicina foi inicialmente administrada em perfusão com a duração de 1 hora. Contudo, por ter uma actividade bactericida dependente do tempo e relativamente independente da concentração, em 1986 começou a ser utilizado o regime de administração em perfusão contínua [71].

Esta forma de administração parte do princípio de que o efeito bactericida da vancomicina não depende da concentração, sendo importante maximizar o tempo durante o qual as concentrações excedem a CIM.

Apesar de não existirem muitos estudos que fundamentem o valor preditivo de $T > CIM$ na eficácia clínica, o esquema de perfusão contínua tem sido sugerido como uma opção para otimizar as concentrações plasmáticas terapêuticas de vancomicina e assim aumentar a eficácia da terapêutica [58].

A administração em perfusão intermitente, em oposição à perfusão contínua, provoca descontinuação do tratamento por valores plasmáticos de vancomicina em pico elevados (potencialmente tóxicos) e por valores plasmáticos em vale demasiado baixos [72].

A administração de vancomicina em perfusão contínua permite:

- facilitar o ajustamento da posologia
- otimizar a penetração da vancomicina em locais de difícil penetração como o pulmão e sistema nervoso central
- diminuir a toxicidade
- diminuir os custos de administração
- tratar infecções por microrganismos com sensibilidade diminuída à vancomicina.

Os estudos publicados sobre administração de vancomicina, em perfusão contínua ou intermitente, são poucos e não são consensuais. Dos trabalhos publicados, o mais representativo para a avaliação deste regime terapêutico foi o de Wysocki [73], que fez um estudo prospectivo, multicêntrico e aleatorizado, comparando o tratamento de vancomicina em perfusão intermitente e perfusão contínua em doentes graves com infecções por SAMR. Foram também comparados o sucesso clínico e microbiológico, a segurança, a farmacocinética, o ajustamento da posologia e os custos de tratamento. Os doentes que foram tratados com vancomicina em perfusão contínua atingiram mais rapidamente as concentrações alvo e foram necessárias menos colheitas para o ajustamento da posologia. A variabilidade entre a AUC e a dose diária administrada ao longo de 10 dias foi menor nos doentes que foram tratados com vancomicina em perfusão contínua. O custo de tratamento foi 23% menor no regime de perfusão contínua. Não houve diferenças entre os dois grupos de doentes em relação à segurança e ao sucesso clínico e microbiológico.

James *et al.* [74] compararam o tratamento de infecções suspeitas ou comprovadamente causadas por Gram-positivos, com vancomicina em perfusão intermitente e perfusão contínua, não encontrando diferenças significativas entre os parâmetros farmacodinâmicos e os efeitos adversos. Em ambos os grupos, foi observada elevada variabilidade das concentrações plasmáticas, embora, como seria de esperar, em menor grau na perfusão contínua.

Di Filippo *et al.* [72] compararam a resposta terapêutica da vancomicina administrada em perfusão contínua e em perfusão intermitente em doentes graves com infecção por SAMR. Concluíram que a vancomicina em perfusão contínua melhorava a resposta leucocitária (resposta inflamatória) e que conseqüentemente se reflectia de forma favorável na função dos órgãos em geral, embora não se verificasse uma modificação na evolução geral da doença.

Albanese *et al.* [75] estudaram a farmacocinética da vancomicina administrada em perfusão contínua e, em particular, a penetração no fluido cérebro-espinhal em doentes com e sem meningite. Os parâmetros farmacocinéticos dos doentes não diferiram dos obtidos com o tratamento em administração intermitente e os doentes tratados com vancomicina apresentavam concentrações no fluido cérebro-espinhal mais elevadas. Não foram igualmente observados efeitos adversos relacionados com a função renal em doentes com vancomicina em perfusão contínua. Este estudo confirma teoricamente as vantagens da administração de vancomicina em perfusão contínua.

Klepser *et al.* [76] compararam a actividade bactericida da vancomicina em perfusão contínua e intermitente em infecções causadas por SAMR e *Enterococcus faecalis*. Concluíram que a perfusão contínua não melhorava a actividade da vancomicina e na sua opinião não deveria ser utilizada por rotina, podendo contudo ser útil em isolados com sensibilidade reduzida.

Matthews Z. [77] comparou a administração de vancomicina em perfusão intermitente e contínua e concluiu que a vancomicina administrada em perfusão contínua adquiria um melhor perfil farmacocinético quando comparada com a administração em perfusão intermitente.

Fernandez *et al.* [78] avaliaram a eficácia clínica e a incidência de efeitos adversos com a vancomicina em perfusão contínua. Concluíram que a administração de vancomicina em perfusão contínua está associada a uma eficácia ligeiramente maior e a menos efeitos adversos que a perfusão intermitente. Também revelou existir uma maior comodidade de

administração, uma diminuição da carga de trabalho nas enfermarias e uma menor manipulação de cateteres.

Os resultados dos vários estudos publicados não demonstraram uma eficácia superior da administração de vancomicina em perfusão contínua em relação ao regime de perfusão intermitente.

Em geral para atingir concentrações plasmáticas terapêuticas mais rapidamente, recomenda-se a administração de uma dose de carga (D_L) antes de iniciar a perfusão contínua e o caso da vancomicina não é exceção [79].

Nos estudos publicados a D_L de vancomicina administrada no regime de perfusão contínua é variável. Neste regime foi apenas encontrado um estudo comparativo de duas doses de carga. Nesse estudo Mohammedi *et al.* [79] concluíram que uma D_L individualizada de 15 mg/kg é preferível a uma D_L inicial de 500 mg, seguida de vancomicina em perfusão contínua.

18.5. Parâmetros farmacocinéticos da vancomicina em perfusão contínua

Os parâmetros mais importantes que influenciam o ajustamento de posologias são a clearance (Cl), o volume de distribuição (V) e o tempo de semi-vida ($t_{1/2}$) do fármaco em questão.

A Cl é uma medida de eficiência da eliminação do fármaco.

A creatinina, substância endógena eliminada exclusivamente por filtração glomerular, permite calcular a clearance de creatinina que é uma boa medida da integridade funcional renal. Utiliza-se a medição da clearance de creatinina para avaliação da função renal. A clearance de creatinina (Cl_{cr}) é definida como a velocidade de eliminação da creatinina na urina, relativamente à concentração de creatinina no plasma.

O volume de distribuição (V) é definido como o volume no qual uma determinada quantidade de fármaco precisaria de ser uniformemente distribuída para produzir a concentração sanguínea observada. O cálculo do volume de distribuição pressupõe a existência de equilíbrio entre o fármaco nos tecidos e o fármaco presente no plasma.

O $t_{1/2}$ é definido como o tempo necessário para que a concentração de fármaco no sangue ou no plasma diminua para metade [52].

Na avaliação dos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina é habitualmente utilizado o modelo de 1 compartimento.

No caso da administração em perfusão contínua o modelo de 1 compartimento pode-se representar pelo esquema da figura 12.

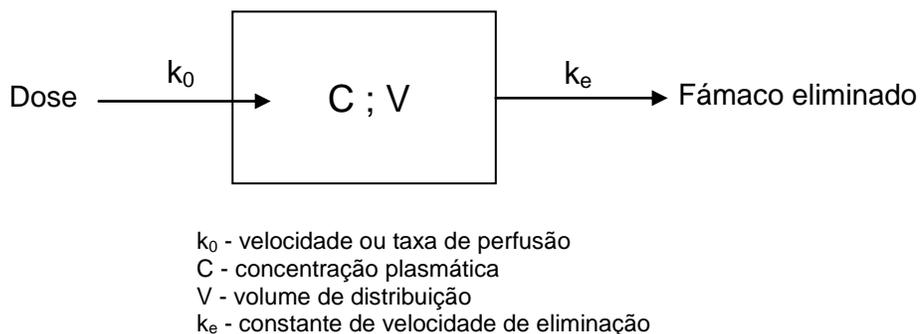


Figura 12– Esquema da administração em perfusão contínua (modelo de 1 compartimento).

Os pressupostos do modelo são:

- A entrada do fármaco no compartimento faz-se a uma velocidade constante k_0 , ou seja, trata-se de um processo cinético de ordem zero.
- O equilíbrio de distribuição é tão rápido que se pode considerar instantâneo, ocorrendo ao tempo $t=0$
- A eliminação do fármaco é um processo cinético de 1ª ordem.

A equação diferencial do modelo é a seguinte:

$$\frac{dM}{dt} = k_0 - k_e M$$

Por integração, obtém-se a seguinte equação que descreve a variação da concentração plasmática em função do tempo de perfusão decorrido:

$$C = \frac{k_0}{k_e V} (1 - e^{-k_e t})$$

Quando a perfusão termina ao tempo T, a mesma equação assume a forma:

$$C_T = \frac{k_0}{k_e V} (1 - e^{-k_e T})$$

onde C_T é a concentração verificada no final da perfusão (quando $t=T$). A partir daí, observa-se um decaimento exponencial da concentração, de acordo com a equação

$$C = C_T \cdot e^{-k_e(t-T)}$$

Quando a perfusão se prolonga durante um tempo suficientemente longo, verifica-se o estado estacionário ou *steady state* que é atingido quando a velocidade de administração e a velocidade de eliminação são iguais. No estado estacionário:

$$k_0 = \text{velocidade de eliminação} = M \cdot k_e$$

$$\text{velocidade de eliminação} = Cl \cdot C_{ss}$$

logo, a concentração em *steady state*, C_{ss} , é dada por:

$$C_{ss} = k_0 / Cl$$

O tempo necessário (t) para atingir uma dada fracção (F_{ss}) da concentração em *steady state* é dado pela seguinte equação:

$$F_{ss} = \frac{C}{C_{\infty}} = 1 - e^{-k_e t}$$

Se exprimirmos o tempo em número (n) de semi-vidas ($t_{1/2}$), e usando a definição de semi-vida, i.e.,

$$n = \frac{t}{t_{1/2}} \quad \text{e} \quad k_e = \frac{\ln 2}{t_{1/2}}$$

$$e^{-k_e.t} = \exp\left(\frac{-\ln 2 \cdot n \cdot t_{1/2}}{t_{1/2}}\right) = e^{-n \cdot \ln 2}$$

A fracção do estado estacionário, F_{ss} , decorridas n semi-vidas será:

$$F_{ss} = 1 - (1/2)^n$$

ou, resolvendo a equação em ordem ao número de semi-vidas, n

$$n = -\frac{\ln(1 - F_{ss})}{\ln 2}$$

Na tabela 6 foi calculado o número n de semi-vidas necessário para atingir uma fracção de *steady state*, F_{ss} :

Tabela 6 – Número de semi-vidas necessárias para atingir várias fracções do estado estacionário.

%	F_{ss}	n
50	0.50	1
75	0.75	2
90	0.90	3.32
97	0.97	5
99	0.99	6.64
99.9	0.999	9.97

Ao fim de 3,32 semi-vidas verifica-se uma fracção do estado estacionário de 90%, e ao fim de 5 semi-vidas temos uma fracção de fármaco de 97%.

Por esta razão, aconselha-se que as concentrações plasmáticas da vancomicina em *steady state* sejam medidas decorridas 3 a 5 semi-vidas de perfusão contínua [71].

18.6. Análise farmacocinética

Em 1950 surgiu a ideia de que a medida das concentrações dos fármacos podia ser utilizada para melhorar ou controlar os tratamentos farmacológicos. Estabeleceu-se, para alguns fármacos, uma correlação mais estreita e evidente entre concentrações e resposta, do que a existente entre dose e a resposta. Assim, conhecendo a correlação concentração – resposta, seria possível utilizar as concentrações plasmáticas para otimizar os tratamentos farmacológicos.

A análise farmacocinética de fármacos é um sistema de controlo da terapêutica que pode definir-se como o processo de utilizar os dados de concentrações de fármacos, juntamente a critérios farmacocinéticos e farmacodinâmicos, com o objectivo de otimizar tratamentos farmacológicos em doentes específicos. Conhecendo o perfil cinético do fármaco, o objectivo terapêutico, a patologia, as variáveis demográficas, fisiopatológicas e clínicas é possível adaptar a posologia ao doente [80]. As concentrações em *steady state* associadas à informação e resposta clínica do doente são usadas para o ajustamento da posologia.

A vancomicina tem uma elevada variabilidade farmacocinética inter-individual. Deste facto resulta que a mesma dose de vancomicina não origina as mesmas concentrações plasmáticas em diferentes doentes, não se verificando uma correlação entre a dose administrada e as concentrações plasmáticas. Após administração da mesma dose a vários doentes, quer em perfusão intermitente quer em perfusão contínua, observa-se uma dispersão importante das concentrações plasmáticas [62]. Por este motivo recorre-se à análise farmacocinética daquelas concentrações para ajustar a dose de vancomicina a administrar, e assim assegurar terapêuticas mais seguras e eficazes.

Com base nas concentrações plasmáticas existem dois métodos principais para ajustar a posologia da vancomicina: os algoritmos fixos (nomogramas) e os métodos farmacocinéticos [60, 71].

Os nomogramas permitem adaptar a posologia com base em parâmetros farmacocinéticos individuais a partir de parâmetros determinados de uma população de referência [60]. Este método baseia-se na existência de uma relação de proporcionalidade entre a clearance do fármaco e a clearance de creatinina, possibilitando rapidamente a decisão de uma dose de vancomicina a administrar, de modo a obter concentrações

plasmáticas terapêuticas. Para elaboração de um esquema posológico recorrendo aos nomogramas não é necessário medir as concentrações plasmáticas de vancomicina. Os nomogramas são algoritmos fáceis de utilizar e são por vezes um método de escolha para determinar a concentração inicial [60]. São exemplo destes algoritmos os nomogramas de Moellering e Matze [71].

Os métodos farmacocinéticos permitem, a partir de um modelo e de concentrações plasmáticas medidas, adaptar a posologia e prever as concentrações plasmáticas. Os parâmetros farmacocinéticos individuais, estimados por regressão linear, não linear ou bayesianos, permitem adaptar a posologia ao doente. O método mais utilizado na prática clínica para optimização do tratamento com a vancomicina é o método Bayesiano [60, 71, 80]. A precisão deste método depende do modelo (1 ou 2 compartimentos) e dos parâmetros das populações de referência utilizadas. Este método requer a construção de populações de referência de acordo com as patologias a tratar e também a utilização de um programa informático. Com este método é possível determinar a posologia durante o tratamento com vancomicina, recorrendo à análise das concentrações plasmáticas medidas em *steady state* [60].

Um dos programas informáticos utilizado para analisar as concentrações plasmáticas de vancomicina é o PKS (Abbottbase Pharmacokinetics System), que utiliza o método bayesiano e permite prever a farmacocinética do medicamento e também estimar a concentração plasmática em cada instante. O método bayesiano considera, para a adaptação posológica individual da posologia, a informação estatística da população de referência.

A farmacocinética do medicamento é essencialmente caracterizada por dois parâmetros: o *volume de distribuição* e a *clearance* do medicamento. Na determinação de uma posologia inicial, os parâmetros são estimados a partir da análise estatística da população de referência do programa e dos dados dos doentes: idade, peso, altura, sexo e creatinina. Com o PKS é possível fazer uma proposta posológica com base nas características do doente e assim adaptar a posologia em função das concentrações plasmáticas determinadas [81].

Os principais factores de variabilidade das concentrações plasmáticas obtidas entre os doentes são: a idade, insuficiência renal, obesidade, queimaduras extensas e técnicas de diálise [60, 71].

A análise farmacocinética das concentrações plasmáticas da vancomicina é especialmente recomendada em doentes de alto risco de que são exemplo os doentes que façam concomitantemente fármacos nefrotóxicos, com a função renal alterada, que não estão a responder ao tratamento ou ainda que tenham infecções em sítios de difícil penetração da vancomicina [58].

A *margem terapêutica* é o intervalo terapêutico de concentrações de um fármaco dentro do qual existe uma maior probabilidade de conseguir a eficácia terapêutica com toxicidade mínima na maioria dos doentes. Conceptualmente, o termo *margem terapêutica* é um critério estatístico que representa uma combinação de curvas de probabilidade obtidas a partir de estudos realizados em amplas populações de doentes, definindo o perfil da curva concentração-efeito não para um doente, mas sim para uma determinada população [80].

A margem terapêutica da vancomicina também tem sido estudada e alterada ao longo do tempo, em função de estudos efectuados. As doses e concentrações plasmáticas recomendadas foram estabelecidas com o objectivo de conseguir terapêuticas com um baixo nível de toxicidade e um valor de concentração plasmática em vale superior à CIM durante os intervalos entre as administrações [58].

A margem terapêutica recomendada para a vancomicina começou por ser de 30 a 40 µg/mL para valores plasmáticos colhidos em pico e 5 a 10 µg/mL para valores plasmáticos colhidos em vale [82].

O consenso Americano de revisão de monitorização da vancomicina publicado em 2009 [58] recomenda valores de concentrações terapêuticas mais elevadas. Com base na evidência de que a exposição a concentrações baixas de vancomicina (vale < 10 µg/mL) pode originar o aparecimento de VISA (como anteriormente referido), foi recentemente recomendado que as concentrações plasmáticas da vancomicina, em vale, sejam mantidas acima de 10 µg/mL. Foi também recomendado manter um valor de vancomicina plasmática, em vale, de 15 – 20 µg/mL de modo a aumentar a penetração da vancomicina nos locais alvo e a melhorar os resultados clínicos em infecções graves (bacteriémias, endocardites, osteomielites, meningites, e pneumonias nosocomiais). Os valores recomendados, em vale, devem garantir que é atingida uma AUC/CIM ≥ 400 na maioria dos doentes que têm uma CIM ≤ 1 µg/mL [35, 58].

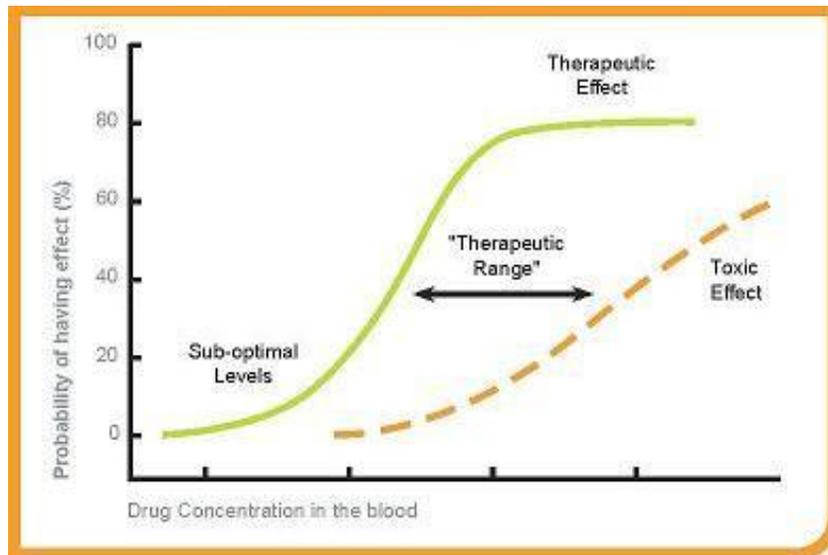


Figura 13 – Representação gráfica da margem terapêutica.

Existem alguns artigos publicados em que foram utilizados diferentes valores de margem terapêutica para a administração de vancomicina em perfusão contínua. A margem terapêutica habitualmente recomendada é de 15 – 25 µg/mL [60, 78].

No caso de doentes críticos internados em Unidade de Cuidados Intensivos a monitorização das concentrações plasmáticas de diferentes fármacos é recomendada e considerada de extrema importância. As recomendações espanholas para monitorização de antibióticos em doentes graves de UCIs publicadas em 2008 *Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI* [83] aconselham fazer nestes doentes a análise farmacocinética de vários fármacos, não só com o objectivo de melhorar a efectividade e evitar a toxicidade mas também evitar o aparecimento de resistências. Esta publicação pretende uniformizar o processo de análise farmacocinética em doentes críticos, facilitando a realização de futuros estudos e a comparação e interpretação de resultados nos diferentes hospitais.

18.7. Análise farmacocinética versus ajustamento empírico da vancomicina

Existem poucos estudos publicados que comparem o ajustamento posológico de vancomicina com recurso à análise farmacocinética das concentrações plasmáticas e o ajustamento posológico apenas baseado nos valores de concentrações plasmáticas.

Darko *et al.* [66] concluíram que não se obtinha uma razão custo/benefício favorável em todos os doentes ao efectuar a análise farmacocinética de concentrações plasmáticas com o objectivo de prevenir a nefrotoxicidade. Nesse estudo, obteve-se uma razão custo/benefício favorável nos ajustamentos da posologia com o objectivo de prevenir a nefrotoxicidade apenas em alguns grupos: doentes que estavam a ser tratados concomitantemente com aminoglicosídeos, doentes internados em UCIs, e provavelmente em doentes oncológicos. Foi ainda demonstrado que a razão custo/benefício de fazer a análise farmacocinética era favorável em doentes graves, quer para os que tivessem uma elevada quer para os que tivessem uma baixa probabilidade de desenvolver nefrotoxicidade. Esta sugestão deve-se ao facto destes doentes terem um elevado risco de desenvolver nefrotoxicidade devido à variabilidade nos parâmetros farmacocinéticos.

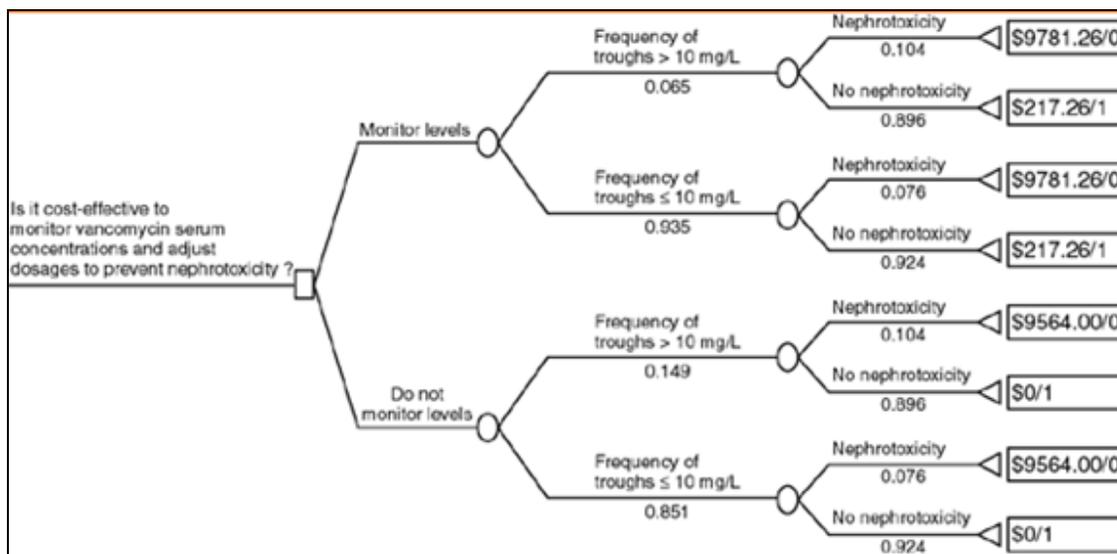


Figura 14 – Modelo de análise para decisão do custo-efectivo da análise farmacocinética da vancomicina. [66]

Welty and Copa [84] compararam o *outcome* de doentes tratados com vancomicina. Num grupo de doentes a posologia foi ajustada de forma empírica e no outro grupo foi ajustada com recurso à análise farmacocinética. Estes Autores concluíram que a análise farmacocinética estava associada a menos casos de nefrotoxicidade induzida. A eficácia da vancomicina não foi diferente entre os dois grupos de doentes. A análise farmacocinética foi importante para a previsão da posologia e na gestão do tratamento.

Vázquez *et al* [85] estudaram a utilização de um modelo multicompartmental em doentes graves com sépsis e choque séptico. Foram administradas doses altas de vancomicina nestes doentes. Verificou-se que as concentrações plasmáticas de vancomicina diminuíram à medida que a condição dos doentes piorava, e a situação revertia com um aumento espontâneo das concentrações plasmáticas assim que a infecção também revertia. Concluiu-se que havia consistência entre o modelo testado multicompartmental para análise farmacocinética e entre os resultados obtidos.

Bond *et al.* [86] concluíram que a presença de um farmacêutico no processo de análise farmacocinética de vancomicina e aminoglicosídeos estava associada a uma melhoria significativa nos cuidados de saúde e a um melhor resultado económico.

Cocks *et al.* [87] demonstraram que o desenvolvimento de um serviço de análise farmacocinética da responsabilidade do farmacêutico é de extrema importância e tem uma elevada taxa de aceitação pelos clínicos. Neste estudo não foram comparados custos nem o *outcome* dos doentes.

2ª PARTE

1. INTRODUÇÃO

No HPV o ajustamento da posologia da vancomicina pode efectuar-se de duas formas:

- Através de uma análise farmacocinética recorrendo ao programa PKS que, com base nas concentrações plasmáticas, parâmetros farmacocinéticos e dados demográficos do doente, permite prever e avaliar as concentrações plasmáticas decorrentes do ajustamento posológico.
- De uma forma a chamaremos “empírica”, de acordo com as concentrações plasmáticas de vancomicina determinadas pelo laboratório do HPV, aumentando, mantendo ou diminuindo a velocidade de perfusão com base no valor da concentração plasmática medida, mas sem qualquer análise farmacocinética com o PKS.

Os farmacêuticos dos Serviços Farmacêuticos (SF) são responsáveis pela análise farmacocinética com o PKS, sendo esta análise recomendada em grupos especiais de doentes, como já foi referido anteriormente. Apesar disso, a análise farmacocinética das concentrações plasmáticas recorrendo ao PKS pode ser feita em qualquer doente. A opção de a solicitar aos SF fica ao critério do clínico. No entanto, caso o farmacêutico seja alertado para uma situação em concreto, poderá contactar por sua iniciativa o clínico, nomeadamente, se se verificarem prescrições com doses altas ou doses baixas de vancomicina, intervalos de administração curtos, uma longa duração do tratamento e existência de medicação concomitante com fármacos nefrotóxicos.

O procedimento da análise farmacocinética é o seguinte: o clínico contacta os SF e o farmacêutico obtém toda a informação necessária para proceder à análise farmacocinética no programa PKS e assim determinar a posologia mais adequada para o doente. O farmacêutico contacta o clínico, sugerindo a posologia a administrar e posteriormente envia para o serviço de internamento uma folha com toda a informação, incluindo os parâmetros farmacocinéticos, a função renal e a proposta posológica de vancomicina. Esta folha é arquivada no processo do doente e uma cópia é arquivada nos SF.

O recurso a cada uma das metodologias atrás referidas varia em função dos vários serviços de internamento do HPV e, dentro do mesmo serviço de internamento, consoante o clínico.

Estas duas metodologias utilizadas no HPV para ajustamento da posologia da vancomicina são um interessante tema de estudo. A comparação dos resultados do ajustamento com recurso à análise farmacocinética das concentrações plasmáticas de vancomicina e o ajustamento da posologia de forma empírica permite a avaliação da utilidade da análise farmacocinética das concentrações plasmáticas da vancomicina e também determinar qual destas duas formas de ajustamento da terapêutica é mais adequada e eficaz.

Com este objectivo, este estudo analisou os tratamentos com vancomicina em doentes internados em duas Unidades de Cuidados Intensivos do HPV. Numa delas, a posologia de vancomicina administrada a um grupo de doentes foi ajustada com base na análise farmacocinética das concentrações plasmáticas da vancomicina, enquanto noutra grupo a dose foi ajustada empiricamente, considerando apenas as concentrações plasmáticas determinadas pelo laboratório. De referir que nem todos os doentes iniciaram e/ou terminaram a vancomicina nas UCIs do HPV, podendo o início ou fim do tratamento ter ocorrido noutra serviço de internamento.

2. OBJECTIVOS

OBJECTIVO PRIMÁRIO DO ESTUDO:

Avaliar a monitorização farmacocinética da vancomicina administrada em perfusão contínua no HPV e comparar dois métodos de ajustamento posológico utilizados em duas Unidades de Cuidados Intensivos.

OBJECTIVOS SECUNDÁRIOS DO ESTUDO:

1. Analisar a prevalência de infecções por SAMR em doentes hospitalizados em Unidades de Cuidados Intensivos do HPV.
2. Conhecer onde são adquiridas as infecções, a percentagem de doentes com Protocolo de SAMR positivo à entrada, os factores de risco, o diagnóstico, o tratamento efectuado e o resultado dos doentes com infecções por SAMR.
3. Analisar os padrões de resistência a antibióticos de SAMR no HPV.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. TIPO DE ESTUDO

Estudo observacional descritivo, longitudinal de orientação retrospectiva.

3.2. LOCAL

O estudo decorreu no Hospital Pulido Valente, na Unidade de Cuidados Intensivos Médico-Cirúrgicos (UCIMC) e na Unidade de Cuidados Intensivos de Pneumologia (UCIP).

O Hospital Pulido Valente actualmente faz parte, juntamente com o hospital de Santa Maria, do Centro Hospitalar Lisboa Norte. À data do estudo, o Hospital Pulido Valente actuava articuladamente com o Hospital de Santa Maria e com os centros de saúde de Benfica, Lumiar, Pontinha, Alvalade, Loures e Odivelas, formando a Unidade Setentrional da Sub-região de Saúde de Lisboa. Esta unidade cobria uma população de aproximadamente 35 000 doentes.

O HPV é um hospital com ensino Universitário.

3.3. POPULAÇÃO EM ESTUDO

A população (n=29) neste estudo foi constituída por todos os doentes internados entre 1 de Abril de 2005 e 1 de Outubro de 2006 na UCIP e UCIMC com pelo menos um isolamento laboratorial positivo para *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina e com tratamento antibiótico para este microrganismo.

3.4. FOLHAS DE NOTAÇÃO DE INFORMAÇÃO

Foi elaborado um documento para registo de dados (ver Anexo 1), que foi preenchido através da consulta dos processos clínicos dos doentes, das folhas de análise

farmacocinética arquivadas nos SF e dos dados do PKS e da consulta das análises laboratoriais dos doentes.

3.5. RECOLHA DA INFORMAÇÃO

Foram recolhidos os seguintes dados dos processos clínicos dos doentes: dados demográficos, score APACHE II, resultado do Protocolo de SAMR efectuado à entrada na UCI, local provável de aquisição da infecção, tempo de internamento na UCI, factores de risco, tipo de infecção (diagnóstico), tratamento antibiótico instituído e resultado/*outcome*.

As folhas utilizadas para registo da análise farmacocinética das concentrações plasmáticas de vancomicina dos SF, o programa PKS e os processos clínicos foram utilizados para recolher informação sobre a posologia inicial e as posteriores alterações de velocidade de perfusão da vancomicina (incluindo data e hora), as interrupções da perfusão efectuadas devido a concentrações plasmáticas tóxicas e a duração do tratamento.

Através da consulta das análises laboratoriais dos doentes recolheram-se os testes de sensibilidade a antibióticos e respectivos *breakpoints*, para além das concentrações plasmáticas de creatinina e de vancomicina.

Os dados de prevalência de infecção por SAMR no HPV e nas UCIs foram recolhidos através dos registos da informação da Comissão de Controlo de Infecção Hospitalar do HPV.

No presente estudo foi utilizado o programa PKS para calcular o tempo de tratamento durante o qual se verificaram concentrações de vancomicina infra e supra terapêuticas, bem como para calcular a clearance de creatinina. Utilizou-se o método Bayesiano assumindo o modelo de 1 compartimento e um volume de distribuição de $0,82 \pm 0,2$ L/kg (inicial).

O cálculo da clearance de creatinina (Cl_{cr}) média e do coeficiente de variação (CV) da Cl_{cr} foram efectuados com o programa Microsoft Office Excel 2007.

Na análise estatística consideraram-se dois grupos de doentes. Um grupo de doentes em que foi feita análise farmacocinética das concentrações plasmáticas de vancomicina pelos SF do HPV (usando o PKS) e outro grupo em a eventual correcção da posologia de

vancomicina foi empírica, tendo sido decidida pelo clínico apenas em função das concentrações plasmáticas medidas.

Nestes dois grupos de doentes, foram comparados:

- o número de interrupções de tratamento
- a concentração em *steady state* mais elevada ($C_{ss \text{ max}}$) atingida ao longo do tratamento
- o número de doentes que terminaram o tratamento com concentrações plasmáticas tóxicas de vancomicina
- a diferença máxima entre concentrações plasmáticas de vancomicina em *steady state*
- a percentagem de concentrações em *steady state* superiores a 25 µg/mL ao longo do tratamento
- o número de alterações de posologia que se verificaram ao longo do tratamento.

Foi também comparado o tempo médio para atingir a concentração terapêutica pretendida de 15 µg/mL.

A dose de carga efectuada no início do tratamento foi variável. Assim, foram comparados três grupos:

- doentes que não fizeram dose de carga
- doentes com uma dose de carga de 500 mg
- doentes com uma dose de carga de 1000 mg.

O tempo supra terapêutico (T_{supra}) e o tempo fora da janela terapêutica $T_{(\text{supra+infra})}$ foram comparados em doentes com coeficiente de variação da Cl_{cr} superior e inferior a 30%. O tempo terapêutico e o tempo fora da janela foram também comparados em doentes com uma Cl_{cr} média superior e inferior a 30 mL/min/1,73m².

A relação entre o T_{supra} e a função renal do doente (caracterizada pelo valor da Cl_{cr}), por doente, também foi analisada.

3.6. PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS

Clearance de creatinina (Cl_{cr})

A clearance de creatinina foi calculada através da fórmula de Cockcroft Gault, utilizando o peso ideal do doente.

Tempo infra terapêutico (T_{infra} , %)

O tempo infra terapêutico definiu-se como a percentagem do tempo de tratamento com vancomicina com concentrações plasmáticas inferiores a 15 µg/mL, relativamente ao tempo total de tratamento. O T_{infra} foi estimado através do programa PKS. A partir dos resultados dos parâmetros farmacocinéticos populacionais e dos dados dos doentes introduzidos no PKS, obteve-se para cada doente o gráfico das concentrações plasmáticas estimadas ao longo do tempo. Como não existe um algoritmo automático para calcular o T_{infra} , percorreu-se com o cursor a curva do gráfico, de modo a obter o tempo de tratamento durante o qual as concentrações de vancomicina foram inferiores a 15 µg/mL. (ver Anexo 2)

Tempo supra terapêutico (T_{supra} , %)

O tempo supra terapêutico definiu-se como a percentagem do tempo de tratamento com vancomicina com concentrações plasmáticas superiores a 25 µg/mL, relativamente ao tempo total de tratamento. O T_{supra} foi estimado através do programa PKS. A partir dos resultados dos parâmetros farmacocinéticos populacionais e dos dados dos doentes introduzidos no PKS, obteve-se o gráfico de cada doente, com as concentrações plasmáticas estimadas ao longo do tempo. Como no programa não existe um algoritmo automático para calcular o T_{supra} , usou-se a metodologia já atrás descrita para calcular o T_{infra} . (ver Anexo 2)

Tempo fora da janela terapêutica $T_{\text{supra+infra}}$ (%)

O tempo fora da janela terapêutica definiu-se como a percentagem de tempo de tratamento com vancomicina em que se verificaram concentrações plasmáticas inferiores a 15 µg/mL ou superiores a 25 µg/mL, relativamente ao tempo total de tratamento. O $T_{\text{supra+infra}}$ (%) é a soma de T_{supra} e T_{infra} , determinados como anteriormente referido. (ver Anexo 2)

Número de interrupções de tratamento

O número de interrupções de tratamento definiu-se por o número de ocorrências de interrupção e recomeço do tratamento com vancomicina devido a concentrações plasmáticas tóxicas, superiores a 25 µg/mL, determinadas em *steady state*.

Número de doentes que terminaram o tratamento com níveis tóxicos

Avaliou-se o número de doentes que terminaram o tratamento com vancomicina com concentrações plasmáticas superiores a 25 µg/mL, medidas pelo laboratório.

Concentração em *steady state* mais elevada ($C_{ss \max}$)

A $C_{ss \max}$ consiste no valor máximo da concentração plasmática de vancomicina obtida em *steady state* e medida pelo laboratório, atingida durante o tratamento.

Diferença máxima entre concentrações plasmáticas ($C_{ss \max} - C_{ss \min}$)

A diferença máxima entre concentrações plasmáticas de vancomicina foi calculada através da diferença entre a concentração mais elevada e a concentração mais baixa atingidas durante o tratamento com vancomicina em *steady state*, medidas pelo laboratório.

Percentagem de concentrações tóxicas em *steady state* (% $C_{ss} > 25 \mu\text{g/mL}$ / total concentrações plasmáticas)

Calculou-se a percentagem de concentrações plasmáticas superiores a 25 µg/mL de vancomicina determinadas pelo laboratório, relativamente ao número total de concentrações plasmáticas determinadas por doente.

Número de alterações de posologia

Calculou-se o número de alterações da posologia da vancomicina durante o tratamento, relativamente ao tempo total de tratamento em horas.

$$\frac{\text{Nº de correcções posológicas} \times 100}{\text{Tempo de tratamento (h)}}$$

3.7. PARÂMETROS CLÍNICOS

APACHE II

O APACHE II é um sistema de classificação da gravidade da doença, baseado no valor de 12 análises fisiológicas, na idade e no estado de saúde anterior. Este *score* é uma ferramenta importante na classificação de doentes críticos, para decisão do tratamento e na previsão da taxa de mortalidade e *outcome* destes doentes. É também utilizado na comparação de grupos de doentes [88]. No presente estudo, o APACHE II foi calculado para todos os doentes nele incluídos, à data do seu internamento nas UCIs do HPV.

Protocolo de SAMR

O objectivo do protocolo de SAMR é identificar doentes com colonização nasal e/ou da pele com SAMR. Alguns doentes estão colonizados e não estão infectados, sendo identificados como portadores positivos à data de admissão. A pesquisa de colonização nasal, nas axilas e virilhas por SAMR foi feita a todos os doentes à entrada nas UCIs.

Tempo de internamento na UCI

Considerou-se o tempo desde a data de internamento na UCI até à alta/transferência de cada doente da UCI para outro serviço ou Hospital.

Aquisição da infecção

A infecção de SAMR foi classificada epidemiologicamente como adquirida na comunidade ou nosocomial. A infecção foi considerada adquirida na comunidade quando houve uma cultura positiva para SAMR isolada nas primeiras 48 horas de internamento. A infecção foi considerada nosocomial quando o isolamento de SAMR foi 48 horas após o internamento. A infecção nosocomial foi classificada como importada se foi adquirida 48 horas após o internamento noutro serviço ou noutro hospital, e não na UCI. Esta classificação foi feita com base na data da cultura positiva e na data de internamento na UCI.

Factores de risco

Consideraram-se os factores de risco que os doentes apresentavam, possivelmente relacionados com a aquisição de SAMR: presença de cateter, sonda urinária, sonda nasogástrica, alimentação parentérica, ventilação mecânica invasiva, cirurgia recente (nos últimos 30 dias) e outros factores de risco.

Tipo de infecção

O diagnóstico da infecção foi registado de acordo com a classificação do clínico.

Resultado/Outcome

O resultado foi considerado ou 28 dias após a data da cultura ou à data da alta do doente. Foi avaliado o resultado clínico e bacteriológico e foi verificado se houve recidiva ou morte (devida ou não à infecção). O resultado clínico foi classificado como cura, melhoria ou deterioração. O resultado bacteriológico foi classificado como erradicação, colonização ou infecção.

A classificação do resultado ou *outcome* foi efectuada pelo clínico.

3.8. PARÂMETROS ANALISADOS

***T_{supra}* em doentes com coeficiente de variação de *Clcr* superior e inferior a 30%**

Calculou-se a percentagem de tempo de tratamento com concentrações plasmáticas de vancomicina superiores a 25 µg/mL, estimado através do programa PKS, em doentes com um coeficiente de variação da clearance de creatinina superior e inferior a 30%.

T_{supra+infra} em doentes com coeficiente de variação de Cl_{cr} superior e inferior a 30%

Calculou-se a percentagem de tempo de tratamento com concentrações plasmáticas de vancomicina superiores a 25 µg/mL e inferiores a 15 µg/mL, estimado através do programa PKS, em doentes com um coeficiente de variação da clearance de creatinina superior e inferior a 30%.

T_{supra} em doentes com uma Cl_{cr} média superior e inferior a 30 mL/min/1,73m²

Calculou-se a percentagem de tempo de tratamento com concentrações plasmáticas de vancomicina superiores a 25 µg/mL, estimado através do programa PKS, em doentes com uma Cl_{cr} média superior e inferior a 30 mL/min/1,73m².

T_{supra+infra} em doentes com uma Cl_{cr} média superior e inferior a 30 mL/min/1,73m²

Calculou-se a percentagem de tempo de tratamento com concentrações plasmáticas de vancomicina superiores a 25 µg/mL e inferiores a 15 µg/mL, estimado através do programa PKS, em doentes com uma Cl_{cr} média superior e inferior a 30 mL/min/1,73m².

Relação entre o T_{supra} e a Cl_{cr}

Foi analisada a relação entre o declive da recta obtida por regressão da Cl_{cr}, em cada doente, *versus* a percentagem de tempo de tratamento do mesmo doente em que se verificaram concentrações plasmáticas de vancomicina superiores a 25 µg/mL, estimado através do programa PKS.

3.9. METODOLOGIA***Padrão de resistência a antibióticos***

A resistência a antibióticos é conhecida através dos testes de sensibilidade a antibióticos (TSA). Estes testes auxiliam na escolha do tratamento mais apropriado e são importantes para se conhecer o fenótipo das estirpes de SAMR. Os TSAs foram feitos em todos os isolamentos de SAMR no HPV.

Os resultados dos TSAs são expressos como sensível, com resistência intermédia e resistente, de acordo com as concentrações inibitórias mínimas para cada antibiótico recomendadas pelas normas do *Clinical and Laboratory Standards Institute* [89].

Os sistemas automatizados para determinação das CIMs fornecem *breakpoints* (CIM aproximadas) através de testes com 2 a 5 diluições de cada antibiótico.

No HPV, o sistema utilizado durante o estudo foi o VITEK1. Este sistema destina-se à identificação de bactérias e leveduras e à realização de testes de sensibilidade de bactérias com relevância clínica. O equipamento permite realizar a identificação microbiana e o antibiograma. Para a identificação são realizadas provas bioquímicas colorimétricas ou fluorimétricas. O antibiograma é determinado por turbidimetria, realizando uma leitura inicial de transmissão de luz em cada poço com antibiótico antes do início do crescimento microbiano significativo e em diversas amostragens, com intervalos de 15 minutos, durante o crescimento.

A carta do VITEK1 (GPS-524) testa a sensibilidade aos seguintes antibióticos: eritromicina, fosfomicina, ácido fusídico, gentamicina, canamicina, lincomicina, linezolid, minociclina, nitrofurantoína, ofloxacina, oxacilina, pristinamicina, rifampicina, teicoplanina, tetraciclina, tobramicina, trimetoprim-sulfametoxazol, vancomicina e a produção de β -lactamases.

Determinação quantitativa de vancomicina no soro ou plasma

Para determinação quantitativa no soro ou plasma de vancomicina no laboratório do HPV foi utilizado o ensaio AxYSM Vancomicina II da Abbott que utiliza a tecnologia do Imunoensaio de Fluorescência Polarizada (FPIA).

A sensibilidade do ensaio é de 2 $\mu\text{g/mL}$. Esta sensibilidade é definida como a concentração mensurável mais baixa que pode ser distinguida do zero, com um intervalo de confiança de 95%.

A precisão foi determinada de acordo com o protocolo EP5-T2 do *National Committee for Clinical Laboratory Standards*, utilizando controlos de ensaio com 7 $\mu\text{g/mL}$, 35 $\mu\text{g/mL}$ e 75 $\mu\text{g/mL}$ de vancomicina adicionada. Os coeficientes de variação dos resultados obtidos para estes controlos são inferiores a 7%.

3.10. ANÁLISE FARMACOCINÉTICA

A análise farmacocinética das concentrações plasmáticas de vancomicina foi efectuada com o programa PKS (Abbottbase Pharmacokinetics System versão 1.10, Frankfurt, Alemanha) e os resultados estimados dessa análise foram compilados em Excel. No tratamento dos dados foi utilizada a estatística descritiva, o teste T de *Student* para duas amostras assumindo variâncias desiguais e a regressão linear. Considerou-se como limiar de significância estatística um valor de $p \leq 0,05$.

3.11. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística do estudo foi efectuada com recurso aos programas informáticos Microsoft Office Excel 2007 e Epi Info versão 3.5.1..

3.12. CONSENTIMENTO HOSPITALAR

Antes do início do estudo, foi elaborado e enviado um protocolo, juntamente com um pedido de parecer, à Comissão de Ética do HPV, para obter a permissão para a realização do mesmo.

O protocolo incluiu uma introdução com o enquadramento do estudo, os objectivos, a metodologia a usar na operacionalização do trabalho e as folhas de notação de informação para a sua realização.

O estudo foi autorizado pela Comissão de Ética em 5 de Dezembro de 2006 (ver Anexo 3).

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO

De 1 de Abril de 2005 a 1 de Outubro de 2006 estiveram internados na UCIMC 357 doentes, 238 homens e 119 mulheres. No mesmo período estiveram internados na UCIP 142 doentes.

A população do estudo consistiu num total de 29 doentes, sendo 69% (n=20) dos doentes da UCIMC e 31% (n=9) dos doentes da UCIP.

A média de idades dos doentes foi de 68 ± 14 anos, sendo 31% (n=9) do sexo feminino e 69% (n=20) do sexo masculino. O peso médio foi de 69 ± 12 kg.

O APACHE II médio do total dos 29 doentes foi de 25 ± 9 .

Tabela 7 – Caracterização da população do estudo.

População do estudo (N=29)	
Unidade hospitalar:	
• UCIMC	N=20 (69%)
• UCIP	N= 9 (31%)
Sexo:	
• masculino	N=20 (69%)
• feminino	N= 9 (31%)
Idade (média±SD):	68 ± 14 anos
Peso corporal (média±SD):	69 ± 12 Kg
APACHE II (média±SD):	25 ± 9

4.2. ESTUDO FARMACOCINÉTICO RECTROSPETIVO DO NÚMERO TOTAL DE TRATAMENTOS

Foram incluídos no presente estudo 29 doentes, 28 dos quais foram tratados com vancomicina e 1 doente foi tratado com linezolid.

O número de tratamentos considerado para análise da vancomicina foi de 32, uma vez que 4 do total dos 28 doentes que foram tratados com vancomicina fizeram dois tratamentos com vários dias de intervalo, durante o qual atingiram concentrações plasmáticas de vancomicina de 0.

O tempo médio do tratamento com vancomicina foi de 253 ± 121 horas.

Na tabela 8 encontram-se os parâmetros farmacocinéticos volume de distribuição (V), constante de velocidade de administração (k_e) e tempo de semi-vida de eliminação ($t_{1/2}$) da vancomicina, durante os 32 tratamentos considerados, calculados com o programa PKS com base nos valores de concentrações plasmáticas determinadas laboratorialmente.

Administração de DL - Influência da administração de uma DL no início do tratamento

Nesta análise foram apenas considerados 30 doentes. Dois doentes foram excluídos, uma vez que um dos doentes à data de internamento na UCI estava a ser tratado com vancomicina em perfusão intermitente e outro doente que fez uma dose de carga de 500 mg, mas não no tempo 0.

Não foi administrada dose de carga no início de 5 tratamentos, sendo iniciada imediatamente a vancomicina em perfusão contínua. A 14 doentes foi administrada uma dose de carga de 500 mg de vancomicina e a 11 doentes foi administrada uma dose de carga de 1000 mg de vancomicina. O tempo, em horas, para atingir a concentração terapêutica de 15 $\mu\text{g/ml}$ foi estimado através gráfico do PKS e comparado nos dois grupos de doentes.

Tabela 8 – Parâmetros farmacocinéticos dos doentes (média \pm desvio padrão)

Doente #	V (L/kg)	k_e (h ⁻¹)	$t_{1/2}$ (h)
1	0,787 \pm 0,043	0,0714 \pm 0,0085	9,83 \pm 1,27
2	1,052 \pm 0,125	0,0269 \pm 0,0099	28,44 \pm 8,16
3	0,836 \pm 0,005	0,0642 \pm 0,0058	10,90 \pm 1,04
4	0,956 \pm 0,049	0,0712 \pm 0,0134	10,06 \pm 1,95
5	0,724 \pm 0,001	0,0250 \pm 0,0006	27,75 \pm 0,64
6	0,533 \pm 0,016	0,0360 \pm 0,0101	20,56 \pm 5,75
7	0,822 \pm 0,020	0,0812 \pm 0,0191	9,02 \pm 2,50
8	0,806 \pm 0,013	0,0763 \pm 0,0116	9,24 \pm 1,24
9	0,834 \pm 0,013	0,0791 \pm 0,0102	8,90 \pm 1,15
10	0,824 \pm 0,009	0,0918 \pm 0,0044	7,56 \pm 0,36
11	0,835 \pm 0,012	0,0712 \pm 0,0118	9,98 \pm 1,69
12	0,916 \pm 0,047	0,0334 \pm 0,0030	20,9 \pm 2,21
13	0,979 \pm 0,023	0,0624 \pm 0,0115	10,87 \pm 1,36
14	1,192 \pm 0,079	0,0330 \pm 0,0064	21,68 \pm 4,05
15	0,978 \pm 0,089	0,0386 \pm 0,0132	19,70 \pm 5,81
16	0,899 \pm 0,069	0,0680 \pm 0,0186	11,02 \pm 3,68
17	0,956 \pm 0,123	0,1043 \pm 0,0249	7,07 \pm 1,94
18	0,874 \pm 0,016	0,0400 \pm 0,0036	17,45 \pm 1,49
19	1,185 \pm 0,067	0,0181 \pm 0,0037	40,76 \pm 9,47
20	0,899 \pm 0,017	0,0250 \pm 0,0060	29,10 \pm 7,01
21	0,846 \pm 0,041	0,0338 \pm 0,0117	23,24 \pm 9,50
22	0,787 \pm 0,005	0,0195 \pm 0,0063	39,17 \pm 12,83
23	0,839 \pm 0,017	0,1152 \pm 0,0324	6,41 \pm 1,63
24	0,820 \pm 0,016	0,0269 \pm 0,0028	26,03 \pm 2,52
25	0,776 \pm 0,052	0,0304 \pm 0,0060	23,54 \pm 4,77
26	1,350 \pm 0,398	0,0425 \pm 0,0261	21,93 \pm 12,09
27	0,861 \pm 0,012	0,0549 \pm 0,0066	12,78 \pm 1,31
28	0,980 \pm 0,074	0,0372 \pm 0,0091	19,96 \pm 4,91
29	0,783 \pm 0,017	0,0740 \pm 0,0099	9,49 \pm 1,15
30	1,083 \pm 0,105	0,0219 \pm 0,0106	37,71 \pm 14,58
31	1,131 \pm 0,088	0,0382 \pm 0,0064	18,51 \pm 2,54
32	0,812 \pm 0,007	0,0676 \pm 0,0069	10,35 \pm 1,12
Média	0,905	0,0525	18,12
SD	0,159	0,0262	9,77
CV (%)	17,53	49,91	53,92

Verificou-se, como era expectável, uma estreita relação entre a administração de D_L e o tempo necessário para se atingir uma concentração de 15 $\mu\text{g/mL}$.

Tabela 9 – Influência da dose de carga administrada no tempo médio (h) necessário para atingir a concentração terapêutica desejada (15 $\mu\text{g/mL}$).

Dose de carga (D_L , mg)		tempo necessário (média \pm SD, h) para atingir a concentração terapêutica de 15 $\mu\text{g/mL}$
0	(n=5)	42,50 \pm 41,47
500	(n=14)	29,93 \pm 17,52
1000	(n=11)	4,02 \pm 8,40

Tabela 10 – Comparação estatística do parâmetro t na administração sem dose de carga e com dose de carga de 500 e 1000 mg.

Administração	Teste t de Student
sem D_L vs. $D_L= 500$ mg	$p < 0,27$
$D_L= 500$ mg vs. $D_L= 1000$ mg	$p < 0,000047$
sem D_L vs. $D_L= 1000$ mg	$p < 0,05$

No caso de 7 tratamentos, a determinação do regime posológico inicial mais adequado assim como as suas eventuais alterações, foi efectuada pelos SF com base na análise farmacocinética das concentrações plasmáticas de vancomicina recorrendo ao programa informático PKS. Nos restantes 25 tratamentos o regime posológico inicial e subsequentes alterações foram instituídas pelo clínico, recorrendo apenas aos valores das concentrações plasmáticas determinadas pelo laboratório. Nas tabelas 11, 12, 13, 14 e 15 são apresentados os resultados da comparação de alguns parâmetros entre estes dois tipos de abordagens do tratamento com vancomicina.

Tabela 11 - Comparação do score APACHE II em doentes com análise farmacocinética da vancomicina pelos SF e sem qualquer análise farmacocinética.

Score APACHE II	n	média±SD
com análise farmacocinética	7	26,00±9,88
sem análise farmacocinética	21	24,24±8,43
		p < 0,34

Análise farmacocinética da vancomicina versus ajustamento empírico

A concentração plasmática de vancomicina mais elevada registada ao longo de cada tratamento e determinada laboratorialmente foi comparada entre os dois grupos de tratamento.

Tabela 12 - Comparação da Css mais elevada em doentes com análise farmacocinética da vancomicina e sem análise farmacocinética pelos SF.

Css mais elevada (µg/mL)	n	média±SD
com análise farmacocinética	7	21,34±3,48
sem análise farmacocinética	25	28,76±3,54
		p < 0,000280

A variabilidade da concentração plasmática determinada em estado estacionário ao longo do tratamento, expressa pela diferença máxima entre aquelas concentrações determinadas laboratorialmente foi também comparada.

Tabela 13 - Comparação da diferença máxima entre concentrações plasmáticas em *steady state* em doentes com análise farmacocinética da vancomicina e sem análise farmacocinética pelos SF.

Dif. máx entre conc. plasm. (µg/mL)	n	média±SD
com análise farmacocinética	7	3,87±3,26
sem análise farmacocinética	25	12,07±5,18
		p < 0,000060

Outra forma de avaliar a segurança conseguida com as duas abordagens da terapêutica anteriormente referidas, consistiu na determinação da percentagem do número de concentrações tóxicas medidas e a sua comparação estatística.

Tabela 14 - Comparação da percentagem do número de concentrações tóxicas medidas (n° de $C_{ss} > 25 \mu\text{g/mL}$ / total de medições) em doentes com análise farmacocinética da vancomicina e sem análise farmacocinética pelos SF.

Nº de medições tóxicas/n° total de medições x100 (%)	n	média±SD
com análise farmacocinética	7	3,90±10,31
sem análise farmacocinética	25	19,09±17,70
		p <0,005

Tabela 15 - Comparação da razão do número de alterações da posologia em doentes com análise farmacocinética da vancomicina e sem análise farmacocinética pelos SF.

Nº correcções/ Tempo de tratamento x 100	n	média±SD
com análise farmacocinética	7	1,61±0,87
sem análise farmacocinética	25	1,12±0,76
		p <0,1062

No grupo de doentes em que foi feita análise farmacocinética das concentrações plasmáticas de vancomicina pelos SF, não ocorreram interrupções do tratamento por se verificarem concentrações plasmáticas tóxicas. No grupo de doentes em que a posologia foi decidida apenas de acordo com as concentrações plasmáticas determinadas, 16,7% ($n=4$) dos tratamentos tiveram que ser interrompidos, parando a perfusão de vancomicina e reiniciando-a após o decréscimo das concentrações plasmáticas para valores não tóxicos. Um destes doentes interrompeu o tratamento em dois períodos diferentes.

O valor da concentração plasmática de vancomicina no fim do tratamento também foi diferente nos dois grupos. Nenhum dos doentes com análise farmacocinética das

concentrações plasmáticas da vancomicina pelos SF acabou o tratamento com concentrações plasmáticas tóxicas, enquanto 33,33% (n=8) dos doentes com ajustamento posológico empírico terminaram o tratamento com concentrações plasmáticas superiores a 25 µg/mL.

Relação entre o tratamento de SAMR com vancomicina e a função renal

O T_{supra} e o $T_{(supra+infra)}$ foram calculados em doentes com um coeficiente de variação de Cl_{cr} superior a 30% e com um coeficiente de variação da Cl_{cr} inferior a 30%. O T_{supra} e o $T_{(supra+infra)}$ foram calculados a partir do PKS a partir das concentrações estimadas ao longo do tratamento. Os resultados encontram-se nas tabelas 16 e 17.

Tabela 16 - Comparação do T_{supra} em doentes com coeficiente de variação da Cl_{cr} superior e inferior a 30%.

T_{supra}	n	média±SD
CV > 30%	3	49,10±6,79 %
CV < 30%	29	17,87±22,75 %
p <0,0002		

Tabela 17 - Comparação do $T_{(supra+infra)}$ (%) em doentes com coeficiente de variação da Cl_{cr} superior e inferior a 30%.

$T_{supra+infra}$	n	média±SD
CV > 30%	3	56,91±3,06 %
CV < 30%	29	29,61±26,04 %
p <0,000005		

O T_{supra} e o $T_{(supra+infra)}$ foram ainda calculados em doentes que tiveram uma Cl_{cr} média superior a 30 mL/min/1,73m² e inferior a 30 mL/min/1,73m². Os resultados encontram-se nas tabelas 18 e 19.

Tabela 18 - Comparação do T_{supra} em doentes com Cl_{cr} média superior e inferior a 30 mL/min/1,73m².

T_{supra}	n	média±SD
Cl_{cr} média > 30 mL/min/1,73m ²	27	16,41±20,43
Cl_{cr} média < 30 mL/min/1,73m ²	5	44,46±27,69
		p <0,04

Tabela 19 - Comparação do $T_{(supra+infra)}$ em doentes com Cl_{cr} média superior e inferior a 30 mL/min/1,73m².

$T_{supra + infra}$	n	média±SD
Cl_{cr} média > 30 mL/min/1,73m ²	27	28,29±24,54
Cl_{cr} média < 30 mL/min/1,73m ²	5	53,12±26,37
		p <0,05

Pretendendo avaliar a relação do T_{supra} com a variação da função renal, foi efectuada a regressão linear. O resultado encontra-se na tabela 20.

Tabela 20 – Resultado da regressão linear do valor do declive da Cl_{cr} e do T_{supra} .

r	95% inferior	95% superior
0,038943	-0,00251	0,080399

A correlação entre o declive da recta da Cl_{cr} e do T_{supra} estimado a partir do PKS, para avaliação da influência da vancomicina na função renal, encontra-se representada na figura 15.

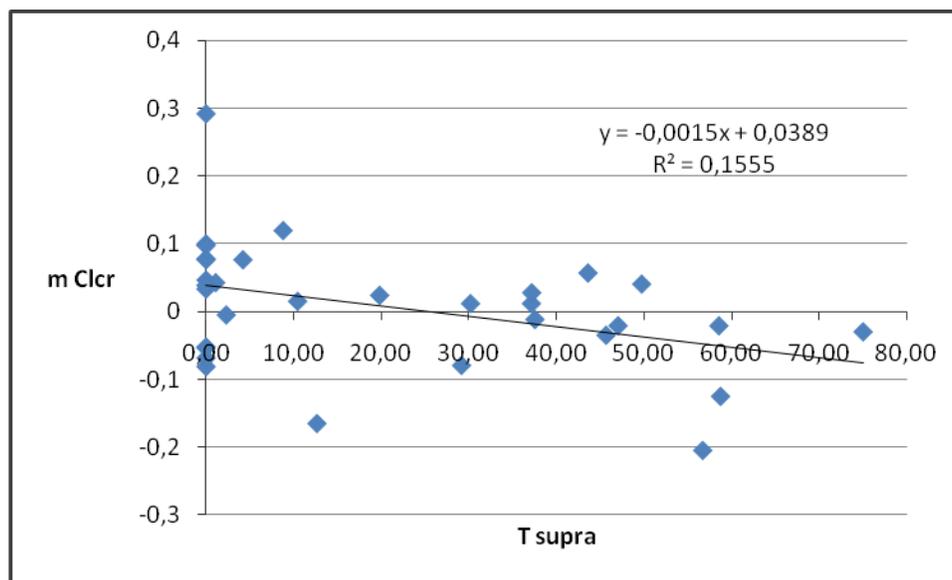


Figura 15 – Representação gráfica da correlação do declive da recta da Cl_{cr} versus T_{supra} , por doente.

4.3. PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES POR SAMR NO HOSPITAL PULIDO VALENTE

No Hospital Pulido Valente a prevalência de SAMR no ano de 2005 foi de 3% e no ano de 2006 foi de 2,7%.

No primeiro semestre de 2006 a prevalência de SAMR na UCIP foi de 29,5% e na UCIMC foi de 32,6%. Estas taxas de prevalência incluem colonizações e infecções, não existindo dados de taxas de prevalência de infecções e colonizações separadas e correspondem apenas a um isolamento por mês de um doente e por serviço.

No ano de 2005 na UCIMC houve 55 isolamentos de *S. aureus*, correspondendo a 19,37% do total de isolamento de todos os microrganismos. No mesmo ano na UCIP isolaram-se 29 *S. aureus*, correspondendo a 18,95% do total de isolamento de todos os microrganismos. No primeiro semestre de 2006 isolaram-se 13 *S. aureus* na UCIP, correspondendo a 18,57% do total de isolamentos. Não foi possível obter os dados da UCIMC para este mesmo período. Este número de isolamentos de *S. aureus* corresponde ao total de amostras, podendo haver mais de uma amostra por doente.

Estes resultados foram cedidos pela Comissão de Controlo de Infecção do HPV.

4.4. INFECÇÕES POR SAMR NAS UCIs

Os doentes estiveram internados nas UCIs em média 25 ± 18 dias.

Todas as infecções de SAMR tratadas nas UCIs foram consideradas nosocomiais, sendo que 79,3% (n=23) foram adquiridas na UCIP ou na UCIMC e 20,7% (n=6) foram importadas. Estas foram adquiridas noutra hospital ou noutra serviço de internamento do HPV.

À data de internamento nas UCIs, 41,4 % (n=12) dos doentes não estavam colonizados com SAMR e 58,6% (n=17) dos doentes estavam colonizados com SAMR.

Os factores de risco que os doentes tinham possivelmente associados à infecção encontram-se descritos na tabela 21. A média de factores de risco por doente foi de 4,2.

Tabela 21 – Frequência dos factores de risco.

Factores de risco	n	Frequência (%)
Presença de cateter	28	96,6
Ventilação mecânica	27	93,1
Sonda nasogástrica	23	79,3
Alimentação parentérica	10	34,5
Sonda urinária	7	24,6
Cirurgia recente	13	44,0
Cirurgia abdominal	9	31,0
Outras	9	31,0
Cirurgia torácica	3	10,3
Cirurgia cabeça-pescoço-ori	1	3,4

O diagnóstico das infecções por SAMR encontra-se descrito na tabela 22.

Tabela 22 – Tipo de infecção.

Diagnóstico	n	Frequência (%)
Pneumonia	14	48,3
Sépsis	6	20,7
Bacteriémia	4	13,8
Pneumonia associada ao ventilador	2	6,9
Pneumonia+Bacteriémia	1	3,4
Pneumonia+Sépsis	1	3,4
Traqueobronquite	1	3,4

Os doentes com isolamentos positivos de SAMR foram tratados com vancomicina em perfusão contínua (n=28) e com linezolid (n=1). Um dos doentes tratados com vancomicina parou o tratamento e iniciou linezolid por agravamento da função renal.

Ao fim de 28 dias após o isolamento positivo de SAMR ou à data da alta, 6,9% (n=2) dos doentes recidivaram e 34,5% (n=10) morreram. Das mortes ocorridas, 80% (n=8) foram relacionadas com a infecção.

Quanto aos resultados clínicos obtidos, 55,2% (n=16) dos doentes melhoraram e em 10,3% (n=3) dos casos ocorreu deterioração. Continuaram colonizados 6,9% (n=2) doentes e infectados 6,9% (n=2). Houve erradicação de SAMR em 51,7% (n=15) dos doentes.

4.5. PADRÕES DE RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS

Os testes de sensibilidade a antibióticos de SAMR realizaram-se a todas as culturas positivas de todos os doentes e o padrão de resistência obtido encontra-se descrito na tabela 23.

Nem todas as amostras tinham os *breakpoints* para todos os antibióticos uma vez que, em alguns casos, o TSA foi feito manualmente.

Os *breakpoints* para a vancomicina foram determinados em todas as amostras positivas de SAMR. No presente estudo foi analisada apenas a primeira amostra nos 28 doentes. Nesta análise foi excluído um doente pois não existia o valor para o *breakpoint* ou CIM da vancomicina, uma vez que veio transferido de outro hospital onde foi feito o isolamento.

O resultado das frequências dos *breakpoints* obtidos de SAMR para a vancomicina encontra-se na tabela 24. Existe uma frequência superior a 50% de *breakpoints* de 2 µg/mL à vancomicina.

Tabela 23 – Frequência de sensibilidade de SAMR a alguns antibióticos.

Antibiótico	Sensível		Intermédio		Resistente	
Eritromicina	2,1%	n = 1			97,9%	n = 46
Tetraciclina	60,4%	n = 29	4,2%	n = 2	35,4%	n = 17
Ácido fusídico	87%	n = 47	3,7%	n = 2	13%	n = 5
Gentamicina	28,8%	n = 15	1,9%	n = 1	71,2%	n = 36
Lincomicina	64,4%	n = 29			35,6%	n = 16
Teicoplanina	100 %	n = 51				
Vancomicina	100 %	n = 51				
Cotrimoxazol	44,4%	n = 20			55,6%	n = 25

Tabela 24 – Frequência dos *breakpoints* para a vancomicina.

Breakpoints vancomicina	n	Frequência (%)
0,5 µg/mL	12	42,9
2 µg/mL	16	57,1

5. DISCUSSÃO

5.1. ANÁLISE FARMACOCINÉTICA DA VANCOMICINA

A utilização de vancomicina em perfusão contínua veio constituir uma alternativa à perfusão intermitente, de acordo com o perfil farmacodinâmico do antibiótico. A maior parte dos estudos publicados sobre este tema compara a administração de vancomicina em regime de perfusão intermitente e em regime de perfusão contínua.

No presente estudo, todos os doentes analisados foram tratados com vancomicina em perfusão contínua, sendo esta prática generalizada nas UCIs do HPV.

Duração do tratamento

Wysocki *et al.* [73] compararam a administração de vancomicina em perfusão contínua e perfusão intermitente em doentes de UCI e nesse estudo os doentes em regime de perfusão contínua tiveram uma duração média de tratamento de 13 ± 5 dias (312 ± 120 horas).

No presente estudo o tempo médio de tratamento dos doentes com vancomicina em perfusão contínua foi de 253 ± 121 horas. Um doente descontinuou o tratamento com vancomicina por agravamento da função renal e outro doente continuou a terapêutica com vancomicina em perfusão intermitente noutro serviço de internamento. Também um doente iniciou o tratamento com vancomicina em perfusão intermitente, sendo posteriormente alterado para o regime de perfusão contínua à data de internamento na UCI. Possivelmente, estas ocorrências contribuíram para uma menor duração média do tratamento com vancomicina no presente estudo, quando comparado com o tempo de tratamento verificado no estudo de Wysocki *et al.*

Utilização de uma dose de carga

A dose de carga de vancomicina recomendada na literatura não está claramente estabelecida, embora a maior parte dos estudos refira que a dose a administrar deverá ser de 15 mg/kg [73, 78, 79]. Mohammedi *et al.* [73, 78, 79] analisaram a administração de

vancomicina em perfusão contínua, com administração prévia de uma dose de carga de 500 mg. Outros estudos referem a administração de uma dose de carga de 15 mg/kg [73, 78, 79].

Wysocki *et al.* [73] compararam a administração de vancomicina em perfusão intermitente e contínua em doentes com infecções graves por SAMR. Foi administrada uma dose de carga de vancomicina de 15 mg/kg, seguida de uma administração em perfusão contínua de 30 mg/kg/dia aos doentes aleatorizados para o regime de perfusão contínua. A janela terapêutica considerada neste estudo foi de 20-25 µg/mL. Nos 58 doentes tratados com esta dose de carga seguida de perfusão contínua com vancomicina, demoraram em média 36±31 horas para atingir as concentrações alvo.

Mohammedi *et al.* [79] compararam a administração de uma dose de carga de 500 mg e de 15 mg/kg administrada por bólus i.v. em doentes também em UCI seguida de vancomicina em perfusão contínua. Como era de prever, as concentrações plasmáticas obtidas 1 hora após o final da perfusão foram significativamente superiores no grupo de doentes que fez uma dose de carga de 15 mg/kg, concluindo-se que esta era a dose de carga de vancomicina mais adequada.

Embora a vancomicina tenha uma baixa distribuição no tecido adiposo parece existir um aumento do volume de distribuição em doentes obesos (IMC>30 kg/m²). Não está descrita a dose de carga ideal para este grupo de doentes [90].

O intervalo de concentrações consideradas terapêuticas neste estudo e utilizado na prática no HPV está de acordo com a literatura e é de 15-25 µg/mL [60, 78].

O presente estudo incluiu três grupos de doentes: sem administração de dose de carga, com administração de dose de carga de 500 mg e com administração de dose de carga de 1000 mg. O tempo necessário para atingir a concentração alvo de 15 µg/mL foi significativamente menor que no grupo que recebeu uma dose de carga de 1000 mg (4,02±8,40 h) comparado com o grupo de doentes com dose de carga de 500 mg (29,93±17,52 h) ou com o grupo de doentes que não fez qualquer dose de carga (42,50±41,47 h). A administração de uma dose de carga de 500 mg não reduziu significativamente o tempo necessário para alcançar a concentração terapêutica mínima.

O tempo necessário para atingir a concentração terapêutica desejada de 15 µg/mL foi significativamente maior nos grupos de doentes sem administração de dose de carga

(42,50±41,47 h) e com administração de dose de carga de 500 mg (29,93±17,5 h) quando comparados com o grupo com uma dose de carga de 1000 mg (4,02±8,40 h).

A ausência de significado estatístico da diferença deste parâmetro entre a administração de uma dose de carga de 500 mg *versus* a não administração de dose de carga é inesperada e possivelmente deve-se à grande variabilidade registada no grupo de doentes que não fez qualquer dose de carga (CV aproximadamente 100%) e ao seu baixo número (n=5).

Os resultados obtidos no presente estudo estão de acordo com os resultados publicados na literatura e sugerem que a administração de uma dose de carga de 1000 mg é preferível a uma dose de carga de 500 mg.

A administração de uma dose de carga em doentes críticos é de extrema importância, uma vez que se pretendem atingir rapidamente concentrações plasmáticas terapêuticas [35] existindo uma potencial gravidade associada à infecção de SAMR quando esta é tratada de forma incorrecta ou tardia. O tempo necessário para atingir o *steady state* no plasma na administração de vancomicina em perfusão contínua contribui para um atraso nas condições de equilíbrio nos tecidos [79]. Assim, é importante que todos os doentes façam uma dose de carga eficaz, de modo a obter concentrações plasmáticas terapêuticas mais precocemente.

A dose de carga de 1000 mg não difere muito da dose de 15 mg/kg quando o peso corporal do doente é de 70 kg (15 mg/kg x 70 kg = 1050 mg). Embora não seja referida na literatura, é mais fácil de manipular do que a dose de 15 mg/kg, podendo ser considerada e recomendada a sua administração à maioria dos doentes.

AUC/CIM

Na literatura tem sido demonstrado com base em estudos publicados, que o valor da AUC/CIM é um bom preditor do sucesso do tratamento de infecções por SAMR com vancomicina [58, 68, 69]. De acordo com vários autores [58, 59, 91] este é o parâmetro farmacodinâmico/farmacocinético que melhor se correlaciona com a erradicação de SAMR. Em todos estes estudos, a administração de vancomicina foi feita em perfusão intermitente.

Como já foi referido anteriormente, Moise-Broder *et al.* [68] observaram que a resposta clínica era superior em doentes com um valor de $AUC_{24}/CIM \geq 400$. Os mesmos autores

avaliaram o valor preditivo para a correlação entre a percentagem de tempo superior à CIM e a resposta à infecção mas não obtiveram resultados significativos. O consenso de revisão proposto por várias sociedades Americanas, publicado em 2009, também refere o valor de 400 para a razão AUC_{24}/CIM como o alvo a atingir para garantir a eficácia clínica da vancomicina [58].

No presente estudo, este parâmetro não foi calculado visto não dispormos dos valores da CIM do SAMR dos doentes.

Análise farmacocinética da vancomicina versus ajustamento empírico

Existem poucos artigos publicados sobre a análise farmacocinética das concentrações plasmáticas da vancomicina tal como foi efectuada pelos SF.

Um estudo publicado em 1994 [84] sobre o impacto da análise farmacocinética das concentrações plasmáticas da vancomicina, concluiu que a análise farmacocinética efectuada pelos SF estava associada a uma diminuição de casos de insuficiência renal relacionados com a vancomicina e a uma diminuição da duração do tratamento e do tempo de internamento.

Outro estudo, em 2005 [86], sobre o impacto clínico e económico da análise das concentrações plasmáticas de vancomicina e aminoglicosídeos, efectuada pelos SF avaliou 199 082 doentes em 961 hospitais nos Estados Unidos da América quanto à taxa de mortalidade, duração de internamento, custos e efeitos secundários destes fármacos. Concluiu-se que a intervenção de um farmacêutico na decisão terapêutica com vancomicina e aminoglicosídeos estava associada a uma melhoria significativa nos cuidados de saúde e a uma redução de custos.

No presente estudo foram comparados os doentes com e sem análise farmacocinética pelos SF. Os parâmetros escolhidos para esta comparação foram: a concentração plasmática máxima de vancomicina em *steady state* determinada pelo laboratório, a diferença máxima entre as concentrações plasmáticas da vancomicina em *steady state*, a percentagem de concentrações em *steady state* superiores a 25 µg/mL, o score APACHE II e o número de alterações posológicas. Foi ainda avaliado o número de interrupções do tratamento e o número de doentes que terminaram o tratamento com níveis tóxicos.

À data de realização do presente estudo a literatura indicava como margem terapêutica para a vancomicina o intervalo 15-25 µg/mL, como já foi referido anteriormente. O valor

máximo de C_{ss} no grupo de doentes com análise farmacocinética pelos SF foi significativamente inferior ($21,34 \pm 3,48 \mu\text{g/mL}$) quando comparado com o mesmo parâmetro observado nos doentes sem análise farmacocinética pelos SF ($28,76 \pm 3,54 \mu\text{g/mL}$). Este valor aproxima-se da concentração plasmática alvo recomendada pelos SF que era o valor médio do intervalo $20 \mu\text{g/mL}$. Não foram encontrados estudos publicados com a análise deste parâmetro que nos permitissem a comparação com os resultados obtidos. Actualmente, uma vez que a literatura descreve casos de resistência à vancomicina e define concentrações plasmáticas terapêuticas alvo mais altas para a perfusão intermitente [58, 92], os SF do HPV estabeleceram como objectivo obter na perfusão contínua concentrações plasmáticas de vancomicina entre $20\text{-}25 \mu\text{g/mL}$.

A comparação nos dois grupos de doentes mostrou não existir diferença significativa entre os valores médios do seu score APACHE II.

No grupo de doentes em que não se fez análise farmacocinética das concentrações plasmáticas de vancomicina, foi necessário interromper o tratamento em 16,7% dos doentes para permitir a eliminação do fármaco e, conseqüentemente diminuir a concentração plasmática da vancomicina considerada excessiva. Um dos doentes interrompeu o tratamento por este motivo em duas ocasiões. Nenhum dos doentes com análise farmacocinética das concentrações plasmáticas efectuada pelos SF teve que interromper o tratamento com vancomicina por risco de toxicidade.

Também 33,33% dos doentes sem análise farmacocinética das concentrações plasmáticas terminaram o tratamento com concentrações plasmáticas tóxicas.

Ainda comparando estes grupos de doentes, verificou-se que a diferença da flutuação máxima das concentrações plasmáticas em *steady state* foi significativamente menor no grupo de doentes com análise farmacocinética da vancomicina pelos SF ($3,87 \mu\text{g/mL}$ vs $12,07 \mu\text{g/mL}$). Este resultado sugere uma maior eficácia dos ajustamentos de posologia propostos pelos SF, recorrendo à análise dos parâmetros farmacocinéticos, o que permite uma melhor previsibilidade das concentrações plasmáticas.

A diferença entre a percentagem de concentrações plasmáticas monitorizadas superiores a $25 \mu\text{g/mL}$ entre os dois grupos de doentes foi também significativa, confirmando eventualmente uma melhor correcção dos ajustamentos propostos pelos SF e a uma melhor previsibilidade das concentrações plasmáticas devidos a ajustamentos de posologia mais eficazes em doentes com análise farmacocinética das concentrações plasmáticas de vancomicina. Não se verificou existir nos dois grupos de doentes diferença

significativa relativamente ao número de alterações da posologia da vancomicina ao longo do tratamento.

Em termos da optimização da terapêutica com vancomicina, os resultados obtidos com a metodologia seguida pelos SF são globalmente melhores.

Esta metodologia, adaptada ao contexto clínico, revelou uma maior precisão no ajustamento do regime de administração do fármaco, permitindo obter e manter as concentrações plasmáticas terapêuticas pretendidas com maior precisão assim como um menor tempo de tratamento em que o doente está exposto a concentrações plasmáticas tóxicas. Estes aspectos, um início de acção rápido e a manutenção de concentrações plasmáticas terapêuticas, são de extrema importância na eficácia do tratamento de infecções por SAMR.

A maioria dos doentes com ajustamento posológico sem análise farmacocinética das concentrações plasmáticas de vancomicina estava internada na UCIMC. A gravidade e tipo de patologias associadas nestes doentes, embora não se verifique uma diferença significativa entre o APACHE II nos dois grupos de doentes, também tem que ser tida em consideração.

Existem múltiplas situações em que se obtêm concentrações inesperadas com doses estabelecidas, quer por alterações da excreção, quer por alterações de volumes de distribuição ou interacções farmacológicas. Sabe-se que a sépsis e a administração de fármacos vasoactivos influencia a função renal, aumentando a clearance. A falência multiorgânica também pode diminuir a excreção de antibióticos. Os doentes internados em UCIs, são casos particulares em que uma ou mais destas alterações podem contribuir para que a concentração plasmática de vancomicina seja ainda menos previsível. Assim, o presente estudo vem confirmar a importância da utilização das ferramentas disponíveis (análise farmacocinética) para, com base no conhecimento da farmacodinâmica e farmacocinética dos fármacos, assegurar concentrações plasmáticas adequadas durante a terapêutica com vancomicina, minimizando o risco de toxicidade induzida e assim aumentar a eficácia e reduzir riscos associados ao tratamento.

Relação entre a função renal e a terapêutica com vancomicina

As concentrações plasmáticas elevadas de vancomicina têm sido associadas à nefrotoxicidade [60, 62].

A relação entre a função renal e a terapêutica com vancomicina foi avaliada através do T_{supra} e do $T_{\text{supra+infra}}$ comparando estes parâmetros em doentes com Cl_{cr} média superior e inferior a 30 mL/min/1,73m². Dado que se trata de doentes em que frequentemente se verificam grandes variações da função renal ao longo do tempo de internamento na UCI, procurou-se exprimir esta variabilidade através do coeficiente de variação do valor da Cl_{cr} , dividindo os doentes em dois grupos: com $CV > 30\%$ e com $CV < 30\%$ ao longo do tratamento.

O ajustamento posológico de vancomicina em doentes com uma variação da função renal significativa é difícil e requer uma frequente análise das concentrações plasmáticas [93]. Apesar disso, não existem muitos estudos sobre esta questão. James *et al.* [74] que compararam a administração de vancomicina em perfusão intermitente e contínua no tratamento de infeções por Gram-positivos obtiveram uma concentração média em *steady state* de $20,2 \pm 11,1$ µg/mL. A grande variabilidade das concentrações de vancomicina obtida foi atribuída à gravidade das patologias e à variabilidade da função renal.

O presente estudo também comparou o T_{supra} e o $T_{\text{supra+infra}}$ estimados, em função da Cl_{cr} e da sua variabilidade, expressa pelo CV daquela clearance.

O T_{supra} e o $T_{\text{supra+infra}}$ (%) estimados foram mais elevados no grupo de doentes com um coeficiente de variação da Clearance de creatinina superior a 30%. Esta diferença foi significativa em ambos os parâmetros analisados.

Teoricamente, no regime de perfusão contínua prevê-se uma menor variabilidade das concentrações plasmáticas da vancomicina e, conseqüentemente, um ajustamento posológico mais fácil. Os doentes com uma maior variabilidade da função renal ($CV Cl_{\text{cr}} > 30\%$) estiveram mais tempo com níveis tóxicos (superiores a 25 µg/mL) e com níveis infra terapêuticos (inferiores a 15 µg/mL). Uma variação da função renal significativa dificulta o ajustamento posológico e a manutenção do tratamento com vancomicina com concentrações plasmáticas terapêuticas, como se confirma nos artigos acima referidos.

A nefrotoxicidade tem sido avaliada em vários estudos com vancomicina, que têm tentado relacionar as concentrações plasmáticas de vancomicina elevadas com a deterioração da função renal. As concentrações plasmáticas de vancomicina são determinadas em associação a uma elevação da creatinémia, criando por vezes a incerteza de qual destes factores é a causa ou a consequência um do outro. Apesar disto, o potencial de nefrotoxicidade reportado é $\leq 5\%$ [59, 61].

Jeffres *et al.* [63] analisaram a possível associação entre a toxicidade renal e a administração de vancomicina em perfusão intermitente. Concluíram que uma posologia agressiva de vancomicina e uma longa duração do tratamento podiam estar associados a um aumento do risco da toxicidade renal.

Igram *et al.* [65] concluíram que uma concentração de vancomicina $\geq 28 \mu\text{g/mL}$ em *steady state*, em regime de perfusão contínua, aumentava o risco de nefrotoxicidade.

O T_{supra} e o $T_{\text{supra+infra}}$ (%) estimados foram significativamente mais elevados no grupo de doentes com uma Cl_{cr} média inferior a $30 \text{ mL/min/1,73m}^2$. Apesar de não se encontrarem na literatura valores comparáveis aos obtidos, por não se terem utilizado estes parâmetros de medida, sabe-se que não é recomendado o regime de perfusão contínua em insuficientes renais.

A eliminação da vancomicina é feita por filtração glomerular. Em doentes com uma baixa Cl_{cr} , a eliminação da vancomicina é mais lenta e as concentrações plasmáticas de vancomicina aumentam. Possivelmente por estas razões, o T_{supra} e o $T_{\text{supra+infra}}$ (%) foram significativamente mais elevados no grupo de doentes com uma Cl_{cr} média inferior a $30 \text{ mL/min/1,73m}^2$.

À semelhança do que acontece com outros estudos publicados, no presente estudo não foi possível demonstrar a nefrotoxicidade da vancomicina associada ao parâmetro T_{supra} , isto é, um maior tempo de tratamento com concentrações plasmáticas tóxicas. Os níveis superiores a $25 \mu\text{g/mL}$ obtidos, estão eventualmente relacionados com outros factores já que, como atrás foi dito, estes doentes têm patologias múltiplas graves e estão polimedicados.

5.2. PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES POR SAMR NO HOSPITAL PULIDO VALENTE

De acordo com estudos publicados, a taxa de infecção nosocomial nas UCIs e a taxa de resistência a antibióticos são várias vezes superiores à taxa de infecção nosocomial nos restantes serviços de internamento dos hospitais. A taxa de infecção nosocomial nas UCIs varia entre 5 a 30%. Apesar das UCIs terem geralmente um número de camas inferior a 5% do total, têm cerca de 20 a 25% da taxa de infecção nosocomial total [94].

Nos Estados Unidos da América a prevalência de SAMR em 2002 nas UCIs foi de 57% [95].

Segundo o relatório do *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* publicado em 2004, a percentagem de SAMR relativamente ao total de *S. aureus* em isolados no sangue é mais elevada nos países do sul Europa, sendo superior a 40% [96].

No HPV a taxa de prevalência de SAMR foi de 3% em 2005 e 2,7% em 2006. No primeiro semestre de 2006 a prevalência de SAMR na UCIP foi de 29,5% e na UCIMC foi de 32,6%. A percentagem de isolamentos de SAMR face ao total de microrganismos foi de 19,37% nas UCIMC e de 18,95% na UCIP.

Os resultados das taxas de prevalência quer do total do HPV, quer das UCIs do presente estudo aproximam-se dos resultados descritos na literatura, apesar dos dados do HPV incluírem também as colonizações.

A taxa de prevalência de infecção elevada nas UCIs está associada a um elevado consumo de antibióticos, dada a natureza crítica destes doentes. Para além disso, e apesar de todos os cuidados do pessoal de saúde e do cumprimento das medidas de controlo de infecção, as UCIs do HPV não dispõem de quartos isolados, sendo assim mais fácil a disseminação de infecção entre os doentes internados.

5.3. INFECÇÕES POR SAMR NAS UCIS

As UCIs são unidades de alto risco para importação, aquisição e transmissão de SAMR. Neste estudo, uma elevada percentagem de doentes (58,6%) estava colonizado à data de internamento na UCI. A admissão de doentes colonizados, quer nos serviços de internamento, quer nas UCIs, contribui para a persistência da endemia. A colonização da mucosa nasal de doentes infectados, pode também vir ser a causa de infecção recorrente. É importante vigiar os doentes colonizados e o avaliar o seu tratamento, como meio de diminuir a propagação da infecção por SAMR.

No presente estudo todos os doentes tinham vários factores de risco associados à aquisição de infecções por SAMR. Em média os doentes tinham 4 dos factores de risco avaliados. Não foi possível saber através da informação disponível o número de doentes da UCIP que tinham sondas urinárias.

Os doentes das UCIs são doentes que têm vários dispositivos médicos devido ao seu grave estado clínico, que são também uma porta de entrada e um possível local para desenvolver uma infecção. Os factores de risco são determinantes importantes para o

início de uma infecção, especialmente em doentes já colonizados com SAMR. Apesar disso, são também doentes graves que necessitam destes dispositivos, não existindo outra alternativa. Recomenda-se apenas que sejam manipulados cuidadosamente e vigiados, como é prática habitual.

O tipo de infecção mais frequente de SAMR no presente estudo foi pneumonia (48,3%), seguida de sépsis (20,7%) e bacteriémia (13,8%).

Richards *et al.* [30] concluíram que, nas UCIs europeias (independentemente da especialização destas e do microrganismo) as infecções mais frequentes são: pneumonia (46,9%), outras infecções respiratórias (17,8%), bacteriémias (12%) e sépsis (2%).

Singh *et al* [94] referiram que cerca de 37% das pneumonias que ocorrem nas UCIs são devidas a SAMR.

Os locais de infecção estão também relacionados com a especialização das UCIs. São mais frequentes pneumonias e infecções respiratórias em UCI pneumológicas, como confirmam os resultados obtidos, uma vez que foram incluídos 9 doentes da UCI de Pneumologia. As bacteriémias e as sépsis são infecções mais frequentes em UCIs médicas do que em UCIs pneumológicas.

Cosgrove *et al.* [97] concluíram que a taxa de mortalidade de bacteriémia por SAMR foi de 19,8%. A mortalidade atribuída a pneumonia por SAMR é de 15 – 20% [98]. O risco de morte numa UCI por infecção nosocomial é de 44,2% [30].

No presente estudo a maior parte dos doentes, 55,8%, tiveram uma melhoria clínica. Do total da população de 29 doentes, 10 doentes morreram e a morte foi considerada relacionada com a infecção em 8 doentes. Os resultados obtidos são comparáveis aos resultados descritos na literatura.

5.4. PADRÕES DE RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS

Em Maio de 2008 em Coimbra realizou-se uma conferência sobre susceptibilidade à tigeciclina e a outros antimicrobianos de bactérias patogénicas isoladas em Portugal em 2007. Nessa sessão, o Professor Doutor José Augusto Melo Cristino apresentou os dados obtidos sobre a resistência de SAMR em Portugal.

Os resultados apresentados provêm de um estudo com várias bactérias pertencentes a 16 hospitais portugueses, que incluiu 78 amostras de SAMR. Os resultados apresentados encontram-se na figura 16.

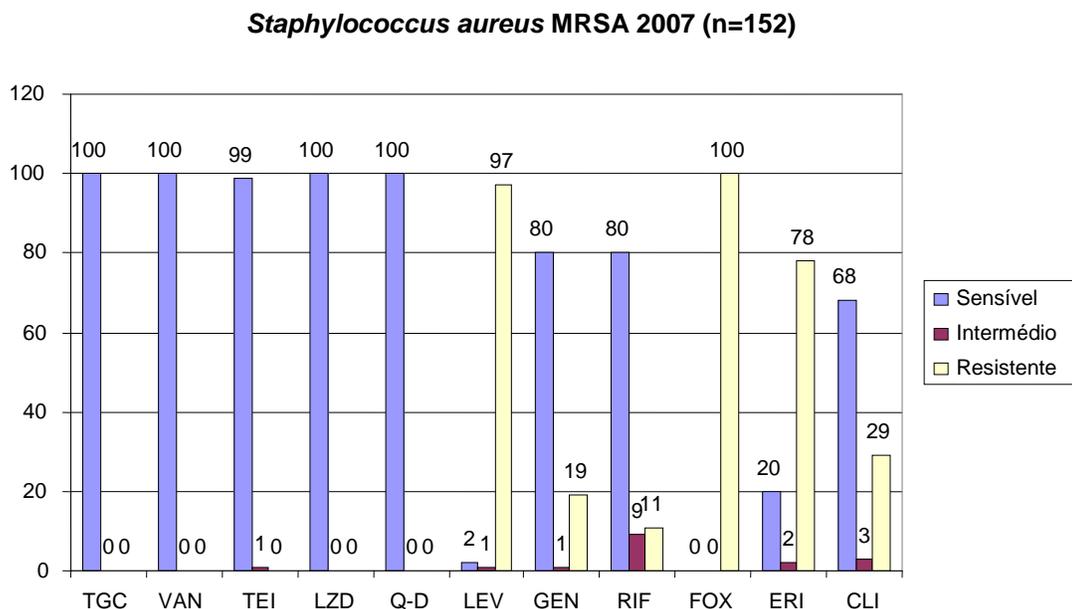


Figura 16 – Resistência de SAMR a vários antibióticos em 2007. [99]

Na mesma conferência foram também apresentados os resultados sobre as CIM de SAMR a vários antibióticos em 2005, que se encontram na tabela 25.

Tabela 25 – Resistência de SAMR a vários antibióticos em 2005. [99]

<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA 2005				
Antimicrobiano	CIM50	CIM90	Espectro de CIMs	Resistência (%)
Tigeciclina	0,19	0,5	0,094-1	0
Vancomicina	1,5	2	0,25-2	0
Teicoplanina	2	3	0,19-8	0
Linezolid	1,5	2	0,25-3	0
Quino/dalfopristina	0,38	0,5	0,19-1,5	0
Levofloxacina	>32	>32	0,094->32	96,0%
Gentamicina	1	>256	0,125->256	32,2%
Rifampicina	<0,016	3	<0,016->256	12,2%

Em 2005, os isolados de SAMR do presente estudo apresentavam uma maior taxa de resistência à gentamicina do que a taxa de resistência dos hospitais portugueses e uma sensibilidade igual na vancomicina (100%) e na teicoplanina (100%). Por ter 100% de sensibilidade, a teicoplanina foi também utilizada no HPV em 2005 como alternativa à vancomicina noutros serviços de internamento.

Uma percentagem significativa de isolados de SAMR do presente estudo apresentava também sensibilidade à tetraciclina, ao cotrimoxazol e à lincomicina. Apesar de não se saber qual a possível sensibilidade *in vivo* nem se utilizarem estes antibióticos para tratamento, a caracterização da sensibilidade permite saber os fenótipos de SAMR e comparar diferentes estirpes. Para uma melhor avaliação e caracterização das estirpes é ainda indispensável a análise do genótipo, não havendo estudos relativamente às estirpes de SAMR do HPV.

Em 2006, o *Clinical and Laboratory Standards Institute* diminuiu os *breakpoints* da CIM de susceptibilidade e resistência da vancomicina [28]. Também dois estudos sugeriram que o sucesso do tratamento de SAMR com vancomicina era menor em doentes com CIM de 1-2 µg/mL [22, 92].

Sakoulas *et al.* [22] verificaram o tratamento com vancomicina, das bacteriémias por SAMR, foi efectivo em 55,6% dos isolados com CIM ≤ 0.5 µg/mL e efectivo em 9,5% dos isolados com CIM de 1 - 2 µg/mL.

No presente estudo em 42,9% dos isolados de SAMR os *breakpoints* para a vancomicina determinados foram de 0,5 µg/mL e em 57,1% dos isolados foram de 2 µg/mL. À data do presente estudo a vancomicina era, e é ainda hoje, o tratamento de eleição utilizado no tratamento de infecções por SARM no HPV.

Segundo as conclusões de vários artigos publicados recentemente, a decisão do tratamento com vancomicina de infecções por SAMR em doentes com uma CIM > 1 µg/mL pode ser questionável. Embora não se encontrem estudos sobre este tema com a administração de vancomicina num regime de perfusão contínua, em isolados com CIM > 1 µg/mL o parâmetro da AUC/CIM (factor preditivo de eficácia na perfusão intermitente) superior a 400 poderá não ser atingido com as doses de tratamento recomendadas. E se eventualmente o for, questionar-se-á a conseqüente e possível toxicidade associada a altas doses de vancomicina.

Assim, e com base nesta informação, a decisão terapêutica de infecções por SAMR deverá também ser feita com base nas CIM dos isolados. Se for necessário deve ser considerado, em alternativa, o tratamento com outro antibiótico. Actualmente a informação dos *breakpoints* determinados da vancomicina não é cedida pelo laboratório, apenas é apresentada a classificação em “sensível”, “intermédio” e “resistente”. A determinação da CIM também não é feita, sendo importante que esta passe a ser determinada, não só para uma apropriada selecção do antibiótico para tratamento do SAMR, como também para o estudo das estirpes existentes no HPV e para conhecer e comparar a evolução da CIM ao longo do tempo.

6. CONCLUSÕES

A farmacocinética clínica é uma ciência de carácter multidisciplinar com o objectivo principal de individualizar a posologia ou a otimizar tratamentos posológicos de modo a alcançar a máxima eficácia terapêutica com a menor incidência de efeitos adversos. Em sua substituição, muitas vezes utilizam-se critérios pré estabelecidos e uma estratégia de “tentativa e erro”. Este empirismo baseado na resposta clínica não é possível em todos os casos, sendo necessários métodos aplicados à situação individual de cada doente.

O presente estudo sugere que a análise farmacocinética das concentrações plasmáticas da vancomicina permite uma melhor previsão das concentrações plasmáticas de vancomicina no ajustamento das doses de vancomicina e também a manutenção do tratamento com concentrações plasmáticas terapêuticas.

A análise farmacocinética das concentrações plasmáticas da vancomicina deve ser feita pelo farmacêutico a todos os doentes em que esta é recomendada, especialmente em doentes de UCIs, de forma a ser alcançada a máxima eficácia com um menor risco de toxicidade.

Conclui-se também com o presente estudo que a administração de uma dose de carga de 1000 mg antes de iniciar a perfusão contínua com vancomicina é preferível a uma dose de carga de 500 mg, abreviando o tempo necessário para atingir a concentração alvo.

Aos doentes com um elevado coeficiente de variação da *clearance* de creatinina, por terem maior variabilidade da função renal, recomenda-se sempre fazer a análise farmacocinética das concentrações plasmáticas, de modo a manter as concentrações plasmáticas da vancomicina terapêuticas.

Em doentes com uma Cl_{cr} inferior a 30 mL/min/1,73m² poderá ser considerado um regime de administração de vancomicina em perfusão intermitente ou, em alternativa, outro antibiótico.

O farmacêutico, conhecendo a farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos, tem um contributo importante na área da análise farmacocinética e no ajustamento da posologia, enquanto elemento de uma equipa multidisciplinar de cuidados de saúde.

7. ANEXOS

Anexo 1

PROTOCOLO DE RECOLHA DE DADOS DO TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR SAMR

UCI: DATA DE INTERNAMENTO:

1. Identificação do doente (3 iniciais dos nomes):

2. Idade: anos Sexo: H M Altura:.....cm Peso:.....Kg

CLcr..... Raça:.....

3. Doença crónica de base:

- NÃO
- SIM
- Diabetes Doença pulmonar crónica Insuf. cardíaca
- Doença vascular periférica doença do tecido conectivo
- Doença hepática sem complicações com complicações
- Acidente vascular cerebral Leucemia Linfoma
- Neoplasia sólida sem metástases Neoplasia sólida com metástases
- Insuficiência renal moderada ou severa SIDA
- Pé diabético Úlcera de pressão Obesidade mórbida
- Outras

Data															
Índice APACHE II (1)															
SAPS II (2)															
TISS 28 (3)															
SOFA diário (4)															

4. Data da cultura:/...../.....

Nº de dias de internamento prévio à cultura: Hospitalares dias
UCI.....dias

Infecção por SAMR: Comprovada Não comprovada

5. Aquisição de SAMR:

- Comunitária
 - Provém de um centro socio-sanitário (residência, lar, outras).
- Nosocomial (≥ 48 h após internamento)
 - Nosocomial importada. Hospital de procedência.....
- Incerta
- Internamento recente (último internamento)
 - < 3 meses
 - 3 – 6 meses
 - > 6 meses
- Técnica de substituição renal
- Seguido em consulta no hospital
- Associada a técnicas/tratamentos
- Outras.....

6. Factores de risco:

- Catéter venoso: central periférico Catéter arterial
- Sonda urinária
- Sonda nasogástrica Alimentação parentérica
- Ventilação mecânica invasiva
- Cirurgia Localização: Cabeça-Pescoço-ORL Tórax Abdominal Outras
- Terapêutica imunossupressora
- Técnica de substituição renal
- Outros

7. Doente com isolamento anterior de SAMR?

- SIM
- Internamento actual
- Internamento prévio no HPV
- Noutro hospital
- NÃO
- Desconhecido

8. Antibioterapia prévia à cultura:

- NÃO

- SIM

Internamento (antibioterapia no internamento até à data da cultura):

AB:..... Data

AB:..... Data

AB:..... Data

Prévia ao internamento (recolher todos os que tomou nos últimos 90 dias): Se não for possível registar apenas se tomou algum antibiótico neste período.

AB:..... Data

AB:..... Data

AB:..... Data

9. Diagnóstico:

Segundo os critérios do CDC:

- Pneumonia Outras infecções respiratórias (especificar).....
- Meningite
- Infecção do tracto urinário
- Bacteriemia primária por catéter
- Endocardite Artrite Osteomielite
- Pele e tecidos moles
- Outra

10. Co-infecção com outros microrganismos

- Não
- Sim - Qual?.....
Antibiótico

11. Tratamento antimicrobiano sistémico:

- Empírico (antes de conhecer a etiologia e sensibilidade):

Antimicrobiano	Via (IV, IM, oral)	Dose	Data de início	Data final

- Dirigido (após conhecer sensibilidade):

Antimicrobiano	Via (IV, IM, oral)	Dose	Data de início	Data final

12. Sensibilidade aos antibióticos:

Antimicrobiano	CMI	S ou R
Eritromicina		
Fosfomicina		
Ác. Fusídico		
Gentamicina		
Canamicina		
Lincomicina		
Linezolid		
Minociclina		
Nitrofurantoina		
Ofloxacina		
Oxacilina MIC		
Pristinamicina		
Rifampicina		
Teicoplanina		
Tetraciclina		
Tobramicina		
Trimet-Sulfa		

Vancomicina		
Tigeciclina		
Beta-lactamase		

13. Tratamento com vancomicina:

Data e hora de início da terapêutica				
Bolus (dose e tempo de perfusão)				
Dose inicial empírica de vancomicina (mg/dia)				
Cmed ss / CIM				
Data e hora de doseamento de vancomicina	Conc. de vancomicina sérica em ss	Clearance de creatinina (ml/m/1,73m ²)	Dose de vanco prescrita após doseamento (mg/dia)	Data e hora de início da nova posologia

Tempo de tratamento.....dias

14. Terapêutica concomitante:

- Aminoglicosidos
- Anfotericina B
- Diuréticos da ansa
- Agentes vasoconstritores
- Outros (IECA's)

Outras patologias:

- Obesidade
- IRC

15. Reações adversas:

O doente manifestou os seguintes reacções adversas:

	Sim	Não
“Red neck syndrome”	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tromboflebite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rash	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neutropenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Queixas de perda da audição	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tonturas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zumbidos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outras.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. Resultado (28 dias após cultura ou alta)

Clínico:

Cura

Melhoria

Deterioração

Bacteriológico:

Erradicação

Infecção

Colonização

Recidiva: SIM NÃO

Morte: SIM (relacionada com a infecção) NÃO

Número de dias de internamento após a colheita: dias

- (1) APACHE II - Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
- (2) SAPS II - New Simplified Acute Physiology Score
- (3) TISS 28 - Therapeutic intervention scoring system-28
- (4) SOFA diário - Score to assess the incidence of organ dysfunction/failure

Anexo 2

Doente 1

T=0 DL = 500mg

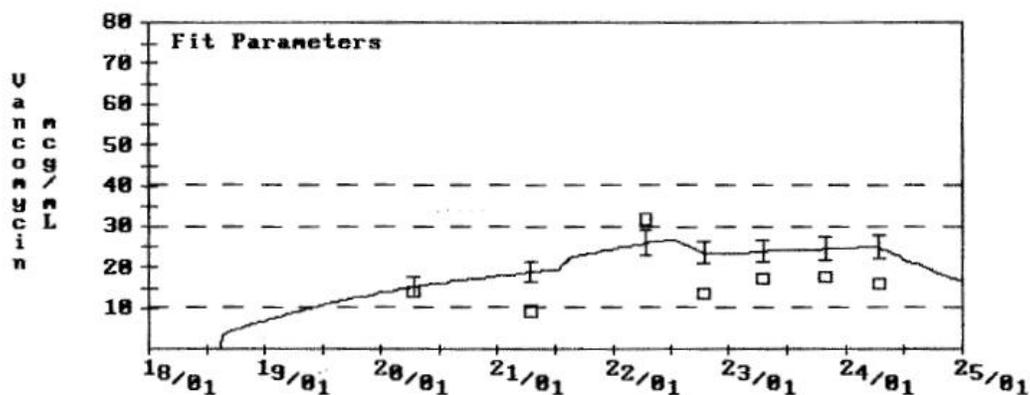


Figura 17 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 26 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	CICr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
40	14,00	1,10	51,90	0,845	0,0596	11,60
64	9,23	1,09	52,48	0,813	0,0781	8,88
88	31,62	0,97	58,86	0,838	0,0593	11,70
100	13,38			0,748	0,0720	9,62
112	17,01	0,90	63,50	0,753	0,0761	9,11
125	17,51			0,754	0,0762	9,10
136	15,71	0,88	64,95	0,757	0,0787	8,81

Doente 2

T=0 DL = 500mg

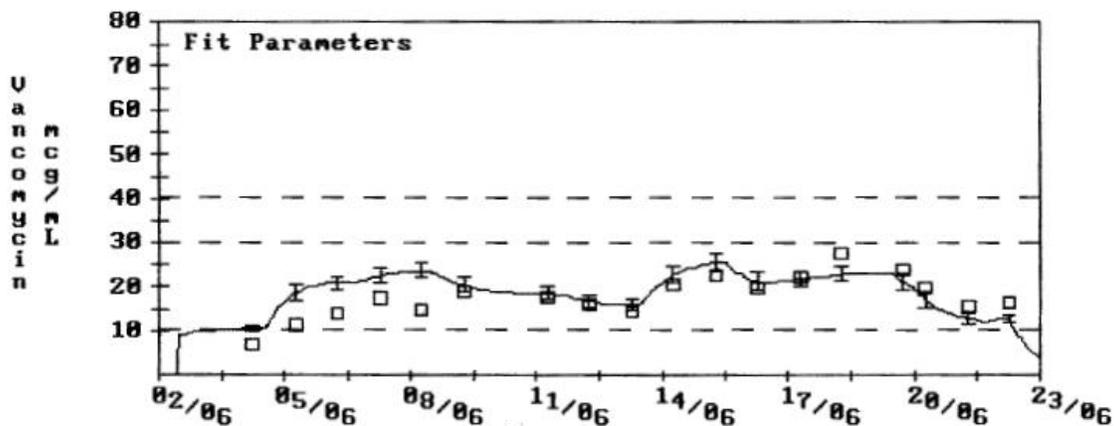


Figura 18 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 27 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	ClCr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
44	6,79	0,53	74,72	0,819	0,1300	5,32
68	11,14	0,58	68,20	0,853	0,1310	5,27
92	13,60	0,52	76,19	0,851	0,1480	4,69
116	17,23	0,62	63,78	0,848	0,1200	5,77
140	14,81	0,60	65,88	0,845	0,1270	5,47
164	18,95	0,54	73,25	0,911	0,1160	5,96
212	17,53	0,54	73,25	0,913	0,1100	6,27
236	16,00	0,45	87,98	0,935	0,1240	5,61
260	14,33	0,46	86,09	0,935	0,1190	5,80
284	20,40	0,53	74,72	0,932	0,1020	6,78
308	22,50	0,54	73,25	0,931	0,1020	6,80
332	19,67	0,57	69,46	0,959	0,0925	7,50
356	22,16	0,56	70,72	0,952	0,0931	7,45
380	27,23	0,60	65,88	0,933	0,0856	8,10
415	23,72	0,58	68,20	0,987	0,0815	8,51
428	19,61	0,59	67,14	1,130	0,0682	10,20
452	15,28	0,58	68,20	1,240	0,0616	11,20
476	16,38	0,53	74,72	1,230	0,0663	10,50

Doente 3

Doente com monitorização farmacocinética da vancomicina

T=0 DL=1000mg

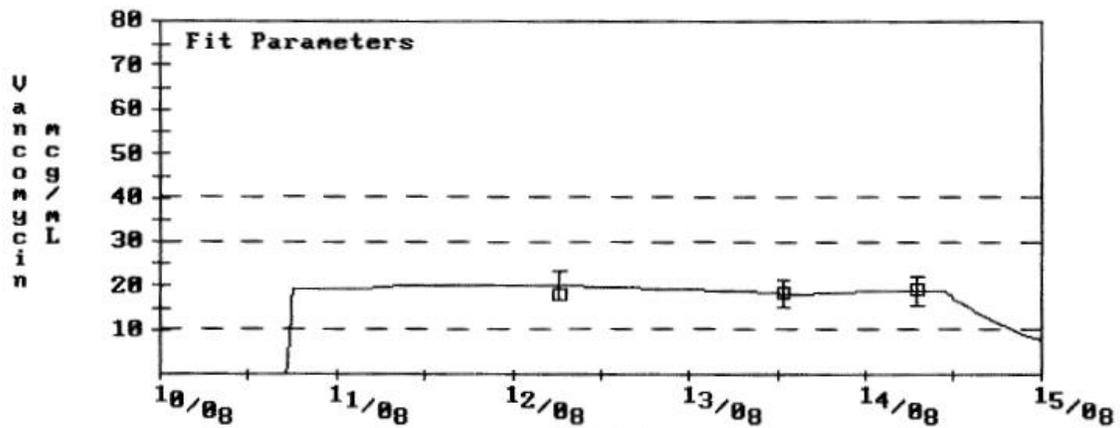


Figura 19 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 28 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	ClCr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
37	17,91	1,31	49,54	0,830	0,0575	12,10
68	18,25	1,05	61,84	0,838	0,0676	10,30
86	19,18	1,03	63,05	0,840	0,0675	10,30

Doente 4

Doente com monitorização farmacocinética da vancomicina

T=0 DL=1000mg

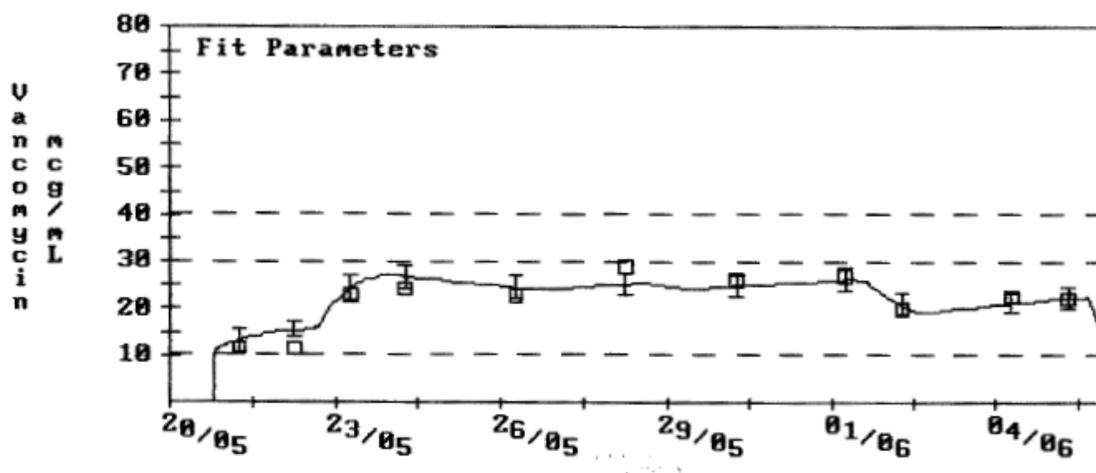


Figura 20 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 29 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	ClCr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
12	11,49	0,75	56,25	0,961	0,0498	13,90
36	11,41	0,62	68,12	0,881	0,0852	8,13
69	22,95	0,63	66,99	0,887	0,0787	8,81
93	24,00	0,54	78,15	0,902	0,0877	7,90
137	22,60	0,49	86,70	0,923	0,0915	7,58
180	28,73	0,53	79,71	0,978	0,0737	9,40
228	26,68	0,58	72,78	0,996	0,0651	10,70
276	26,75	0,61	69,25	1,000	0,0611	11,30
300	20,10	0,53	79,71	0,995	0,0708	9,79
348	22,53	0,61	69,25	0,999	0,0609	11,40
372	22,30	0,63	66,99	0,999	0,0588	11,80

Doente 5

Doente com monitorização farmacocinética da vancomicina

T=0 DL=1000mg

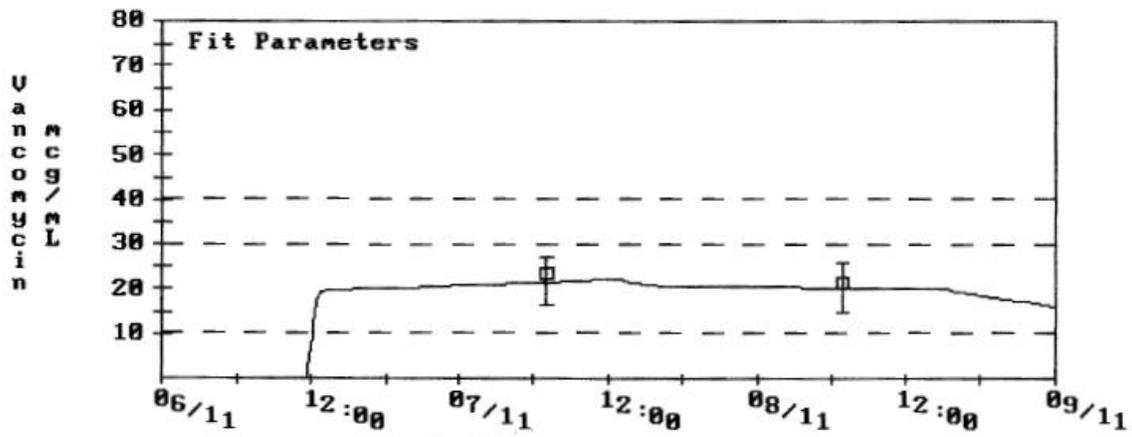


Figura 21 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 30 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	ClCr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
20	23,15	1,80	28,77	0,723	0,0254	27,30
44	21,07	1,74	29,88	0,724	0,0246	28,20

Doente 6

Doente com monitorização farmacocinética da vancomicina

T=0 DL=0

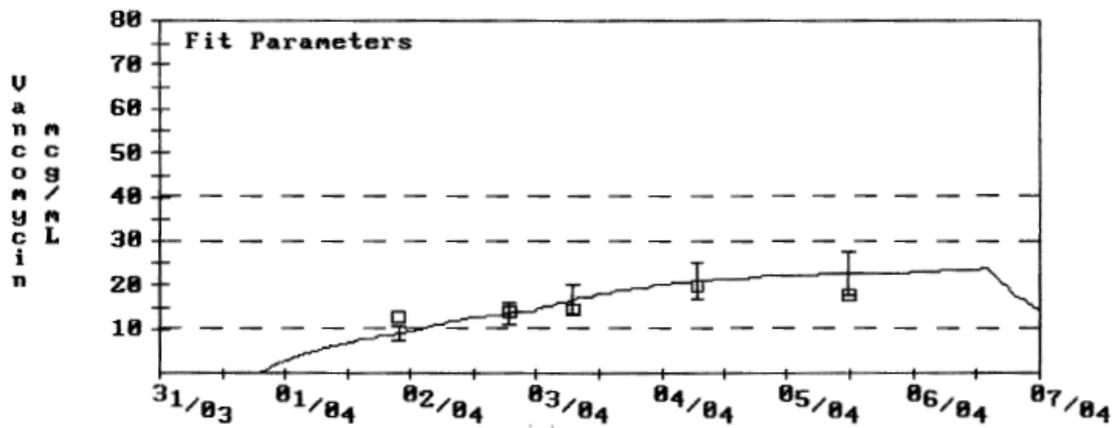


Figura 22 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 31 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	ClCr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
27	12,73	2,12	22,67	0,535	0,0240	28,90
48	13,71	1,72	27,85	0,546	0,0309	22,80
60	14,18	1,71	28,15	0,545	0,0353	19,70
84	19,71	1,75	27,39	0,532	0,0388	17,90
113	17,45	1,55	31,04	0,507	0,0512	13,50

Doente 7

T=0 DL=0

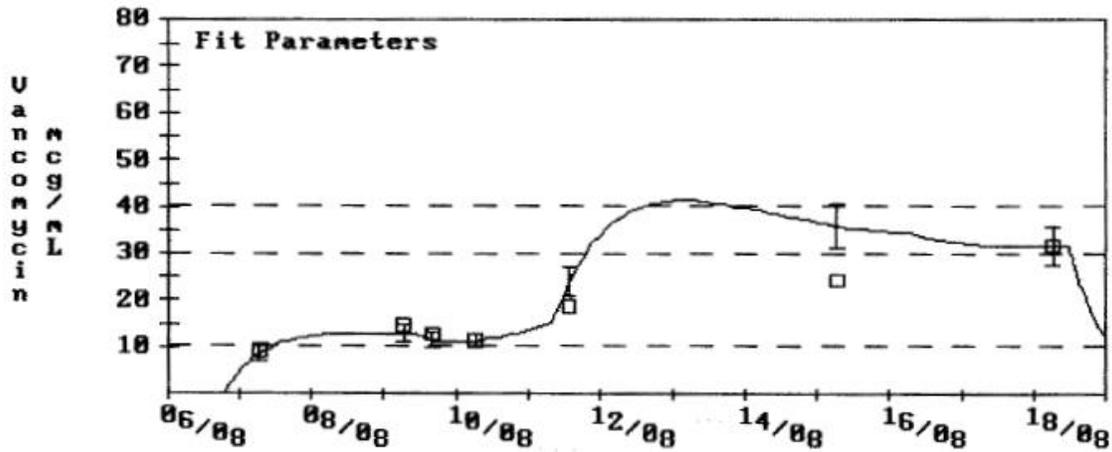


Figura 23 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 32 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	CICr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
12	9,12	0,71	92,25	0,801	0,0795	8,72
60	14,54	0,66	99,27	0,810	0,0802	8,65
69	12,58	0,51	128,35	0,807	0,1050	6,63
84	11,38			0,807	0,1040	6,64
115	18,62	1,12	58,49	0,854	0,0491	14,10
204	24,30	0,77	85,06	0,836	0,0755	9,18
276	31,49			0,836	0,0754	9,19

Doente 8

Doente com monitorização farmacocinética da vancomicina

T=0 DL=1000mg

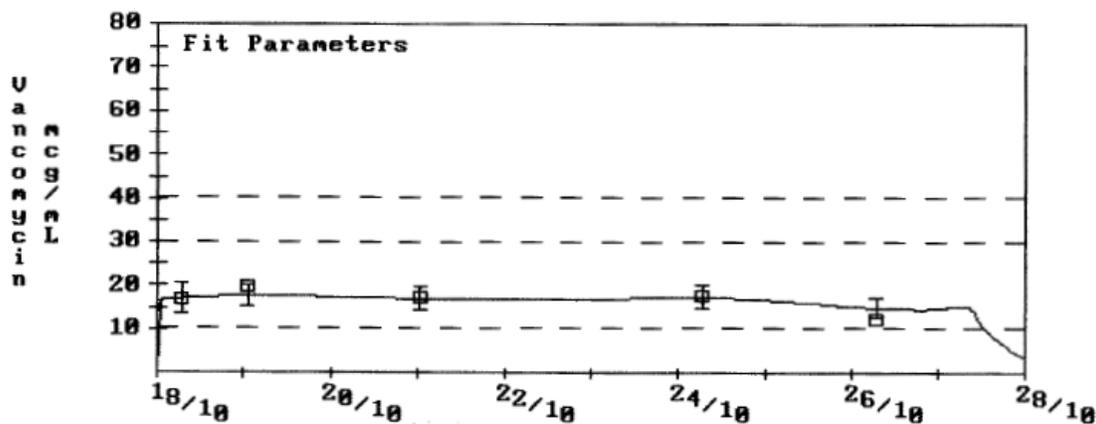


Figura 24 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 33 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	CICr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
6,5	16,80	0,68	88,07	0,813	0,0715	9,70
25	19,69	0,67	89,48	0,821	0,0657	10,60
72,5	17,08	0,62	96,65	0,808	0,0753	9,20
150,5	17,49	0,65	92,13	0,804	0,0732	9,46
198,5	12,08	0,53	113,01	0,786	0,0960	7,22

Doente 9

Doente com monitorização farmacocinética da vancomicina

T=0 DL=1000mg

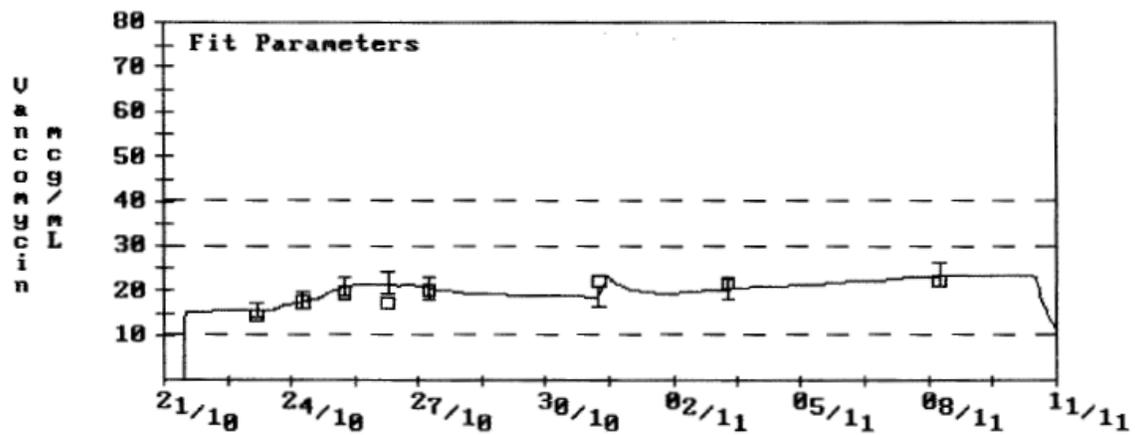


Figura 25 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 34 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	ClCr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
43	14,31	1,05	53,37	0,824	0,0650	10,70
68	17,18	0,94	59,61	0,824	0,0718	9,66
92	19,32	0,84	66,67	0,824	0,0789	8,78
116	17,13	0,84	66,67	0,820	0,0814	8,51
140	20,03	0,69	81,28	0,830	0,0946	7,33
236	21,99	0,65	86,21	0,848	0,0914	7,59
308	21,54	0,74	75,70	0,849	0,0794	8,73
428	22,27	0,85	66,01	0,849	0,0700	9,91

Doente 10

Doente com monitorização farmacocinética da vancomicina

T=0 DL=1000mg

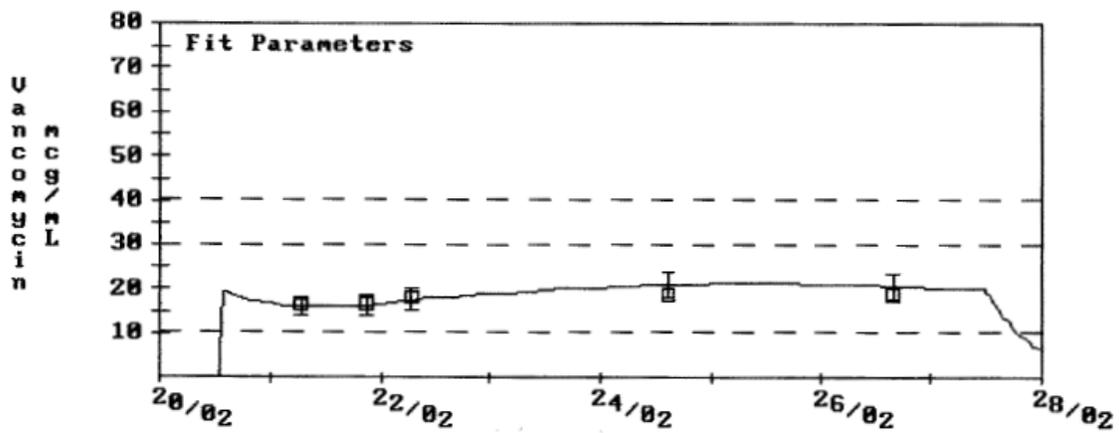


Figura 26 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 35 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	ClCr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
18	16,32	0,72	84,41	0,834	0,0942	7,36
33	16,53	0,80	75,80	0,829	0,0894	7,75
57	17,95			0,828	0,0903	7,68
98	18,70	0,88	69,10	0,819	0,0870	7,97
123	18,51	0,80	75,88	0,811	0,0983	7,05

Doente 11

T=0 DL=1000mg

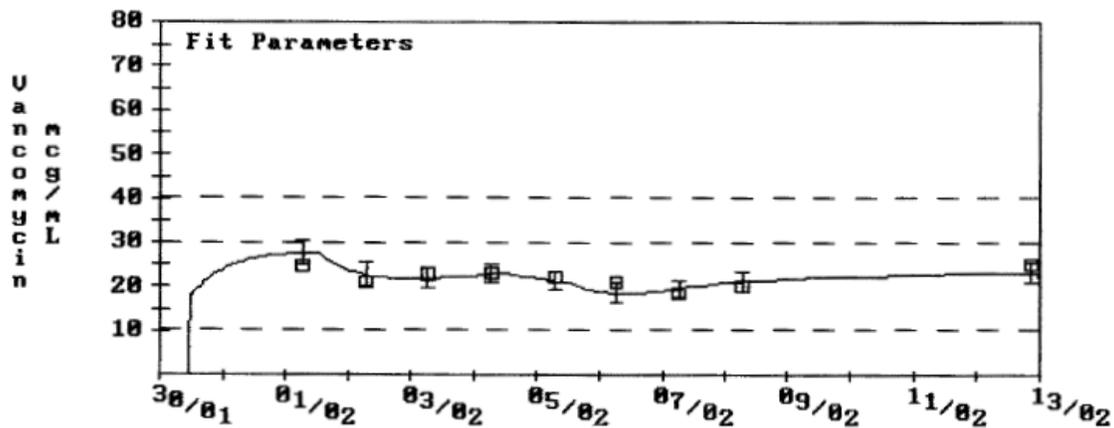


Figura 27 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 36 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	ClCr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
44	24,47			0,816	0,0880	7,88
68	20,77	0,50	138,21	0,829	0,0840	8,25
92	22,57			0,832	0,0778	8,91
116	22,99	0,57	121,2	0,823	0,0690	10,00
140	22,13	0,48	143,99	0,828	0,0793	8,74
164	20,83	0,52	132,93	0,843	0,0700	9,91
188	18,38	0,62	111,46	0,846	0,0594	11,70
212	19,78	0,65	106,34	0,850	0,0568	12,20
322	24,99	0,69	100,07	0,848	0,0567	12,20

Doente 12

T=0 DL=500mg

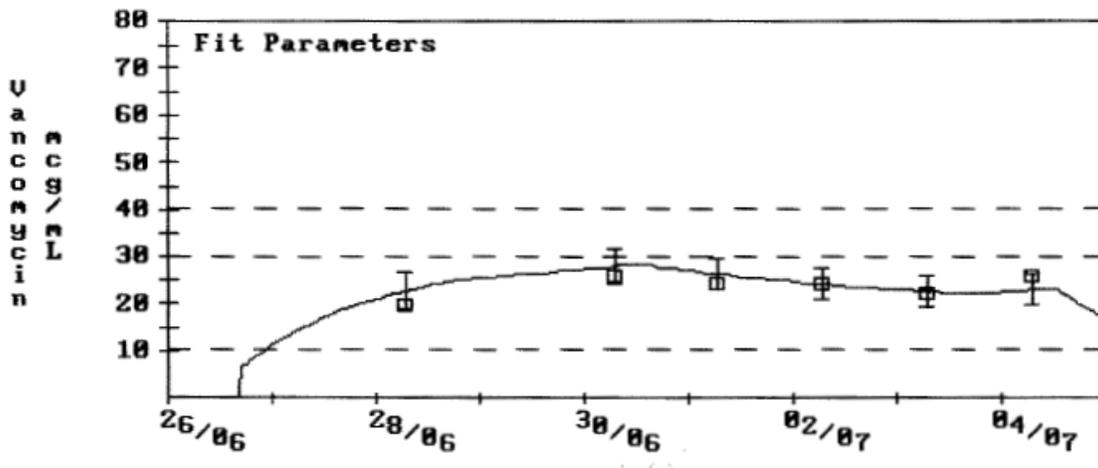


Figura 28 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 37 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C(µg/mL)	Cr(mg/dL)	ClCr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke(h-1)	t1/2 (h)
38,5	19,60	0,86	35,35	0,88	0,0338	20,5
86,5	25,57	0,87	34,89	0,873	0,0349	19,9
110,5	24,07	0,83	36,56	0,882	0,0354	19,6
134,5	24,10	0,79	38,53	0,991	0,0342	20,2
158,5	22,23	0,75	40,50	0,924	0,0347	20
182,5	25,71	0,90	33,68	0,945	0,0273	25,4

Doente 13

T=28h DL=500mg

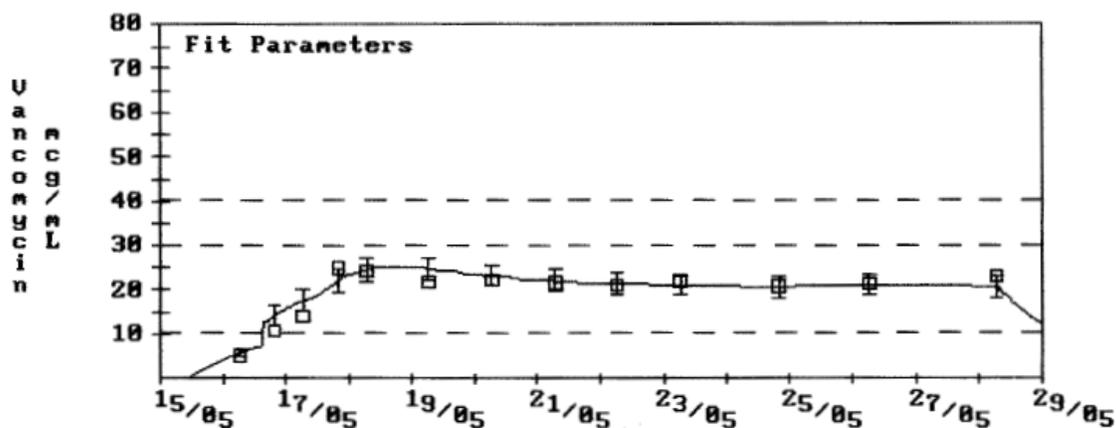


Figura 29 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 38 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	ClCr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
20	5,12	2,53	32,38	1,000	0,0273	25,40
33	10,62			1,150	0,0288	24,10
44	13,60	1,86	44,06	1,100	0,0485	14,30
57	24,63	2,72	30,17	1,170	0,0230	30,20
68	23,96	2,26	36,32	1,180	0,0264	26,20
92	21,70	1,56	52,59	1,170	0,0382	18,10
116	21,94	1,47	55,75	1,200	0,0370	18,70
140	21,50			1,220	0,0350	19,80
164	20,83	1,45	56,54	1,240	0,0342	20,20
188	21,69	1,44	57,01	1,260	0,0333	20,80
225	20,55			1,260	0,0337	20,60
260	21,09	1,50	54,64	1,270	0,0314	22,10
308	22,83	1,39	58,91	1,280	0,0325	21,30

Doente 14

T=0 DL=500mg

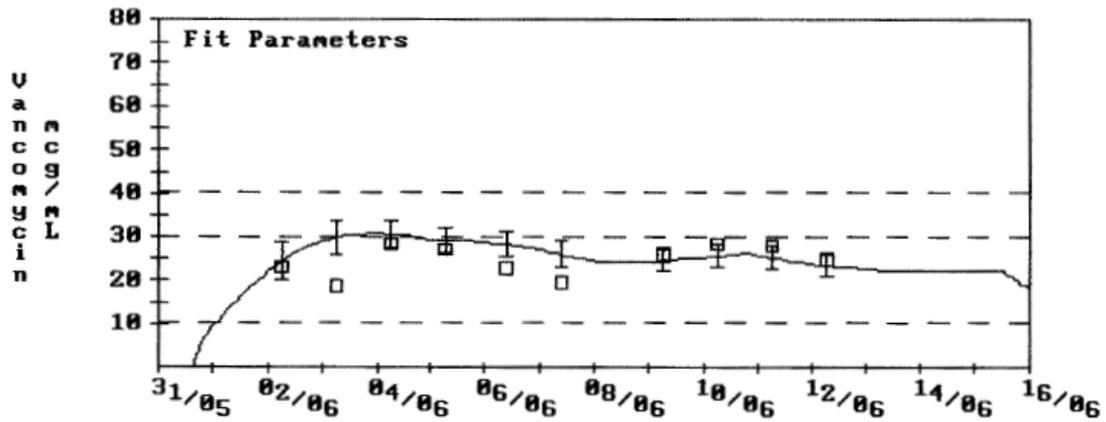


Figura 30 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 39 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	ClCr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
39	23,04	1,98	41,38	0,848	0,0417	16,6
63	18,57	1,48	55,43	0,808	0,0676	10,3
87	28,05	1,25	65,54	0,936	0,0514	13,5
111	27,10	1,73	47,38	1,000	0,0319	21,7
138	22,80	1,57	52,28	1,000	0,0349	19,9
162	19,47	1,22	67,12	0,996	0,0445	15,6
207	25,56	1,55	52,91	1,010	0,0332	20,9
231	28,00			1,030	0,0307	22,6
255	27,70	1,80	45,48	1,060	0,0253	27,4
279	24,40	1,77	46,27	1,090	0,0244	28,5

Doente 15

T=0 DL=500mg

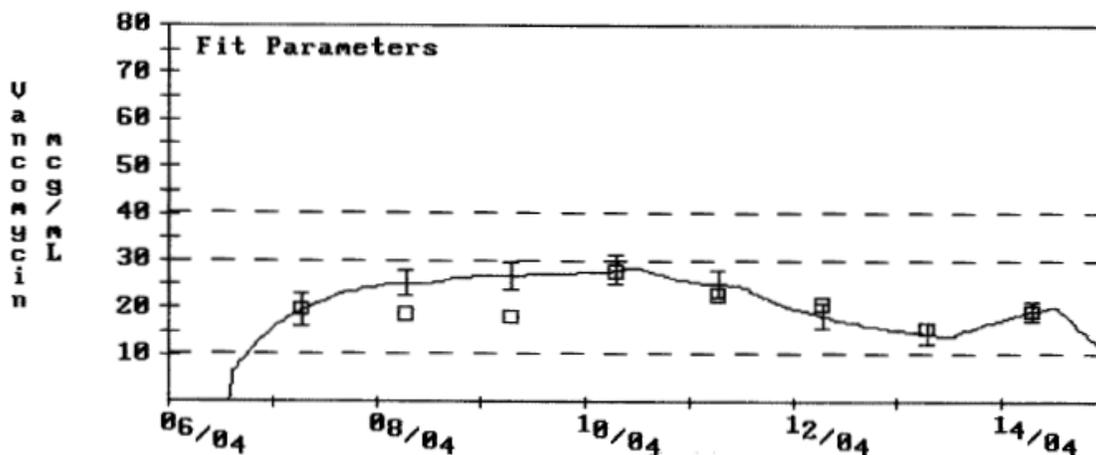


Figura 31 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 40 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	ClCr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
17	19,49	0,97	42,19	0,940	0,0362	19,20
41	18,59	0,85	48,07	0,854	0,0725	9,55
65	18,13	0,75	54,53	0,800	0,1010	6,85
89	27,68	0,82	49,83	0,840	0,0791	8,76
113	22,57	0,89	45,86	0,853	0,0704	9,89
137	20,62	0,82	49,83	0,955	0,0619	11,20
161	15,50	0,73	56,00	0,974	0,0664	10,40
185	19,11	0,87	47,04	0,974	0,0561	12,30

Doente 16

T=0 DL=500mg

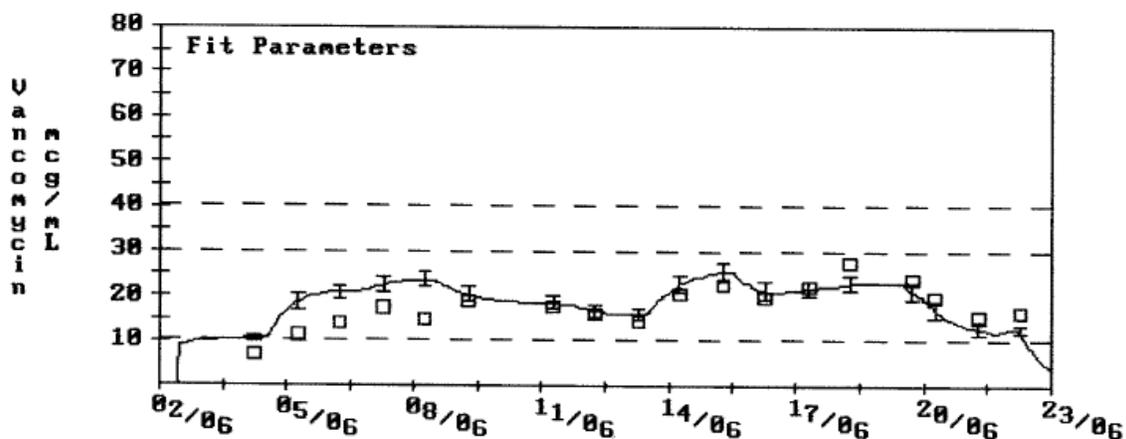


Figura 32 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 41 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	ClCr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
44	6,79	0,53	74,72	0,819	0,1300	5,32
68	11,14	0,58	68,20	0,853	0,1310	5,27
92	13,60	0,52	76,19	0,851	0,1480	4,69
116	17,23	0,62	63,78	0,848	0,1200	5,77
140	14,81	0,60	65,88	0,845	0,1270	5,47
164	18,95	0,54	73,25	0,911	0,1160	5,96
212	17,53	0,54	73,25	0,913	0,1100	6,27
236	16,00	0,45	87,98	0,935	0,1240	5,61
260	14,33	0,46	86,09	0,935	0,1190	5,80
284	20,40	0,53	74,72	0,932	0,1020	6,78
308	22,50	0,54	73,25	0,931	0,1020	6,80
332	19,67	0,57	69,46	0,959	0,0925	7,50
356	22,16	0,56	70,72	0,952	0,0931	7,45
380	27,23	0,60	65,88	0,933	0,0856	8,10
415	23,72	0,58	68,20	0,987	0,0815	8,51
428	19,61	0,59	67,14	1,130	0,0682	10,20
452	15,28	0,58	68,20	1,240	0,0616	11,20
476	16,38	0,53	74,72	1,230	0,0663	10,50

Doente 17

T=0 DL=1000mg

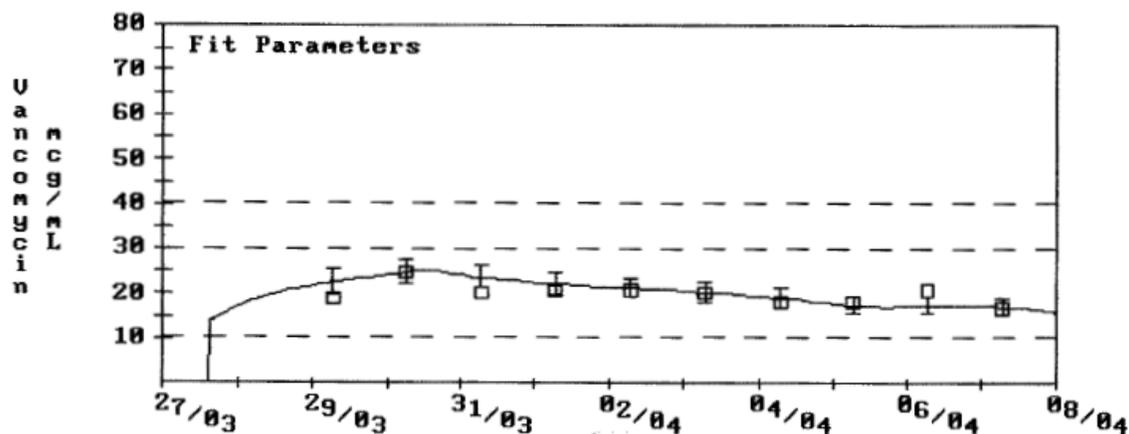


Figura 33 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 42 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	CICr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
40	18,78	1,38	33,26	0,879	0,0398	17,40
64	24,61	1,49	30,86	0,880	0,0351	19,70
88	20,21	1,56	29,52	0,853	0,0370	18,70
112	20,26	1,52	30,26	0,850	0,0382	18,20
136	20,57	1,48	31,01	0,863	0,0379	18,30
160	19,85	1,38	33,26	0,870	0,0397	17,40
184	17,99	1,26	36,41	0,870	0,0432	16,00
208	17,96	1,13	40,60	0,885	0,0463	15,00
232	20,68	1,33	34,61	0,896	0,0381	18,20
256	16,52	1,13	40,6	0,895	0,0444	15,60

Doente 18

T=0 DL=500mg

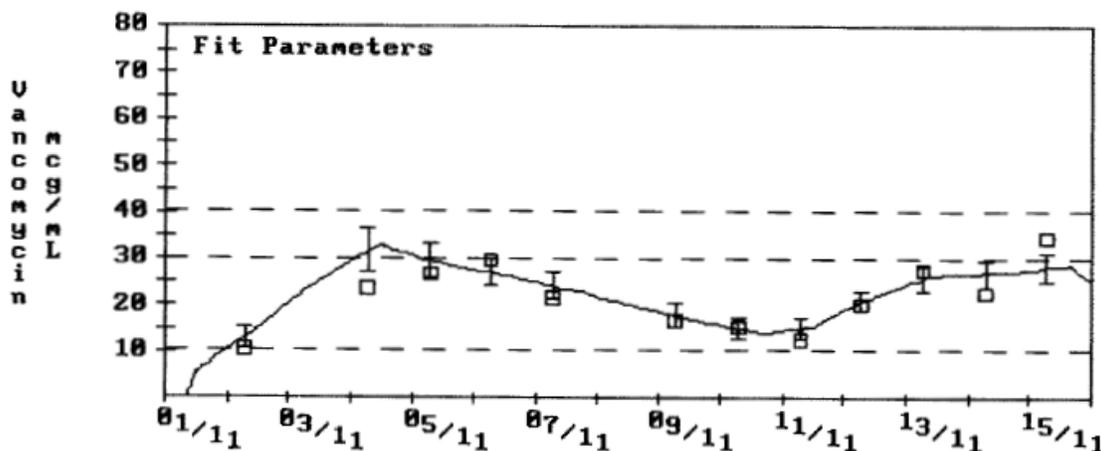


Figura 34 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 43 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	ClCr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
22	10,37	2,19	21,99	1,050	0,0185	37,50
70	23,47	2,11	22,72	1,060	0,0235	29,50
94	26,59	2,56	18,79	1,120	0,0156	44,30
118	29,24	2,84	16,89	1,190	0,0107	64,80
142	21,42	2,14	22,43	1,180	0,0138	50,20
190	16,56	1,43	33,64	1,210	0,0186	37,30
214	15,06	1,34	35,83	1,250	0,0183	37,90
238	12,31	1,19	40,34	1,240	0,0210	33,00
262	19,94	1,06	45,29	1,240	0,0233	29,80
286	27,30	1,24	38,74	1,210	0,0203	43,20
310	22,33	1,29	37,28	1,220	0,0196	35,30
334	34,21	1,52	31,60	1,200	0,0167	41,50
358	26,74	1,76	27,38	1,230	0,0152	45,60

Doente 19

T=0 DL=500mg

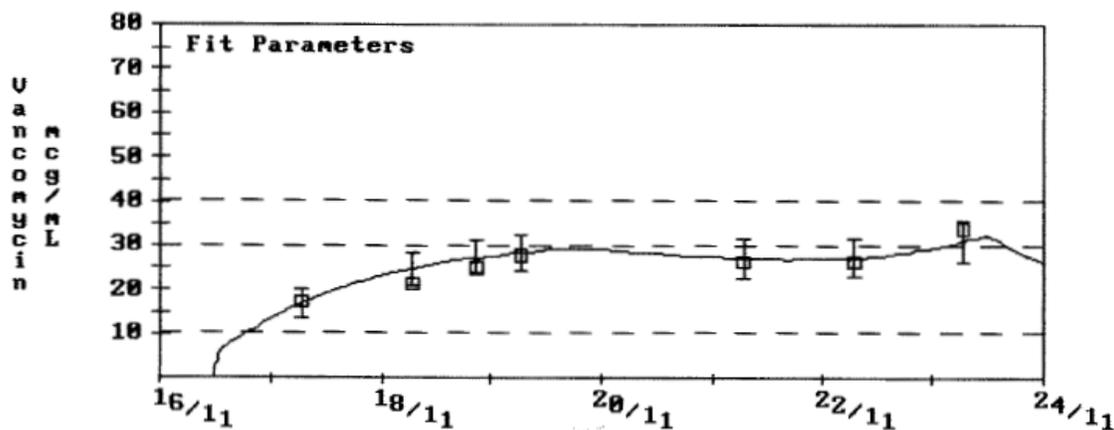


Figura 35 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 44 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	CICr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
19	17,17	1,90	23,95	0,889	0,0189	36,60
43	21,16	1,76	25,86	0,926	0,0240	28,90
57	25,00			0,911	0,0273	25,40
67	27,67	2,14	21,21	0,907	0,0235	29,50
115	25,96	1,56	29,15	0,877	0,0345	20,10
139	25,91	1,80	25,32	0,885	0,0295	23,50
163	33,70	3,06	14,92	0,898	0,0174	39,70

Doente 20

T=0 DL=500mg

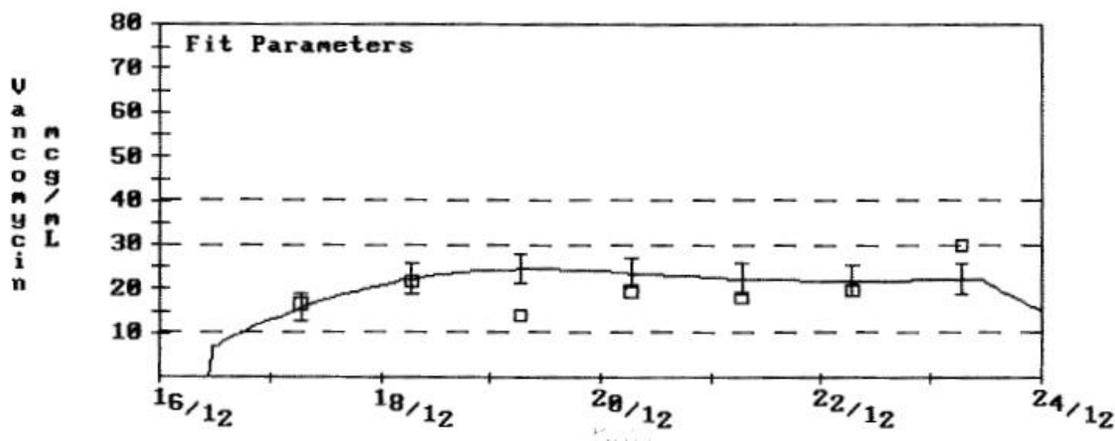


Figura 36 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 45 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	ClCr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
20	16,44	2,94	19,73	0,857	0,0174	39,70
44	21,79	2,50	23,32	0,876	0,0215	32,30
68	13,90			0,802	0,0340	20,40
92	19,39	1,67	34,82	0,810	0,0467	14,90
116	18,06	1,64	35,42	0,820	0,0459	15,10
140	19,71	1,69	34,38	0,839	0,0416	16,60
164	29,77	1,85	31,39	0,916	0,0292	23,70

Doente 21

T=0 DL=0

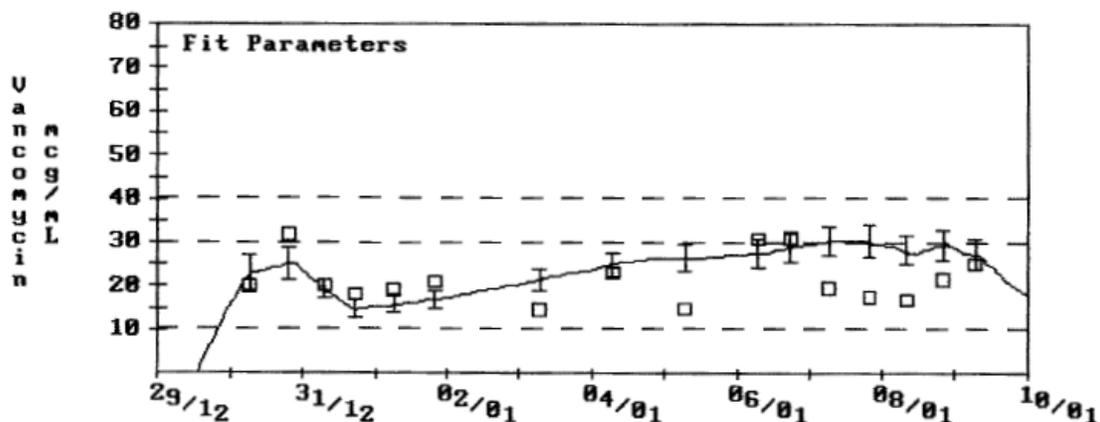


Figura 37 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 46 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	ClCr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	Ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
30,5	31,56	2,40	24,21	0,786	0,0194	35,8
42,5	20,17	2,30	22,26	0,786	0,0218	31,8
52,5	17,92	2,13	27,35	0,79	0,0228	30,4
65,5	19,22	1,92	30,34	0,791	0,0248	28,0
78,5	20,91	2,47	23,47	0,793	0,0196	35,4
113,5	14,51	3,54	16,44	0,788	0,0156	44,4
137,5	22,84	4,18	13,90	0,789	0,0140	46,9
161,5	14,83	4,78	12,26	0,79	0,0131	52,8
185,5	30,53	5,79	10,01	0,79	0,0112	61,6
196,5	30,57	6,06	9,57	0,79	0,0113	61,4
209,5	19,34	4,46	13,00	0,793	0,0141	49,1
222,5	17,25	3,17	18,38	0,791	0,0193	36,0
234,5	16,90	2,32	25,11	0,783	0,0262	26,4
246,5	21,50	1,92	30,34	0,778	0,0319	21,7
257,5	25,70	2,35	24,89	0,774	0,0270	25,90

Doente 22

T=0 DL=500mg

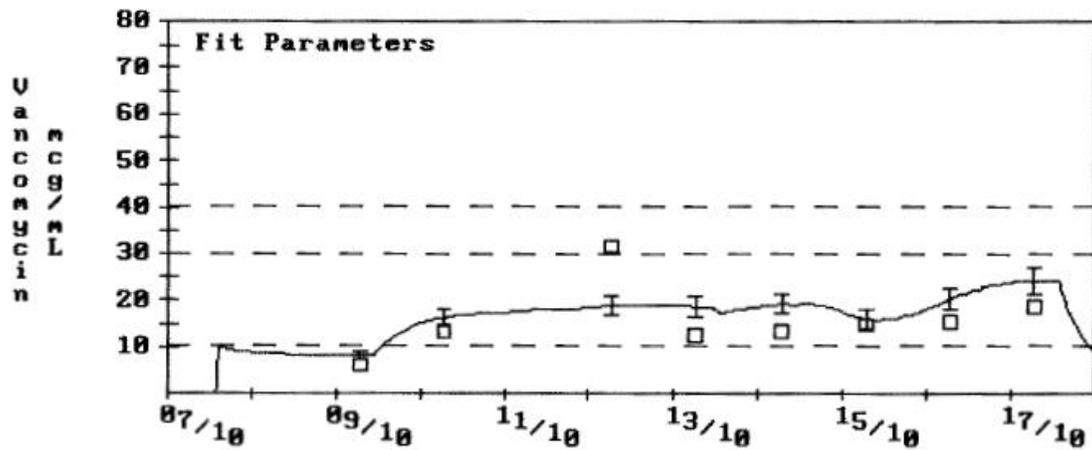


Figura 38 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 47 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	ClCr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	Ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
41	6,14	0,54	149,03	0,820	0,1610	4,31
65	13,12	0,58	138,89	0,820	0,1500	4,62
113	31,45	0,64	125,85	0,861	0,0825	8,40
137	12,50	0,62	129,83	0,842	0,0942	7,36
161	13,33	0,67	120,23	0,840	0,0930	7,45
185	14,76	0,43	187,23	0,821	0,1500	4,61
209	15,28	0,72	111,72	0,850	0,0907	7,65
233	18,55	0,66	122,05	0,858	0,1000	6,91

Doente 23

Doente com perfusão intermitente antes de iniciar perfusão contínua.

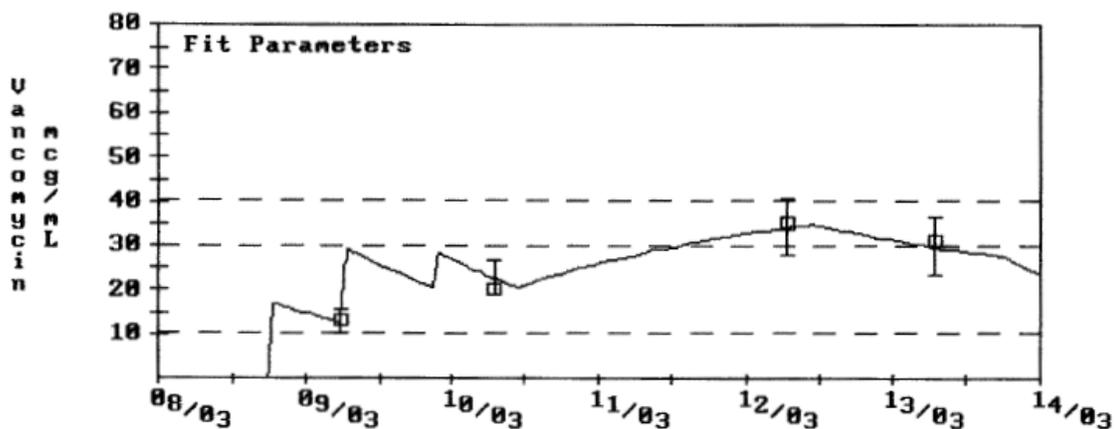


Figura 39 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 48 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	ClCr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
11,9	13,00					
37	19,81	1,00	32,53	0,802	0,0308	22,50
85	35,00	1,11	29,38	0,816	0,0253	27,40
109	31,24	1,03	31,53	0,841	0,0246	28,20

Doente 24

T=0 DL=1000mg

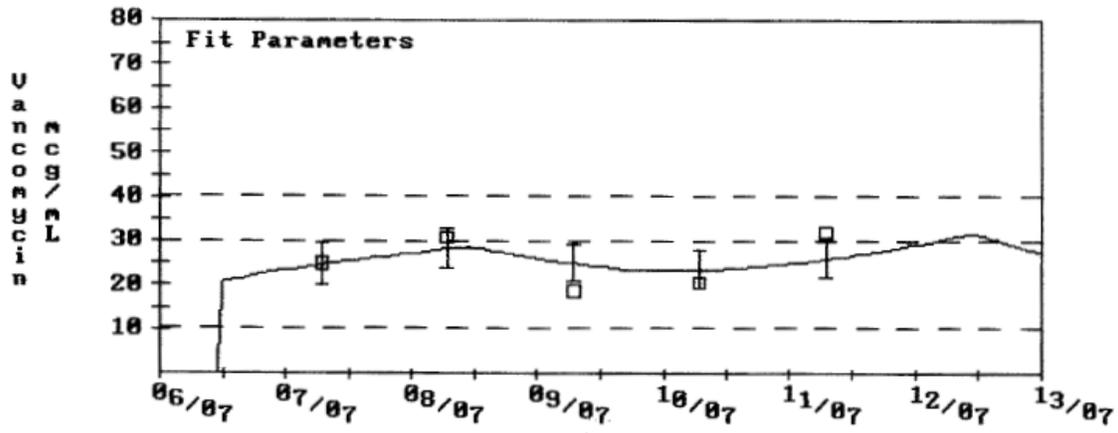


Figura 40 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 49 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	ClCr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
20	24,71	1,01	35,62	0,781	0,0308	22,50
44	30,61	1,15	31,26	0,779	0,0251	27,70
68	18,71	0,97	37,19	0,728	0,0367	18,90
92	20,32			0,735	0,0359	19,30
116	31,80			0,858	0,0237	29,30

Doente 25

T=0 DL=500mg

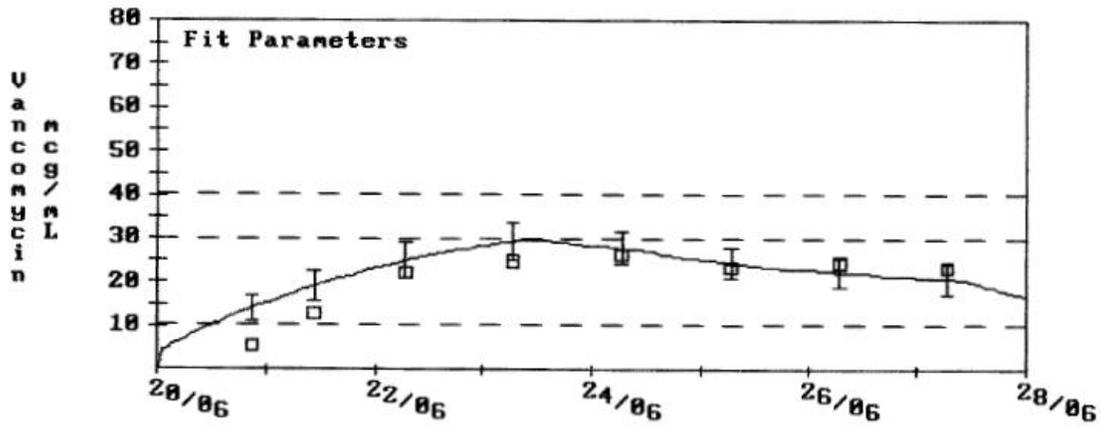


Figura 41 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 50 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	ClCr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
20,5	5,27	1,50	34,40	1,000	0,0381	18,20
34,5	12,62	1,66	31,13	0,898	0,0955	7,26
54,5	22,15	1,70	30,27	1,010	0,0593	11,70
78,5	24,82	1,55	33,37	1,110	0,0520	13,30
102,5	26,30	1,47	35,08	1,440	0,0328	21,10
126,5	23,08	1,52	33,88	1,610	0,0257	27,00
150,5	24,02			1,820	0,0205	33,80
174,5	23,29	1,79	28,89	1,910	0,0161	43,10

Doente 26

T=0 DL=500mg

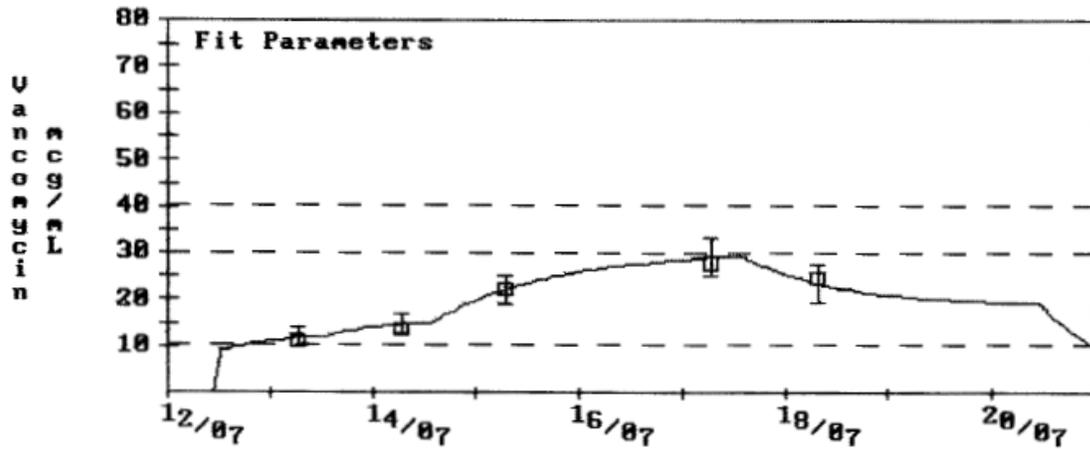


Figura 42 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 51 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	ClCr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
20	10,82	1,03	50,50	0,865	0,0548	12,70
44	13,41	0,89	57,96	0,854	0,0676	10,30
68	22,21	1,14	45,23	0,854	0,0523	13,20
116	27,62	1,22	42,31	0,850	0,0498	13,90
140	24,53	1,12	46,09	0,884	0,0501	13,80

Doente 27

T=0 DL=500mg

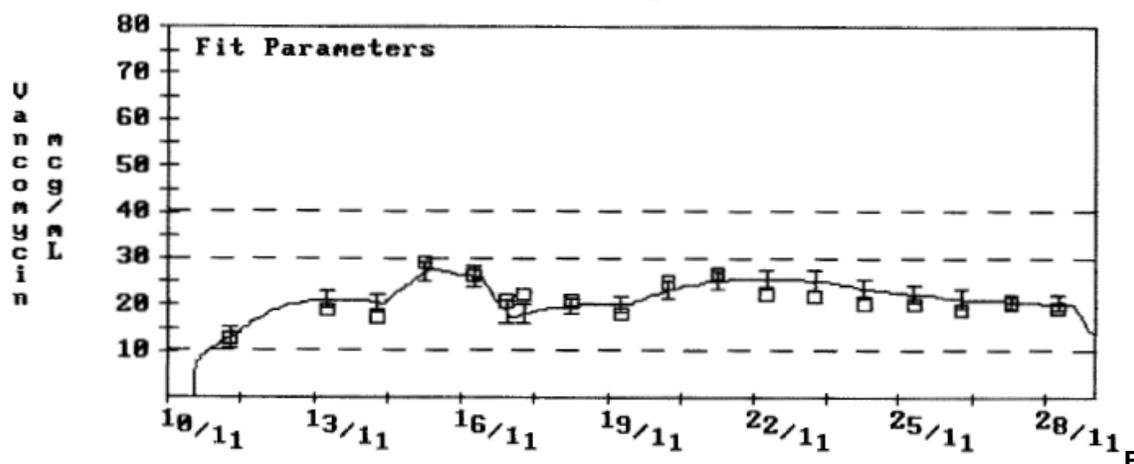


figura 43 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 52 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	ClCr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
18	12,60	1,41	41,92	0,872	0,0401	17,30
66	18,80	1,12	52,96	0,867	0,0515	13,40
90	17,16	0,98	60,27	0,862	0,0594	11,70
114	29,18	1,18	50,17	0,855	0,0471	14,70
138	25,92	1,29	45,79	0,870	0,0414	16,70
154	20,60			0,998	0,0327	21,20
162	22,23	1,63	36,36	1,020	0,0250	27,70
186	20,70	1,52	38,89	1,020	0,0267	26,00
210	18,20	1,38	42,93	1,020	0,0295	23,50
234	24,68	1,44	41,08	1,020	0,0284	24,40
258	26,48	1,40	42,26	1,020	0,0291	23,80
282	22,12	1,34	44,11	1,030	0,0304	28,80
306	21,76	1,26	46,97	1,030	0,0324	21,40
330	19,99	1,10	53,70	1,030	0,0371	18,70
354	19,75	1,11	53,20	1,030	0,0372	18,60
378	18,84	1,02	57,91	1,030	0,0406	17,10
402	20,27	1,05	56,23	1,030	0,0395	17,50
426	19,05	1,00	59,09	1,030	0,0415	16,70

Doente 28

T=0 DL=0

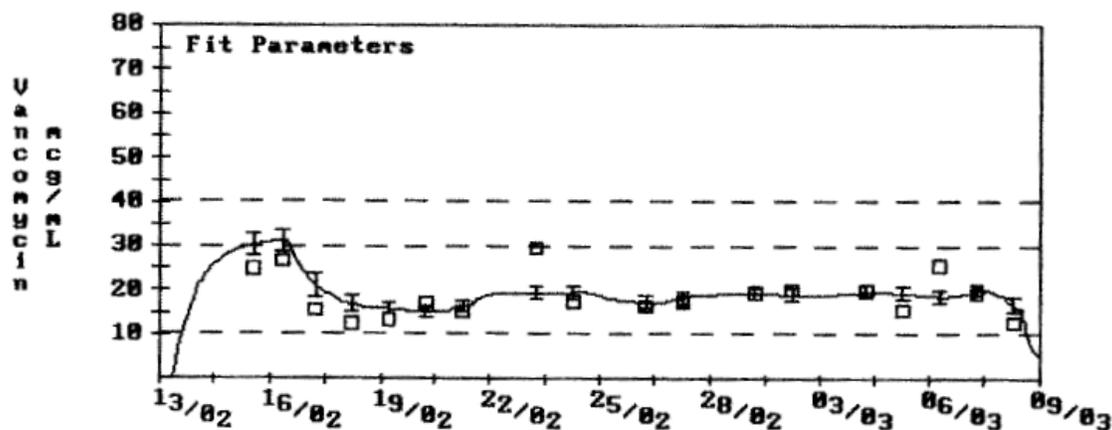


Figura 44 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 53 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	ClCr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
53	24,80	0,80	83,38	0,815	0,0727	9,53
71,75	26,48	0,90	74,16	0,820	0,0689	10,10
94	15,49	0,85	78,57	0,800	0,0761	9,11
118	12,49	0,78	85,58	0,797	0,0837	8,28
142	13,21	0,79	84,38	0,795	0,0818	8,48
166	17,01	0,71	90,19	0,788	0,0836	8,29
190	14,94	0,91	73,35	0,781	0,0661	10,50
238	19,33	0,79	84,38	0,776	0,0747	9,28
286	17,18	0,84	79,37	0,776	0,0705	9,38
310	16,41	0,74	90,19	0,777	0,0791	8,77
358	17,33	0,85	78,57	0,774	0,0693	10,00
382	18,98	0,85	78,57	0,771	0,0690	10,00
430	19,90	0,81	82,37	0,771	0,0712	9,73
454	19,80	0,89	74,96	0,767	0,0650	10,70
478	15,50	0,83	80,37	0,768	0,0700	9,90
502	25,47	0,79	84,38	0,779	0,0692	10,00
526	19,02	0,96	69,55	0,780	0,0577	12,00
550	12,57	0,54	123,46	0,758	0,1030	6,70

Doente 29

T=0 DL=1000mg

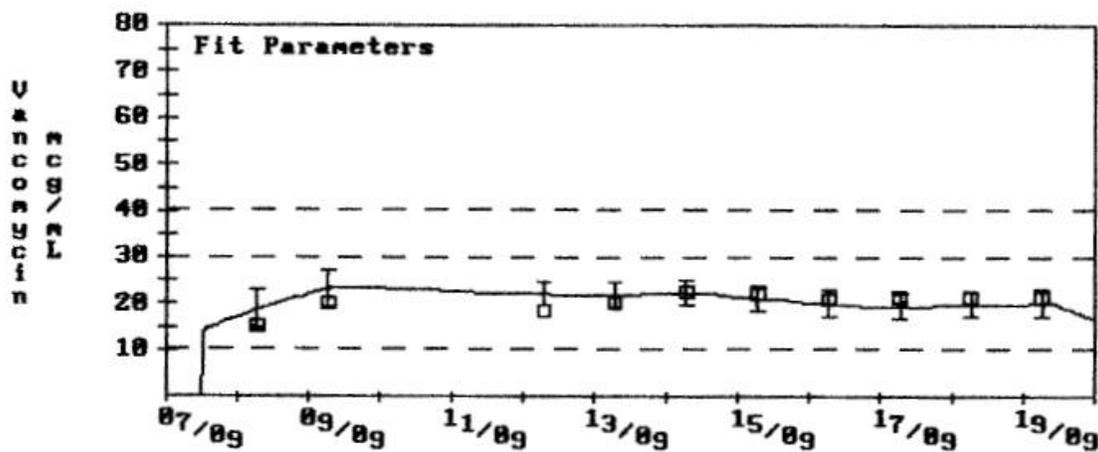


Figura 45 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 54 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	ClCr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
19	14,90	1,23	38,62	0,895	0,0435	16,00
43	20,00	1,22	38,80	0,922	0,0359	19,30
115	18,43	1,17	40,58	1,030	0,0270	25,70
139	19,86	1,24	38,27	1,070	0,0228	30,40
163	22,52	1,38	34,35	1,090	0,0189	36,70
187	22,25	1,49	31,86	1,130	0,0162	42,80
211	21,02	1,38	34,35	1,160	0,0163	42,60
235	21,06	1,71	27,77	1,170	0,0131	52,80
259	21,03	1,74	27,23	1,180	0,0127	54,80
283	21,15	1,77	26,88	1,180	0,0124	56,00

Doente 30

T=0 DL=500mg

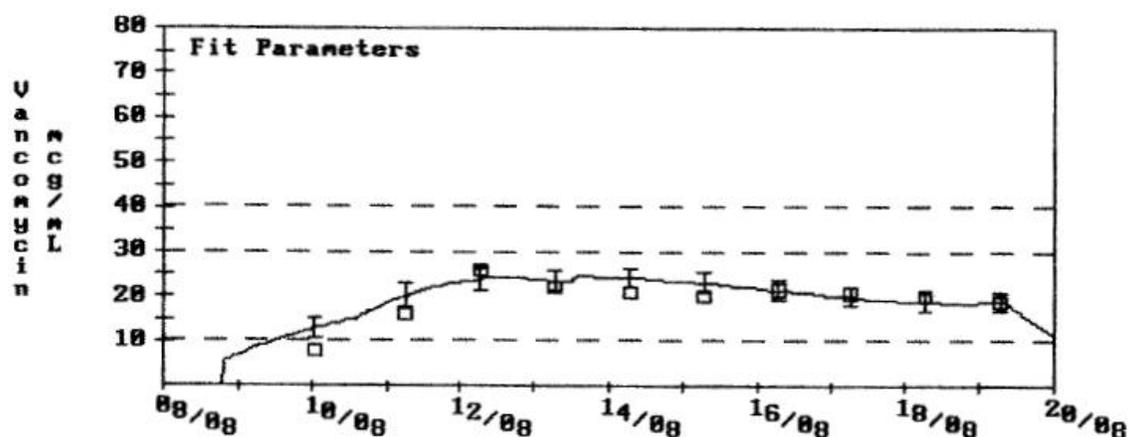


Figura 46 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 55 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	CICr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
30	7,92	1,48	25,63	1,020	0,0315	22,00
60	16,10	1,11	34,18	0,974	0,0548	12,70
84	25,74	0,98	38,61	1,120	0,0377	18,40
108	21,87	1,06	35,66	1,130	0,0346	20,00
132	20,91	1,08	35,16	1,110	0,0351	19,70
156	19,85	0,96	39,44	1,110	0,0393	17,60
180	21,51	0,88	43,05	1,160	0,0392	17,70
204	20,53	0,82	46,17	1,200	0,0391	17,70
228	20,10	0,80	47,32	1,230	0,0379	18,30
252	18,95	0,90	42,06	1,260	0,0330	21,00

Doente 31

T=0 DL=1000mg

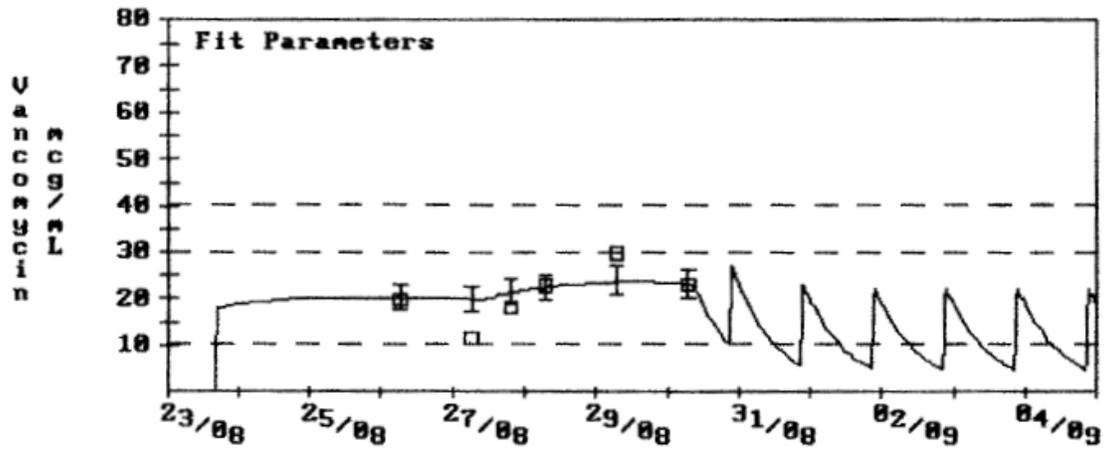


Figura 47 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 56 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	CICr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
63	19,68	0,74	51,27	0,824	0,0574	12,10
87	11,53	0,70	54,22	0,813	0,0735	9,43
100	17,81			0,815	0,0743	9,32
111	22,57	0,70	54,22	0,809	0,0712	9,73
135	29,73	0,74	51,27	0,806	0,0612	11,30
159	23,06	0,66	57,35	0,807	0,0680	10,20

Doente 32

T=0 DL=500mg

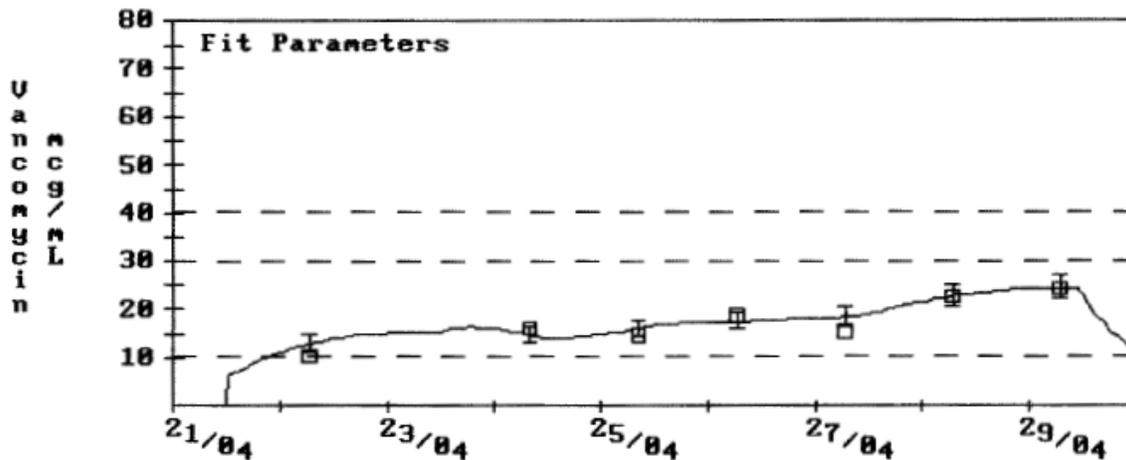


Figura 48 – Representação da concentração plasmática de vancomicina vs tempo.

Tabela 57 – Concentração plasmática e parâmetros farmacocinéticos.

Tempo (h)	C (µg/mL)	Cr (mg/dL)	ClCr (mL/mn/1,73m ²)	V (L/kg)	ke (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)
19	10,05	1,16	53,17	0,924	0,0576	12,00
68	16,09	0,53	116,25	0,992	0,0874	7,93
93	14,61	0,78	79,03	0,991	0,0645	10,70
115	18,64	0,74	83,20	0,991	0,0475	10,30
139	15,00	0,81	76,16	0,982	0,0656	10,60
163	22,37	0,93	66,24	0,983	0,0576	12,00
187	24,30	0,90	68,40	0,983	0,0595	11,70
211	7,55	0,90	68,40	0,987	0,0592	11,70

Anexo 3



CES

(Comissão de Ética para a Saúde)

PARECER PARA

(Estudos; Projectos Investigação; Teses Mestrado; Estudos Observacionais; Recolha de Dados ; Registos Observacionais; Doutoramentos)

REFERENCIA PROJECTO	Projecto de Investigação "Caracterização, tratamento e monitorização de infecções por <i>staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina nas UCIs do HPV"
INVESTIGADOR	Dra. Maria Inês Ascensão
SERVIÇO/INSTITUIÇÃO:	Serviços Farmacêuticos -HPV
LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO :	UCIMC e UCIP
O Estudo foi apreciado e avaliado na reunião de 04 Dezembro de 2006, pelos membros da Comissão de Ética: Dra. Maria do Carmo Gouveia; Dra. Cristina Fernandes; Dr. Parente Martins; Dra. Olga Avila Gomes; En ^ª . Maria da Graça Martinho ; Prof ^ª Dra. Eugenia Pereira; Dr. Luis Telo	
DECISÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA	<i>Tomámos conhecimento. Nada a opôr. Parecer favorável à realização do Estudo</i>
<u>Observações</u>	

Data : 05 Dezembro 2006

A Presidente da Comissão de Ética

Prof^ª Doutora Maria Eugénia Pereira

8. BIBLIOGRAFIA

1. Barber, M., *Methicillin-resistant staphylococci*. J Clin Pathol, 1961. **14**: p. 385-93.
2. Denyer, S.P., N.A. Hodges, and S.P. Gorman, *Hugo and Russell's Pharmaceutical Microbiology* Seventh ed. 2007: Blackwell Science.
3. Barrett, F.F., R.F. McGehee, and M. Finland, *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus at Boston City Hospital. Bacteriologic and epidemiologic observations*. N Engl J Med, 1968. **279**(9): p. 441-8.
4. Gil, M., *Staphylococcus aureus: Microbiología y aspectos moleculares de la resistencia à meticilina*. Rev Chil Infect, 2000. **17**(2): p. 145-152.
5. Aires de Sousa, M., et al., *Comparison of genetic backgrounds of methicillin-resistant and -susceptible Staphylococcus aureus isolates from Portuguese hospitals and the community*. J Clin Microbiol, 2005. **43**(10): p. 5150-7.
6. Schito, G.C., *The importance of the development of antibiotic resistance in Staphylococcus aureus*. Clinical Microbiology & Infection, 2006. **12**(1): p. 3-8.
7. Oliveira, D.C., A. Tomas, and H. de Lencastre, *Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Lancet Infect Dis, 2002. **2**(3): p. 180-9.
8. Graffunder, E.M. and R.A. Venezia, *Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infection including previous use of antimicrobials*. J. Antimicrob. Chemother., 2002. **49**(6): p. 999-1005.
9. Sousa, J.C.d., *Manual de Antibióticos Antibacterianos*. Segunda ed. 2006, Porto: Universidade Fernando Pessoa.
10. Chambers, H.F., *The Changing Epidemiology of Staphylococcus aureus*. Emerg Infect Dis, 2001. **7**(2).
11. Appelbaum, Peter C., *Microbiology of Antibiotic Resistance in Staphylococcus aureus*. Clinical Infectious Diseases, 2007. **45**(3): p. 165-170.
12. Deresinski, S., *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus: An Evolutionary, Epidemiologic, and Therapeutic Odyssey*. Clinical Infectious Diseases, 2005. **40**(4): p. 562-573.
13. Lencastre, H.d., C. Milheirico, and D.C. Oliveira, *Redefining a Structural Variant of Staphylococcal Cassette Chromosome mec, SCCmec Type VI* Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2006. **50**(10): p. 3457-3459.
14. Gomes, A.R., H. Westh, and H. de Lencastre, *Origins and evolution of methicillin-resistant Staphylococcus aureus clonal lineages*. Antimicrob Agents Chemother, 2006. **50**(10): p. 3237-3244.
15. Aires-de-Sousa, M., et al., *Changing Patterns in Frequency of Recovery of Five Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Clones in Portuguese Hospitals: Surveillance over a 16-Year Period*. J. Clin. Microbiol., 2008. **46**(9): p. 2912-2917.
16. Amorim, M.L., et al., *Changes in the Clonal Nature and Antibiotic Resistance Profiles of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Isolates Associated with Spread of the EMRSA-15 Clone in a Tertiary Care Portuguese Hospital*. J. Clin. Microbiol., 2007. **45**(9): p. 2881-2888.
17. Appelbaum, P.C., *The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect, 2006. **12** (1): p. 16-23.
18. Liu, C. and H.F. Chambers, *Staphylococcus aureus with heterogeneous resistance to vancomycin: epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods*. Antimicrob Agents Chemother, 2003. **47**(10): p. 3040-5.

19. Aritaka, N., et al., *Combination Effect of Vancomycin and {beta}-Lactams against a Staphylococcus aureus Strain, Mu3, with Heterogeneous Resistance to Vancomycin*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001. **45**(4): p. 1292-1294.
20. Tenover, F.C., J.W. Biddle, and M.V. Lancaster, *Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis*, 2001. **7**(2): p. 327-32.
21. Cui, L., et al., *Novel mechanism of antibiotic resistance originating in vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006. **50**(2): p. 428-38.
22. Sakoulas, G., et al., *Relationship of MIC and Bactericidal Activity to Efficacy of Vancomycin for Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia*. *J. Clin. Microbiol.*, 2004. **42**(6): p. 2398-2402.
23. Gardete, S., et al., *Identification of the first vancomycin intermediate-resistant Staphylococcus aureus (VISA) isolate from a hospital in Portugal*. *Microb Drug Resist*, 2008. **14**(1): p. 1-6.
24. Cosgrove, S.E., K.C. Carroll, and T.M. Perl, *Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin*. *Clin Infect Dis*, 2004. **39**(4): p. 539-45.
25. Arias, C. and B. Murray, *Antibiotic-Resistant Bugs in the 21st Century -- A Clinical Super-Challenge*. *N Engl J Med*, 2009. **360**(5): p. 439-443.
26. Guimarães, S., D. Moura, and P.S. Silva, *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*. Quinta ed. 2006, Porto: Porto Editora.
27. Ian, M.G., *Clinical relevance of increasing glycopeptide MICs against Staphylococcus aureus*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2008. **31**: p. 1-9.
28. Tenover, F.C. and R.C. Moellering, Jr., *The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*, 2007. **44**(9): p. 1208-15.
29. Denyer, S., N. Hodges, and S. Gorman, eds. *Pharmaceutical Microbiology*. Seventh edition ed. 2004, Blackwell Science: Massachusetts.
30. Richards, M., K. Thursky, and K. Buising, *Epidemiology, Prevalence, and Sites of Infections in Intensive Care Units*. . *Seminars in Respiratory & Critical Care Medicine*, 2003. **24**(1): p. 3-22.
31. Mulligan, M.E., et al., *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management*. *The American Journal of Medicine*, 1993. **94**(3): p. 313-328.
32. Murray, P., K. Rosenthal, and M. Pfaller, eds. *Medical Microbiology*. Fifth edition ed. 2005, Elsevier Mosby: Philadelphia.
33. Kowalski, T.J., E.F. Berbari, and D.R. Osmon, *Epidemiology, Treatment, and Prevention of Community-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections*. *Mayo Clin Proc*, 2005. **80**(9): p. 1201-1208.
34. Moellering, R.C., *The Growing Menace of Community-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med*, 2006. **144**: p. 368-370.
35. Mensa, J., et al., *Guía de tratamiento de la infección producida por Staphylococcus aureus resistente a meticilina*. *Rev Esp Quimioter* 2008. **21**(4): p. 234-258.
36. Labelle, A., *Emergence of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*. 2008, American College of Chest Physicians.
37. David, Michael Z., et al., *What Is Community-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus?* *The Journal of Infectious Diseases*, 2008. **197**(9): p. 1235-1243.
38. Weber, J.T., *Community-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases*, 2005. **41**(s4): p. S269-S272.
39. Robinson, D.A., et al., *Re-emergence of early pandemic Staphylococcus aureus as a community-acquired methicillin-resistant clone*. *The Lancet*, 2005. **365**: p. 1256-58.

40. Tristan, A., et al., *Virulence determinants in community and hospital methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Journal of Hospital Infection, 2007. **65**: p. 105-109.
41. Tristan, A., et al., *Global distribution of Panton Valentine Leukocidin-positive methicillin-resistant Staphylococcus aureus: the situation in 2006*. Emerg Infect Dis, 2007. **12**(4): p. 594-600.
42. Daum, R.S., *Skin and Soft-Tissue Infections Caused by Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*. N Engl J Med, 2007. **357**(4): p. 380-390.
43. Naimi, T.S., et al., *Comparison of Community and Health Care-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infection*. JAMA, 2003. **290**(22): p. 2976-2984.
44. Ruhe, Jorg J., et al., *Community Onset Methicillin Resistant Staphylococcus aureus Skin and Soft Tissue Infections: Impact of Antimicrobial Therapy on Outcome*. Clinical Infectious Diseases, 2007. **44**(6): p. 777-784.
45. *In search of efficiency*. Health Soc Serv J, 1985. **95**(4957): p. suppl 1-8.
46. Nathwani, D., *Impact of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections on key health economic outcomes: does reducing length of hospital stay matter?* Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2003. **51**(S2): p. ii37-ii44.
47. Cosgrove, Sara E., *The Relationship between Antimicrobial Resistance and Patient Outcomes: Mortality, Length of Hospital Stay, and Health Care Costs*. Clinical Infectious Diseases, 2006. **42**(s2): p. S82-S89.
48. Santiago, G. and A.-L. F., *Pharmacoeconomics of infection in the intensive care unit*. Rev Esp Quimioter, 2008. **21**: p. 26-34.
49. Gilbert, D.N., et al., eds. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2009*. Thirty Ninth ed. 2008: Sperryville - USA.
50. Cunha, B., ed. *Antibiotic Essentials 2009*. Eighth ed. 2009, Jones and Bartlett: Massachusetts.
51. Hancock, R., *Mechanisms of action of newer antibiotics for Gram-positive pathogens*. The Lancet, 2005. **5**: p. 209-218.
52. Gilman, A.G., ed. *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*. Tenth ed. 2001, McGraw-Hill.
53. Wilhelm, M.P. and L. Estes, *Symposium on antimicrobial agents--Part XII. Vancomycin*. Mayo Clin Proc, 1999. **74**(9): p. 928-35.
54. Norrby, R., *Linezolid--a review of the first oxazolidinone*. Expert Opin Pharmacother, 2001. **2**(2): p. 293-302.
55. Perry, C.M. and B. Jarvis, *Linezolid: A Review of its Use in the Management of Serious Gram-Positive Infections*. Drugs, 2001. **61**: p. 525-551.
56. Hair, P.I. and S.J. Kean, *Daptomycin: A Review of its Use in the Management of Complicated Skin and Soft-Tissue Infections and Staphylococcus aureus Bacteraemia*. Drugs, 2007. **67**(10): p. 1483-1512.
57. Fuchs, P.C., A.L. Barry, and S.D. Brown, *In vitro bactericidal activity of daptomycin against staphylococci*. J. Antimicrob. Chemother., 2002. **49**(3): p. 467-470.
58. Rybak, M., et al., *Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists*. Am J Health Syst Pharm, 2009. **66**(1): p. 82-98.
59. Rybak, Michael J., *The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin*. Clinical Infectious Diseases, 2006. **42**(1): p. S35-S39.
60. Vistelle, R. and M. Kaltenbach, *Adaptation de la posologie des antibiotiques I. Les aminoglycosides*. Revue Française des Laboratoires, 1998. **304**: p. 39 - 46.
61. James, C.W. and C. Gurk-Turner, *Recommendations for monitoring serum vancomycin concentrations*. Proc (Bayl Univ Med Cent), 2001. **14**(2): p. 189-90.

62. M., T., P. O., and L. O., *Suivi thérapeutique des glycopeptides : pourquoi et comment*. Médecine et maladies infectieuses 1997. **27**: p. 954-957.
63. Jeffres, M.N., et al., *A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant taphylococcus aureus pneumonia* Clinical Therapeutics, 2007. **29**(6): p. 1107-1115.
64. Downs, N.J., et al., *Mild nephrotoxicity associated with vancomycin use*. Arch Intern Med, 1989. **149**(8): p. 1777-1781.
65. Ingram, P.R., et al., *Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in outpatient parenteral antibiotic therapy*. J. Antimicrob. Chemother., 2008. **62**(1): p. 168-171.
66. Darko, W., et al., *Mississippi mud no more: cost-effectiveness of pharmacokinetic dosage adjustment of vancomycin to prevent nephrotoxicity*. Pharmacotherapy, 2003. **23**(5): p. 643-50.
67. Santos Filho, L., J.L. Kuti, and D.P. Nicolau, *Employing pharmacokinetic and pharmacodynamic principles to optimize antimicrobial treatment in the face of emerging resistance*. Brazilian Journal of Microbiology, 2007. **38**: p. 183-193.
68. Moise-Broder, P., et al., *Pharmacodynamics of Vancomycin and Other Antimicrobials in Patients with Staphylococcus aureus Lower Respiratory Tract Infections*. . Clinical Pharmacokinetics., 2004. **43**(13): p. 925-942.
69. Moise, P.A., et al., *Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by Staphylococcus aureus*. Am J Health Syst Pharm, 2000. **57**(suppl_2): p. S4-9.
70. Soriano, A., et al., *Influence of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration on the Treatment of Methicillin Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia*. Clinical Infectious Diseases, 2008. **46**(2): p. 193-200.
71. Bauer, L.A., *Clinical Pharmacokinetics Handbook*. 2006: McGraw-Hill.
72. Di Filippo, A., et al., *Continuous infusion of vancomycin in methicillin-resistant staphylococcus infection*. Chemotherapy, 1998. **44**(1): p. 63-8.
73. Wysocki, M., et al., *Continuous versus Intermittent Infusion of Vancomycin in Severe Staphylococcal Infections: Prospective Multicenter Randomized Study*. Antimicrob. Agents Chemother., 2001. **45**(9): p. 2460-2467.
74. James, J.K., et al., *Comparison of conventional dosing versus continuous-infusion vancomycin therapy for patients with suspected or documented gram-positive infections*. Antimicrob. Agents Chemother., 1996. **40**(3): p. 696-700.
75. Albanèse, J., et al., *Cerebrospinal Fluid Penetration and Pharmacokinetics of Vancomycin Administered by Continuous Infusion to Mechanically Ventilated Patients in an Intensive Care Unit*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000 **44**(5): p. 1356–1358.
76. Klepser, M.E., et al., *Comparison of bactericidal activities of intermittent and continuous infusion dosing of vancomycin against methicillin-resistant Staphylococcus aureus and Enterococcus faecalis*. Pharmacotherapy, 1998. **18**(5): p. 1069-74.
77. Matthews, Z., *Vancomycin Continuous Infusion: a Cohort of 23 Intensive Care Unit Patients*. The Australian Journal of Hospital Pharmacy, 2001. **31**(2): p. 108-110.
78. Fernandez, M.A., et al., *Vancomicina en perfusión continua, una nueva pauta posológica en las Unidades de Cuidados Intensivos*. Medicina Intensiva, 2005. **29**(2): p. 83-87.
79. Mohammedi, I., et al., *Loading dose of vancomycin in critically ill patients: 15 mg/kg is a better choice than 500 mg* International Journal of Antimicrobial Agents, 2006. **27**(3): p. 259-262.
80. Calvo, M., et al., *Farmacocinética Clínica*, in *Farmácia Hospitalaria*, Sociedade Española de Farmácia Hospitalaria p. 625-665.
81. , et al., *Approche bayésienne de l'adaptation de posologie*. Revue Française des Laboratoires, 1998. **1998**(304): p. 93-97

82. Geraci, J.E., *Vancomycin*. Mayo Clin Proc, 1977. **52**(10): p. 631-4.
83. Álvarez-Lerma, F., et al., *Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI*. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2008. **26**(4): p. 230-239.
84. Welty, T.E. and A.K. Copa, *Impact of vancomycin therapeutic drug monitoring on patient care*. Ann Pharmacother, 1994. **28**(12): p. 1335-1339.
85. Vazquez, M., et al., *Therapeutic drug monitoring of vancomycin in severe sepsis and septic shock*. Int J Clin Pharmacol Ther, 2008. **46**(3): p. 140-5.
86. Bond, C.A. and C.L. Raehl, *Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed aminoglycoside or vancomycin therapy*. Am J Health Syst Pharm, 2005. **62**(15): p. 1596-1605.
87. Crocks, H., et al., *Evaluation of therapeutics drug monitoring services and comparison of two models of service provision*. Journal of Pharmacy Practice and Research, 2004. **34**(2): p. 109-113.
88. Knays, W., et al., *APACHE II : A severity of disease classification system*. Critical Care Medicine, 1985. **13**(10): p. 818-829.
89. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Eighteenth Informational Supplement*. 2008, Clinical and Laboratory Standards Institute
90. Pai, M.P. and P.D. David T. Bearden, *Antimicrobial Dosing Considerations in Obese Adult Patients* Pharmacotherapy, 2007. **27**(8): p. 1081-1091.
91. Cohen, E., et al., *Once-daily versus twice-daily intravenous administration of vancomycin for infections in hospitalized patients*. J. Antimicrob. Chemother., 2002. **49**(1): p. 155-160.
92. Hidayat, L.K., et al., *High-Dose Vancomycin Therapy for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections: Efficacy and Toxicity*. Arch Intern Med, 2006. **166**(19): p. 2138-2144.
93. *Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia*. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2005. **171**(4): p. 388-416.
94. Singh, N. and V.L. Yu, *Rational Empiric Antibiotic Prescription in the ICU**. Chest, 2000. **117**: p. 1496-1499.
95. Jones, R., *Microbiological Features of Vancomycin in the 21st Century: Minimum Inhibitory Concentration Creep, Bactericidal/Static Activity, and Applied Breakpoints to Predict Clinical Outcomes or Detect Resistant Strains*. Clinical Infectious Diseases, 2006. **42**(s1): p. S13-S24.
96. Tiemersma, E.W., et al., *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Europe, 1999-2002* Emerging Infectious Diseases 2004. **10**(9): p. 1627-1634.
97. Cosgrove, S.E., et al., *The Impact of Methicillin Resistance in Staphylococcus aureus Bacteremia on Patient Outcomes: Mortality, Length of Stay, and Hospital Charges*. Infection Control and Hospital Epidemiology, 2005. **26**(2): p. 166-174.
98. Armstron, D.G., et al., *MRSA*, J.A. Weigelt, Editor. 2007, Informa Healthcare: Wisconsin.
99. Cristino, J.A.M., *Susceptibilidade à Tigeciclina e a outros antimicrobianos de bactérias patogénicas isoladas em Portugal em 2007*. 2008: Coimbra.