

**ENTEROCOCCUS RESISTENTE A VANCOMICINA (VRE): PERFIL GERAL**

*VANCOMICINE RESISTANT ENTEROCOCCUS (VRE): GENERAL PROFILE*

**Márcia Alves dos Santos**

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5279-3829>

Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires, GO, Brasil

E-mail: [marcialves0108@gmail.com](mailto:marcialves0108@gmail.com)

**Isabel Cristina de Paiva**

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7584-3745>

Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires, GO, Brasil

E-mail: [isa.paiva1203@gmail.com](mailto:isa.paiva1203@gmail.com)

**Erci Gaspar da Silva Andrade**

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3223-0041>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5310692836496349>

Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires, GO, Brasil

E-mail: [ercigaspar@senaaires.com.br](mailto:ercigaspar@senaaires.com.br)

**RESUMO**

O *enterococcus* resistente a vancomicina (VRE), é conhecido como uma bactéria multiresistente, que pode causar infecções oportunistas e possui uma grande capacidade de se propagar no ambiente hospitalar. **Objetivo:** Esse levantamento bibliográfico visa esclarecer detalhes pertinentes às infecções hospitalares resultante de VRE e sucintamente *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina (VRSA). **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura com ênfase nos últimos 9 anos, utilizando-se artigos científicos indexados nas bases de dados: Lilacs, Bireme, Pubmed e Scielo, nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram selecionados diversos estudos com significância de 5%. **Resultados:** Os estudos analisados mostram a importância de um tratamento eficaz contra o VRE, uma vez que esta bactéria se propaga facilmente em ambiente hospitalar e tem difícil controle. **Conclusão:** Os estudos analisados mostram que a infecção hospitalar é um grave problema da atualidade e que seu tratamento precisa ser mais bem avaliado e discutido para que haja de fato um controle e erradicação das bactérias multiresistentes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Vancomicina. Infecção hospitalar. *Enterococcus faecium*. *Enterococcus faecalis*. Antibacterianos. *Staphylococcus sp*.

**ABSTRACT**

**Introduction:** The resistant enterococcus (VRE), is known as a multiresistant bacteria as a cause of opportunistic infections and has a great ability to spread into the nosocomial environment. **Objective:** This literature review aims to clarify pertinent details about hospital infections, more precisely VRE and succinctly VRSA. **Methods:**

This is a review of literature emphasizing the last 9 years, using scientific articles indexed in databases: Lilacs, Bireme, Pubmed and Scielo, in Portuguese, English and Spanish. Several studies were selected with 5% significance. **Results:** The analyzed studies show the importance of an effective treatment against VRE, since this bacterium spreads easily in hospitals and is difficult to control. **Conclusion:** the analyzed studies show that hospital infection is a serious problem today, and that treatment needs to be further evaluated and discussed so that there is in fact a control and eradication of multiresistents bacteria.

**KEYWORDS:** Vancomycin. Nosocomial Infection. *Enterococcus Faeci* *Enterococcus Faecalis*. Antibacterial Medicines. *Staphylococcus Sp*.

## INTRODUÇÃO

*Enterococcus spp* são bactérias gram positivas, facultativas quanto a utilização ou não de oxigênio, comuns na microbiota do trato gastrointestinal do homem, podendo ser encontradas também nas mucosas oral e vaginal e na pele, além de habitar o solo e alguns alimentos. Por vezes, são responsáveis por várias infecções como: peritonite, bacteremia, septemia, endocardite, infecção de ferida cirúrgica e principalmente infecção do trato urinário. Estão relacionadas a um alto número de óbitos por septemia, podendo ultrapassar o índice de 50 % de letalidade.<sup>1,2,3,4</sup>

“Vancomycin-resistance *enterococcus*” (VRE),, quando traduzida para o português *Enterococcus* resistentes a vancomicina (ERV), possuem uma grande capacidade de se propagar no ambiente hospitalar, podendo se tornar uma das principais complicações relacionadas á terapia farmacológica inadequada em pacientes hospitalizados.<sup>5,6</sup>

O VRE é conhecido hoje como uma bactéria multirresistente e como causa de infecções oportunistas, é classificado como a segunda bactéria mais comum em infecções hospitalares nos Estados Unidos. Foi identificado primeiramente na Europa, em 1986, e depois descrito, também, em outros países.<sup>7,8</sup>

O primeiro caso de VRE no Brasil foi identificado em 1996 em um hospital no estado do Paraná, posteriormente amostras foram encontradas em São Paulo e no Rio de Janeiro. Em Minas Gerais surgiu nas unidades de saúde a partir de 2005. Daí então houve relatos de isolamento de VRE em diversos hospitais brasileiros.<sup>8</sup>

Após sua identificação inicial, foram descritos poucos casos de surtos ou espalhamentos de alta complexidade, porém nos últimos anos tem aumentado a preocupação dos serviços de saúde devido a dificuldade no tratamento e controle, como também devido a pouca experiência dos profissionais da saúde no controle desta bactéria.<sup>4</sup>

A resistência do VRE aos antimicrobianos apresenta crescimento global e contínuo. E quanto à sua disseminação, o aumento se deve ao uso inadequado de antimicrobianos e práticas ineficazes no cuidado com o paciente infectado.<sup>15,34</sup>

Os genes de resistência à vancomicina do VRE estão presentes em elementos genéticos móveis e podem ser adquiridos por outras espécies de *Enterococcus* ou outros gêneros de bactérias, como acontece com o *Staphylococcus aureus*.<sup>10,34</sup>

Este trabalho bibliográfico justifica-se por buscar esclarecer detalhes pertinentes as infecções hospitalares, mais precisamente aquelas produzidas por VRE e sucintamente VRSA. Detalhes estes que são de suma importância para o conhecimento de possíveis tratamentos, para o controle e o estabelecimento de medidas preventivas, assim como tem como objetivo levar conhecimento mais aprofundado aos profissionais de saúde sob o tema abordado.

## MÉTODOLOGIA

Trata-se de uma revisão literária sobre “*Enterococcus* resistente a Vancomicina (VRE), compreendida entre os anos de 2002 e 2020, utilizando-se artigos científicos indexados nas bases de dados: Lilacs, Bireme, Pubmed e Scielo, nos idiomas inglês, português e espanhol, por meio dos descritores: Infecção hospitalar, vancomicina, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus*, daptomicina, antibacterianos. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos epidemiológicos, metanálises, casos clínicos, além de teses, dissertações, resumos de artigos e manuais entre outros. Foram pesquisados 55 artigos, sendo excluídos 19, pois não tratavam especificamente do tema, eram anteriores ao ano de 2002, tratava-se de livros ou estavam em outros idiomas que não português, inglês ou espanhol.

Este levantamento bibliográfico não será submetido ao Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos por não envolver diretamente estudos em humanos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base nos artigos selecionados para discussão, foi elaborado uma tabela com os seguintes parâmetros: (1) Ano de publicação, (2) Autores, (3) Objetivo e (4) Discussão e conclusão. Estabelecendo um propósito de alcançar o objetivo proposto do trabalho.

ANO	AUTOR	OBJETIVO	DISCUSSÃO E CONCLUSÃO
2012	Arias et al <sup>34</sup>	Verificar as necessidades não atendidas no tratamento do VRE, pelo antibiótico Vancomicina e as perspectivas positivas do uso da oritovancina nas infecções enterococais resistentes.	A expressão dos genes dos VRE leva à síntese de precursores de peptideoglicanos (principal componente da membrana celular das bactérias gram positivas), com terminação ligeiramente alterada em D-Ala-D-lactato (VanA e VanB) ou D-Ala-D-ser (VanC) ao invés do D-Ala-D-Ala, levando a uma menor afinidade do alvo pela molécula de Vancomicina e prejudicando a ação antimicrobiana da mesma, o que parece suplantado quando da utilização da oritovancina.
2015	Bouza, Kestler, Beca, Mariscal, Rodríguez-Crèixems, Bermejo et al. <sup>1</sup>	A utilização do escore NOVA como uma proposta para reduzir a necessidade de ecocardiografia transesofágica em pacientes com bacteremia enterocócica.	O escore NOVA pode ser uma poderosa ferramenta em pacientes que já tenham em curso diversos processos invasivos já que demonstra a possibilidade de reduzir a necessidade da utilização de ecocardiografia transesofágica em pacientes com cultura bacteriana de sangue positiva para enterococos.
2012	Carmona et al. <sup>5</sup>	Relatar intervenções bem-sucedidas de	<i>Enterococcus</i> resistentes a vancomicina (ERV), possuem uma

		controle e prevenção em um surto de enterococo resistente à vancomicina, em unidade de terapia intensiva pediátrica.	grande capacidade de se propagar no ambiente hospitalar, em pacientes hospitalizados, inclusive em unidades pediátricas, fazendo-se necessárias intervenções simples, como lavagens das mãos, troca de roupas com maior frequência e rastreamento de recém internados.
2012	Batistão et al <sup>15</sup>	Identificar fatores de risco para colonização de enterococos resistentes à vancomicina em pacientes críticos.	A resistência do VRE já é um fato comprovado por diversos autores, assim como seu espalhamento global e contínuo. Quanto à sua disseminação, o aumento se deve ao uso inadequado de antimicrobianos e práticas ineficazes como isolamento e falta de higiene no cuidado com o paciente infectado.
2015	Anderson, Jonas, Huber, Karygianni, Wölber, Hellwig, et al. <sup>20</sup>	Estudar a prevalência de fatores de virulência em associação com a formação de biofilme de espécimes de <i>Enterococcus faecalis</i> oriundos de alimentos, amostras clínicas e cavidade oral.	Todo ser humano é colonizado por inúmeras espécies bacterianas. O VRE pode estar presente no trato gastrointestinal sem ocasionar uma infecção. Esta pode ocorrer quando a bactéria contamina órgãos ou locais sensíveis, tais como feridas cirúrgicas. Sendo assim, a colonização uma fonte de difusão. A infecção é confirmada quando há desenvolvimento de bactérias em amostras clínicas onde a mesma não deveria estar, sendo a origem um importante fator de estudo epidemiológico que se estudado com a virulência da amostra pode levar ao conhecimento e ao estabelecimento de medidas eficazes de prevenção.

**QUADRO 1** – Artigos relacionados ao Perfil Geral dos Enterococos Resistentes a Vancomicina e sua correlação com infecção hospitalar e tratamento.

### **A bactéria (*Enterococcus spp*)**

Existem pelo menos 30 espécies de *Enterococcus spp*, porém o *E. faecalis* e o *E. faecium*, são as espécies mais comumente encontradas causando infecções em seres humanos.<sup>3,10,34</sup>

O *E. faecalis* constitui 85 a 90% dos *Enterococcus spp.*, identificados, sendo essa espécie a menos propensa ao desenvolvimento de resistência. Já o *E. faecium* é o menos prevalente, de 5 a 10%, porém apresenta maior susceptibilidade ao desenvolvimento de resistência.<sup>9</sup>

São patógenos hospitalares de difícil controle e apresentam sensibilidade a poucos antimicrobianos pois a constituição da parede celular dificulta a penetração e concentração de grande parte dos fármacos, motivo pelo qual essas drogas, na sua maioria, exercem atividade bacteriostática e não bactericida como deveriam.<sup>4</sup>

### **Mecanismos de resistência**

A resistência apresentada pelo *Enterococcus sp* pode ser classificada em intrínseca ou adquirida. A resistência intrínseca, geralmente presente no cromossomo da maioria das espécies de *Enterococcus sp*, tem como principal exemplo aquela apresentada aos aminoglicosídeos e beta-lactâmicos. Alguns estudos demonstram uma associação entre resistência à ampicilina e vancomicina, nos quais a resistência à ampicilina é precedente à vancomicina. Esta associação se deve a ligação genética entre a escassa produção de proteínas de ligação à penicilina de baixa afinidade (PBP 5) e ambos antimicrobianos, principalmente devido ao uso prévio de beta lactâmicos, assim como cefalosporinas, fatores predisponentes ao surgimento de VRE.<sup>10,14</sup>

As cepas de VRE são classificadas em seis fenótipos, sendo três deles de maior frequência: o fenótipo VanA, associado a um alto nível de resistência à vancomicina e à teicoplanina, VanB associado a vários níveis de resistência e o fenótipo VanC, associado a um baixo nível de resistência, não induzível, à vancomicina.<sup>10,34</sup>

Os fenótipos VanA e VanB são os mais relevantes clinicamente e geralmente associados com cepas de *E. faecium* e *E. faecalis*, enquanto que o fenótipo VanC confere uma característica intrínseca de baixo nível e intransferível, e tem sido observado principalmente em *E. gallinarum* e *E. casseliflavus* (Tabela 1).

A indução de resistência nos fenótipos VanA e VanB pode ocorrer pelos próprios glicopeptídeos (Vancomicina, Teicoplanina, Avorpacina e Ristocetina), como por antimicrobianos não glicopeptídeos como a Bacitracina e a Polimixina B. Os demais fenótipos do VRE ocorrem raramente.<sup>3,18</sup>

A expressão destes genes leva à síntese de precursores de peptidoglicanos (principal componente da membrana celular das bactérias gram positivas), com terminação em D-Ala-D-lactato (VanA e VanB) ou D-Ala-D-ser (VanC) ao invés do D-Ala-D-Ala, levando a uma menor afinidade do alvo pela molécula de Vancomicina e prejudicando a ação antimicrobiana da mesma.<sup>34</sup>

**Tabela 1:** Principais Fenótipos de resistência encontrados em VRE

Fenótipo	Gene	Expressão	Espécies
VanA	VanA	Induzível e transferível	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>
VanB	VanB	Induzível e transferível	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>
VanC1	VanC1	Constitutiva e não transferível	<i>E.gallinarum</i>
VanC2	VanC2	Constitutiva e não transferível	<i>E.casseliflavus</i>
VanC3	VanC3	Constitutiva e não transferível	<i>E. gallinarum</i>
VanD	VanD	Em estudo	<i>E. faecium</i>
VanE	VanE	Em estudo	<i>E. faecalis</i>

ANVISA, 2007.10

### Resistência a Vancomicina

A vancomicina é um antimicrobiano glicopeptídeo utilizado no tratamento de várias infecções bacterianas. É um peptídeo tricíclico glicosilado, ativo somente sobre gram positivos. Inibe a síntese da parede celular da bactéria, bloqueia a incorporação do peptidoglicano das subunidades N-ácido acetilmuramico e N-acetilglucosamina, ao se ligar a estas moléculas. A Vancomicina afeta o metabolismo de construção da parede celular das bactérias, ligando-se na porção terminal D-Ala-D-Ala, interferindo na transpeptidação. Assim com a parede celular deficiente, as bactérias não resistem às pressões osmóticas e morrem.<sup>20,34</sup>

A consolidação da vancomicina como antibiótico eficaz contra os microrganismos gram positivos multirresistentes trouxe uma fase de tranquilidade no combate as bactérias, causando assim um congelamento nos programas de descobrimento e desenvolvimento de novos fármacos antimicrobianos. No entanto, esta situação começou a se abalar com o aparecimento das primeiras cepas de *Enterococcus* resistente a Vancomicina, provavelmente pelo uso excessivo e indiscriminado da mesma.<sup>30,35</sup>

A resistência à Vancomicina ocorre através da modificação genética em bactérias, que como resultado sintetiza o depsipeptídeo D-Ala-D-Lac ao invés do dipeptídeo D-Ala-D-Ala. A afinidade da Vancomicina com a camada de peptidoglicano diminui drasticamente em função da modificação do aminoácido D-alanina por D-lactato introduzindo uma interação eletrostática no lugar da ligação de hidrogênio. São necessárias estratégias para superar a resistência bacteriana frente a vancomicina, a fim de impedir a biossíntese do peptidoglicano e bloquear a construção da parede celular.<sup>35</sup>

### **S. aureus resistente a Vancomicina (VRSA) por aquisição de genes do VRE**

O *Staphylococcus aureus* é uma bactéria esférica, do grupo dos cocos gram positivos, geralmente encontrado na pele e nas fossas nasais, sendo uma das causas mais comuns de infecções hospitalares, pneumonia, infecções de sítio cirúrgico e septicemia.<sup>17,33,34</sup>

Uma situação preocupante foi recentemente confirmada, onde os genes causadores de resistência a vancomicina presentes no VRE foram transmitidos para *S. aureus* do tipo MRSA (*S. aureus* resistente à metilicina), ocasionando o surgimento do VRSA *S. aureus* resistente a vancomicina.<sup>30</sup>

Antes do desenvolvimento dos antimicrobianos do grupo das oxazolidinonas, particularmente a Linezolida, a vancomicina era utilizada como o fármaco de escolha para o tratamento de infecções causadas pelo *S. aureus*, apresentando excelente performance frente às cepas de MRS, apesar de apresentar relativa toxicidade e somente haver sob a forma injetável. Nas últimas duas décadas tem sido publicado um grande número de estudos que apontam o aparecimento de resistência intermediária a vancomicina pelo *S. aureus* (VISA), apresentando pelo menos dois mecanismos de resistência diferentes.<sup>26,30</sup>

No Japão em 1997, foi encontrada a primeira cepa de *S. aureus* apresentando resistência intermediária a vancomicina, sendo este fenômeno quase que concomitantemente identificado em várias partes do mundo, como por exemplo nos Estados Unidos e na Europa. Acredita-se que essa resistência foi devido ao espessamento da parede celular, fenótipo ainda não correlacionado a mudanças genéticas, que impede que as moléculas de vancomicina atinjam seu alvo de ação.<sup>4,26</sup> A resistência do *S. aureus* aos antimicrobianos tem sido desenvolvida por mutações genéticas ou pela aquisição de genes de outras bactérias. Quando essa resistência ocorre por mutação, é gerada uma alteração no alvo da ação do antimicrobiano. Já na resistência por aquisição de genes, tanto pode alterar o alvo de ação como envolver a inativação ou destruição do fármaco. Alterações por mutações são raras e geralmente deletérias, tornando o microrganismo inviável, já a aquisição de genes, geralmente inseridos em elementos conhecidos como “gens saltadores” e especificamente denominados como plasmídeos, transposons, integrons e outros, são a estratégia natural de aquisição de resistência pelas bactérias.<sup>13,26</sup>

Apesar de o mecanismo de resistência intermediária do *S. aureus* à vancomicina não está ainda perfeitamente esclarecido, acredita-se que esteja relacionado com o gene Van, que determina a resistência desse fármaco no *Enterococcus sp.*<sup>20,26</sup>

### **Epidemiologia**

As infecções hospitalares são consideradas atualmente como problema de saúde pública, acometendo mais de 15% dos pacientes internados, agravando-se com a resistência bacteriana. O *Enterococcus* resistente a Vancomicina apresenta

implicações econômicas e sociais, onde se estima que o tratamento de uma infecção por VRE seja bem mais caro que uma infecção por um *Enterococcus* sensível, além do fato de estar associado ao grande aumento da mortalidade.<sup>1,25,32</sup>

O aumento de pacientes colonizados por VRE constitui um problema mundial. Um estudo envolvendo países da Europa, América Latina e América do Norte, num período de seis anos, encontrou crescimento no número de pacientes com *Enterococcus* resistente a Vancomicina, apresentando taxas bem mais altas na América do Norte, de 8,6% para 14,8% em seis anos. Na Europa o crescimento foi bem menos expansivo e no Brasil ainda não se tem uma ideia precisa da situação epidemiológica do VRE. Apesar do grande número de relatórios sobre a evolução da resistência antimicrobiana de enterococos em vários países, no Brasil os dados publicados são esporádicos.<sup>1,3,29</sup>

Os principais fatores de risco para a infecção por VRE são: O uso prolongado de antibióticos, maior tempo de internação, internação em CTI (superior a 7 dias), uso de alimentação enteral, imunossupressão, pacientes em hemodiálise e transplantados, além da idade, onde os pacientes idosos estão mais susceptíveis a infecção.<sup>11</sup>

De acordo com vários estudos, observa-se que a frequência das espécies isoladas pode variar com a população estudada, onde os dados obtidos mostram um aumento significativo na incidência de *E. faecium* resistente a vancomicina e à ampicilina. O tempo de internação hospitalar é considerado fator determinante para aquisição de microrganismos resistentes. Há uma predominância nas infecções por VRE, em pacientes do sexo masculino, provavelmente em virtude do maior número de vítimas de traumas, idosos, além de internação em unidade de terapia intensiva e em unidade de cuidados progressivos. Na maioria dos casos de VRE, o paciente apresenta pelo menos uma ferida aberta e em pacientes transplantados renais encontrou-se uma frequência de 50% de *E. faecium* e *E. faecalis*.<sup>1,3</sup>

### **Infecção X Colonização**

O ser humano ao nascer, inicia a colonização do seu intestino e a medida que vai crescendo e se desenvolvendo, sua composição vai alterando e se tornando um fator de proteção. Quando o paciente está colonizado, o VRE pode estar presente no trato gastrointestinal, mas neste momento a bactéria não está ocasionando uma infecção. A infecção ocorre quando a bactéria migra para outros órgãos ou locais sensíveis, tais como feridas cirúrgicas. Sendo assim, a colonização é uma fonte de difusão da bactéria.<sup>9</sup> Desta forma, colonizado é o paciente portador da bactéria, sem desenvolver a patologia infecciosa, e o infectado, aquele que está em um processo infeccioso pelo VRE.<sup>21,34</sup>

A ocorrência de um grande número de casos de infecção, pode caracterizar um surto. A infecção é confirmada quando há desenvolvimento de bactérias em amostras clínicas onde a mesma não deveria estar.<sup>10,31</sup>

### **Tratamento**

O tratamento de infecções causadas por *Enterococcus* resistentes a Vancomicina, tornou-se um grande desafio clínico e compromete o atendimento de pacientes críticos.<sup>5</sup> A vancomicina foi utilizada por décadas, nas infecções por bactérias gram-positivas, porém seu uso indiscriminado a tornou um fármaco pouco eficiente no tratamento desses microrganismos.<sup>36</sup> No Brasil, há ainda uma grande predominância de cepas de VRE da espécie *faecalis* sensíveis a ampicilina e aminoglicosídeos (Estreptomina), e que podem ser tratadas com esses antimicrobianos. Quando as infecções são causadas por *Enterococcus* spp.,

resistentes aos glicopeptídeos, penicilinas e aminoglicosídeos, as opções mais utilizadas, são Linezolida e Tigeciclina.<sup>12,13,28,34</sup>

As oxazolidinonas são drogas sintéticas desenvolvidas na década de 70 do século passado, porém só começaram a ser utilizadas na prática clínica na primeira década do presente século, são representadas pela Linezolida e Eperzolida. O mecanismo de ação dessas drogas é a inibição da síntese proteica, ligando-se à unidade 50S dos ribossomos, bloqueando a formação da cadeia peptídica. Atuam especificamente em gram positivos, tendo ação bactericida. A sua eficácia chega a 67% nos *Enterococcus*. O uso clínico da Linezolida já foi aprovado pelo FDA para as infecções de VRE, tais como endocardite e infecções cardiovasculares por ainda possuir menores efeitos colaterais, que os demais antimicrobianos.<sup>16,19,23</sup>

As estreptograminas, representadas pela Quinupristina que atua impedindo o alongamento da cadeia peptídica e pela Dalfopristina que também atua na síntese proteica, induzindo a formação de cadeias peptídicas incompletas. A atividade dessas drogas é eficaz em *E. faecium* e em outros gram positivos, mas não tem nenhuma ação sobre *E. faecalis*.<sup>11,30</sup> Esses fármacos são pouco utilizados na prática devido a suas interações metabólicas, efeitos adversos, necessidade para administração de acesso venoso central e problemas com a eficácia.<sup>8,24</sup>

Outros fármacos estão disponíveis com atividade *in vitro* contra VRE, Tigeciclina e Daptomicina. A Tigeciclina é bacteriostática contra *Enterococcus* e seu uso em bacteremias graves tem sido desencorajado devido à falta de uma atividade bactericida. Já a Daptomicina tem ação bactericida, mecanismo de ação exclusivo (liga-se à membrana celular bacteriana, com consequente morte celular), tendo espectro sobre as bactérias gram positivas. Foi aprovada para o tratamento de paciente adultos com infecções da pele, partes moles e bacteremia.<sup>6,8,18,27,28</sup>

As novas cefalosporinas, ceftaroline e ceftobiprole, têm atividade contra alguns *E. faecalis*, mas não tem atividade contra a maioria *E. faecium*.<sup>35</sup> Oritavancina é um novo fármaco, sintetizado por cientistas do laboratório Ely Lilly, a partir do glicopeptídeo cloroorienticina A. Contém o grupo p-clorofenil benzil ligado na porção carboidrato, e se encontra ainda em fase de desenvolvimento. É um análogo semi-sintético da vancomicina, e que possui três mecanismos de ação: 1) inibição da transglicosilação, 2) inibir a reação de transpeptidase resistente 3) destruição da membrana celular do VRE, o que leva a morte celular bacteriana, sendo assim bactericida. Possui elevada atividade bacteriana frente a cepas de MRSA e VRE, além de outras bactérias gram positivas. Múltiplos mecanismos de ação conferem atividade contra microrganismos sensíveis e resistentes a vancomicina, bem como sua rápida morte. Nas infecções por VRE, Oritavancina, demonstra efeitos na divisão celular, não observadas na vancomicina, sendo esta, uma indicação que esta nova droga seja capaz de tratar infecções mais graves, com seu poder bactericida. Há importante necessidade de uma terapia antimicrobiana confiável contra VRE, e Oritavancina pode se tornar uma opção para essas infecções.<sup>8,30,36</sup>

**Tabela 2:** Antibióticos para tratamento de infecções por VRE aprovados pelo FDA.

<b>Antimicrobiano</b>	<b>Indicações</b>
Dalfopristina/ Quinopristina	Bacteremia por <i>E. faecium</i> resistente a vancomicina
Daptomicina	Infecções de pele e partes moles por <i>Enterococcus spp.</i>
Linezolida	Bacteremia e infecções por <i>E. faecium</i> resistente a vancomicina
Tigeciclina	Infecções de pele e partes moles por <i>Enterococcus spp.</i>

Oliveira, CM, 2011. <sup>22</sup>

## **CONCLUSÃO**

Os estudos analisados, mostram que a infecção hospitalar por ERV é um grave problema da atualidade, e seu tratamento ainda precisa ser mais bem avaliado e discutido para que haja de fato um controle adequado e erradicação das bactérias multirresistentes.

Devemos considerar que o VRE, é uma bactéria gram positiva adaptada no que diz respeito a driblar a imunidade, a tolerância e a resistência. Sua alta capacidade de disseminação e de colonização tornam esse microrganismo um grande desafio para os profissionais da saúde, sendo os melhores meios de controle a educação continuada e a conscientização profissional.

A terapêutica atual merece mais estudos, a fim de tornar a escolha da medicação uma aliada ao tratamento instituído. Os avanços científicos e tecnológicos da atualidade, além da globalização ainda não são suficientes para tornar a escolha do medicamento um aliado e não um desafio.

## **REFERÊNCIAS**

- 1- BOUZA E, KESTLER M, BECA T, MARISCAL G, RODRÍGUEZ-CRÉIXEMS M, BERMEJO J, et al. The NOVA score: a proposal to reduce the need for transesophageal echocardiography in patients with enterococcal bacteremia. **Clin Infect Dis**. Feb 15. 60 (4):528-35. 2015.
- 2- CECI M, DELPECH G, SPARO M, MEZZINA V, SÁNCHEZ BRUNI S, BALDACCINI B. Clinical and microbiological features of bacteremia caused by *Enterococcus faecalis*. **J Infect Dev Ctries**. 2015 Nov 30. 9 (11):1195-203.
- 3- CONCEIÇÃO, N et al. Trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of enterococci in a brazilian tertiary hospital:a 4- year study. **Rev.Soc.Bras.Med.Trop**, 44(2), p 177-181, 2011.
- 4- TUON, FF; PENTEADO-FILHO, SR. Controle e tratamento de *Enterococcus* resistente a vancomicina (VRE). **Prática Hospitalar**, ano XI, N°62, p.75-80, 2009.

- 5- CARMONA, F et al. Vancomycin – resistant enterococcus outbreak in a pediatric intensive care unit: report of successful interventions for control and prevention. **Braz. J. Med. Biol. Res**, 45 (2), p 158-162, 2012.
- 6- OLIVEIRA, AC; BETTCHER, L. Aspectos epidemiológicos da ocorrência do *Enterococcus* resistente a vancomicina, **Rev.Esc.Enferm.USP**,44 (3),p 725-731, 2009.
- 7- VRANJAC, A. Nota técnica Enterococo resistente a vancomicina (ERV ou VRE), São Paulo, 2009. Disponível em <[ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc\\_tec/ih/NT07\\_IHENTERO.pdf](ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/ih/NT07_IHENTERO.pdf)> Acessado dia 30 Ago. 2020.
- 8- ANVISA. Informe técnico nº 05/07 – Surto de Enterococo resistente á Vancomicina em estabelecimentos de Assistência á saúde, Fevereiro 2008.
- 9- ANVISA. Resistência microbiana - Mecanismos e impacto clínico, 2007. Disponível em <[http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede\\_rm/cursos/rm\\_controle/ops\\_web/modulo3/mecanismos.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/ops_web/modulo3/mecanismos.htm)> Acesso em 06 set. 2020.
- 10- ERLANDERSON, KM et al. Impact of the more-potent antibiotics quinupristin-dalfopristin and linezolid on outcome measure of patients with vancomycin-resistant *Enterococcus* bacteremia, **C.I.D**, 46(1), p 30-36, 2008.
- 11- FERNÁNDEZ-HIDALGO N, ALMIRANTE B, GAVALDÀ J, GURGUI M, PEÑA C, DE ALARCÓN A, et al. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating enterococcus faecalis infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2013 May. 56(9):1261-8.
- 12- JONES, SB et al. Estudio de factores de riesgo para colonización por enterococo resistente a vancomicina em el hospital militar de Santiago, **Rev. Chil. Infect** ,26(4), p 374-375, 2009.
- 13- KOBAYASHI, CCBA et al. Resistência antimicrobiana associada em isolados clínicos de *Enterococcus* spp., **Rev.Soc.Bras.Med.Trop**, 44(3), p 344-348, 2011.
- 14- KUHNER, D; MARQUES, Á. O desafio do controle da resistência a antimicrobianos nos hospitais, **Prática Hospitalar**, ano V, N°28, 2003.
- 15- BATISTÃO, DWF et al. Risk factors for vancomycin-resistant enterococci colonization in critically ill patients, **Mem.Inst.Oswaldo Cruz**, 107(1), p 57-63 2012.
- 16- LUTZ, L; BARTH, AL. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolates to vancomicina t a university hospital in southern Brazil, **Braz.J.Microbiol**, 37(3), p 244-246, 2006.
- 17- MAVE, V et al. Vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: is daptomycin as effective as linezolid? **J.Antimicrob.Chemother**, 64(1), p 175-180, 2009.

- 18- MORAN GJ, FANG E, COREY GR, DAS AF, DE ANDA C, PROKOCIMER P. Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. **Lancet Infect Dis.** 2014 Jun 5.
- 19- NIEDERHAUSERN, S et al. Vancomycin-resistance transferability from VanA Enterococci to *Staphylococcus aureus*, **Current Microbiology**, 62(5), p 1363-1367, 2011.
- 20- ANDERSON AC, JONAS D, HUBER I, KARYGIANNI L, WÖLBER J, HELLWIG E, et al. Enterococcus faecalis from Food, Clinical Specimens, and Oral Sites: Prevalence of Virulence Factors in Association with Biofilm Formation. **Front Microbiol.** 2015. 6:1534.
- 21- OLIVEIRA, CM. Novas opções terapêuticas para infecções difíceis, CCIH-Santa casa-BH/São Lucas-2011, disponível em < [http://www.hc.UFMG.br/ccih/10\\_simposio](http://www.hc.UFMG.br/ccih/10_simposio) >Acessado em 26 ago 2020.
- 22- PROKOCIMER P, DE ANDA C, FANG E, MEHRA P, DAS A. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. **JAMA.** 2013 Feb 13. 309(6):559-69.
- 23- RAMASWAMY DP, AMODIO-GROTON M, SCHOLAND SJ. Use of daptomycin in the treatment of vancomycin-resistant enterococcal urinary tract infections: a short case series. **BMC Urol.** 2013 Jul 16. 13(1):33.
- 24- SAKKA V, TSIODRAS S, GALANI L, e al. Risk-factors and predictors of mortality in patients colonised with vancomycin-resistant enterococci. **Clin Microbiol Infect.** 2008 Jan. 14(1):14-21.
- 25- SANTOS, AL et al. *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar, **J.Bras.Patol.Med.Lab**, 43(6), p 413-423, 2007.
- 26- SCHMIDT-HIEBER M, BLAU IW, SCHWARTZ S, et al. Intensified strategies to control vancomycin-resistant enterococci in immunocompromised patients. **Int J Hematol.** 2007 Aug. 86(2):158-62.
- 27- SENNEVILLE E, CAILLON J, CALVET B, JEHL F. Towards a definition of daptomycin optimal dose: Lessons learned from experimental and clinical data. **Int J Antimicrob Agents.** 2016 Jan. 47 (1):12-9.
- 28- SERVAIS, A. et al. Rapid curbing of a vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* outbreak in a nephrology department, **C.J.A.S.N**, 4(10), P 1559-1564, 2009.
- 29- SILVEIRA, GP et al. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana, **Quim. Nova**, 29(4), p. 844-855, 2006.
- 30-SMITH JR, BARBER KE, RAUT A, ABOUTALEB M, SAKOULAS G, RYBAK MJ.  $\beta$ -Lactam combinations with daptomycin provide synergy against vancomycin-

resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. **J Antimicrob Chemother.** 2015. 70 (6):1738-43.

- 31- TALAVERA, G. et al. Colonización intestinal por enterococo resistente a la vancomicina en pacientes oncológicos con factores de riesgo, **Pediatr.(Asunción)**, 38(2), p 123-125, 2011.
- 32- THATI, V; SHIVANAVAR, TC.; GADDAD, MS. Vancomycin resistance among methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolates from intensive care units of tertiary care hospitals in Hyderabad, **Indian Journal of medical Research**, 134(5),p 704-708, 2011.
- 33- ANVISA. Gram-Positivos, 2008. Disponível em <  
[http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede\\_rm/cursos/boas\\_praticas/modulo4](http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/boas_praticas/modulo4) > Acesso em 26 set. 2020.
- 34- ARIAS, CA et al. Unmet Needs and prospects for Oritavancin in the Management of Vancomycin- resistant Enterococcal Infections, **C.I.D**, 54(3),p 233-238, 2012.
- 35- ZHANEL, GG.; SCHWEIZER, F; KARLOWSKY, JA. Oritavancin: Mecanismo of Action, **C.I.D**, 54(3),P 214-219,2012.