

As opções para tratar Gram-positivos: vantagens e desvantagens

Dra. Thaís Guimarães

Hospital do Servidor Público Estadual
Instituto Central – HC-FMUSP



Antimicrobianos - Gram positivos

- Glicopeptídeos:
 - Vancomicina
 - Teicoplanina
- Linezolida
- Tigeciclina
- Daptomicina

Vancomicina - Atividade antimicrobiana

- *S. aureus* e ECN (MS e MR)
- *S. pyogenes*
- Estreptococo grupo B
- *S. pneumoniae* (S) e (R) penicilina
- Estreptococos grupo viridans
- *S. agalactiae*
- *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*
- *Neisseria spp*
- *C. jeikeium* *C. diphtheriae*
- *Listeria monocytogenes*

- *C. difficile*, *C. perfringens* e outros clostrídios
- *B.anthraxis*
- *Actinomyces*
- Lactobacilli
- Diptheroides

Vancomicina - Indicações

- MRSA
- *Pneumococo R penicilina e ceftriaxona*
- *Enterococcus faecalis e faecium*
 - Alergia penicilina ou R
- *Streptococos grupo viridans*
 - Alergia a penicilina
- *Clostridium difficile*
 - Metronidazol
 - Vancomicina

Vancomicina - Limitantes do uso

- Nefrotoxocidade
- Impurezas
- PK/PD ???
- RESISTÊNCIA ?????



Point: Vancomycin Is Not Obsolete for the Treatment of Infection Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

John F. Mohr¹ and Barbara E. Murray^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases and Center for Emerging and Re-emerging Pathogens, and ²Department of Microbiology and Molecular Genetics, University of Texas Health Science Center at Houston



Counterpoint: Vancomycin and *Staphylococcus aureus*—An Antibiotic Enters Obsolescence

Stan Deresinski

Division of Infectious Disease and Geographic Medicine, Department of Medicine, Stanford University, Stanford, and Division of Infectious Disease, Santa Clara Valley Medical Center, San Jose, California

Vancomicina não é obsoleta: Vantagens

- Ela é a referência para tratamento do MRSA há décadas
- Comparador “padrão ouro” em estudos clínicos
- Resistência é incomum
- Desfechos clínicos semelhantes aos das novas drogas

Vancomicina é obsoleta: Desvantagens

- Menor resposta clínica que os beta lactâmicos
- Toxicidade
- Via parenteral exclusiva
- Necessidade de monitorização
- “Baixa eficácia”
 - Resposta quando a MIC é elevada (MIC creep)
 - Baixa concentração tecidual
 - Farmacodinâmica

Falha terapêutica com MICs altos

Intensive Care Med (2011) 37:639–647
DOI 10.1007/s00134-011-2130-7

ORIGINAL

Eun Young Choi
Jin Won Huh
Chae-Man Lim
Younsuck Koh
Sung-Han Kim
Sang-Ho Choi
Yang Soo Kim
Mi-Na Kim
Sang-Bum Hong

Relationship between the MIC of vancomycin and clinical outcome in patients with MRSA nosocomial pneumonia

Influence of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration on the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Alex Soriano,¹ Francesc Marco,² José A. Martínez,¹ Elena Pisos,¹ Manel Almela,² Veselka P. Dimova,² Dolores Alamo,² Mar Ortega,¹ Josefina Lopez,¹ and Josep Mensa¹

Departments of ¹Infectious Diseases and ²Microbiology, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain

Situações onde a vancomicina parece ser desvantajosa

Situações bem definidas

- Infecções causadas pelo MSSA
- Insuficiência renal: qual o esquema posológico ideal?
- MIC >1 µg/mL
- Toxicidade/contra-indicação/falha
- Desospitalização

Situações possíveis

- Pneumonia
- Endocardite
- Meningite
- Infecções graves e/ou bacteremias

Teicoplanina

Histórico:

- Teichomycina A
- Produto de fermentação do *Actinoplanes teichomyceticus*
- Amplo uso – Europa
- **Não aprovado nos EUA (FDA)**
- + Lipofílico vancomicina: excelente penetração tecidos e intracelular.

Teicoplanina - Espectro de ação

- Cocos Gram positivos:
 - Estafilococos S e R à Oxacilina
 - Estreptococos: grupo B, *S. pyogenes*, grupo viridans
 - *S.pneumoniae* (S) e (R) penicilina
 - *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*
- *C. difficile*, *C. perfringens* e outros clostrídios
- *B. anthracis*
- *Actinomyces*
- Lactobacilli
- Diphteroides

- Não atua contra patógenos Gram negativos

Teicoplanina - Indicações de Bula

- Mesmas indicações Vancomicina (exceto SNC)
 - Endocardite
 - Septicemia
 - Infecções osteoarticulares
 - Infecções do trato respiratório inferior
 - Infecções de pele e tecidos moles
 - Infecções urinárias
 - Peritonite
 - Tratamento de diarreia associada ao uso de antibiótico, incluindo colite pseudomembranosa causada por *C. difficile*

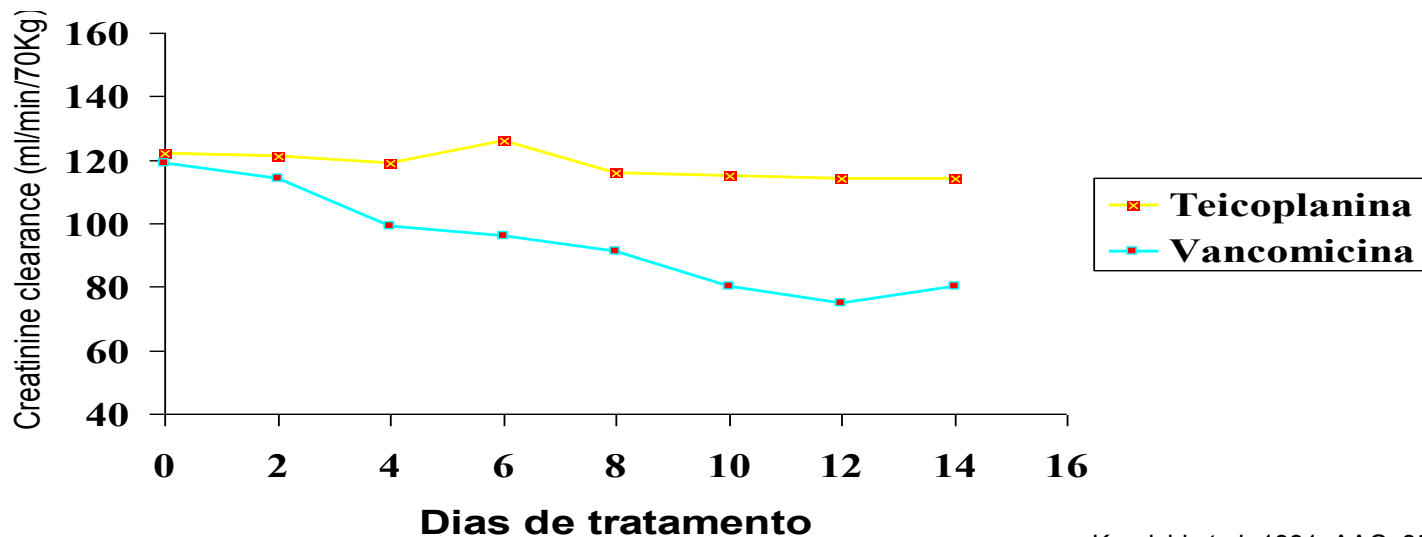
Teicoplanina

Vantagens

- Menor toxicidade (nefrotoxicidade)
- Sem necessidade de monitorização sérica
- Administração IV/IM

Desvantagens

- Custos
- Não possui penetração em SNC



Linezolida

- ATB sintético
- Inibe síntese proteica bacteriana através mecanismo único
- Atuam no início da tradução do RNAt
- Não se espera resistência cruzada

- Absorção VO
- Biodisponibilidade 100 %
- Excreção renal
- Efeitos adversos
- Dose: 600 mg VO ou EV 12/12 hs
- Correção insuficiência renal grave

Linezolida

- **Espectro de ação:**

- Cocos Gram (+)
- Estafilococos S e R à Oxacilina
- Estreptococos incluindo *S. pneumoniae*
- Enterococos S e R à Vancomicina

- Não atua Gram (-)

- **Indicações:**

- PAC e PAV
- Infecção de pele e tecidos moles
- Infecções por ERV (*E. faecium*)
- Endocardite e osteomielite (?)

PENETRAÇÃO TISSULAR DA LINEZOLIDA

Dados limitados derivados dos estudos clínicos:

- LCR (sem meninges inflamadas) → 70% Níveis Plasmáticos
- Saliva → 125 % Níveis Plasmáticos
- Epitélio pleural → 15% Níveis Plasmáticos
- Células pulmonares → 450 % Níveis Plasmáticos
- Urina → 30% da droga administrada

Sem informações sobre penetração no osso, bile, tecido cerebral, fluido pleural e peritoneal.

Linezolida

Vantagens

- Não há resistência cruzada com outros antimicrobianos que inibem síntese proteica
- Boa atividade contra Gram-positivos multirresistentes
- Administração IV/VO
- Penetração células pulmonares = 400 % níveis plasmáticos
- Boa penetração em SNC

Desvantagens

- Leucopenia/plaquetopenia = tratamentos prolongados
- Síndrome serotoninérgica
- Bacteriostática
- Custo

Tigeciclina

- Classe: glicilciclinas
- Derivados semi-sintéticos de ATB tetraciclínicos
- Inibição da tradução proteica
- Sub-unidade 30S
- Bacteriostática
- SEM necessidade de ajuste de dose em insuficiência renal ou hepática

Tigeciclina - Espectro de Ação

Cocos Gram +:

- *S. aureus* (MRSA)
- *E. faecium* (VRE)
- *E. faecalis* (VRE)
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus pyogenes*

Anaeróbios:

- *B. fragilis*
- *Prevotella spp.*
- *Peptostreptococcus spp.*
- *C. perfringens*

Bacilos Gram -:

- *E. coli*
- *K. pneumoniae*
- *K. oxytoca*
- *Citrobacter freundii*
- *Enterobacter cloacae*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter baumannii*

- **NÃO tem ação contra *P. aeruginosa***

Tigeciclina - Indicações de Bula

- Infecções complicadas de pele e partes moles
- Infecções complicadas intra-abdominais

- NÃO aprovada para tratamento de infecções de corrente sanguínea ou pneumonia

Tigeciclina

Drug Safety and Availability

[Drug Alerts and Statements](#)

[Importing Prescription Drugs](#)

[Medication Guides](#)

[Safe Use Initiative](#)

[Drug Safety Communications](#)

[Drug Shortages](#)

[Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers](#)

[Information by Drug Class](#)

[Medication Errors](#)

[FDA Drug Safety Newsletter](#)

[Drug Safety Podcasts](#)

FDA Drug Safety Communication: Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections

Safety Announcement

Additional Information for Healthcare Professionals

Data Summary

Safety Announcement

[09-01-2010] The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is reminding healthcare professionals of an increased mortality risk associated with the use of the intravenous antibacterial Tygacil (tigecycline) compared to that of other drugs used to treat a variety of serious infections. The increased risk was determined using a pooled analysis of clinical trials. The cause of the excess death in these trials is often uncertain, but it is likely that most deaths in patients with these severe infections were related to progression of the infection.

The increased risk was seen most clearly in patients treated for hospital-acquired pneumonia, especially ventilator-associated pneumonia, but was also seen in patients with complicated skin and skin structure infections, complicated intra-abdominal infections and diabetic foot infections. Tygacil is not approved for the treatment of hospital-acquired pneumonia (including ventilator-associated pneumonia) or diabetic foot infection. Tygacil is approved by FDA for the treatment of complicated skin and skin structure infections, complicated intra-abdominal infections, and community acquired pneumonia.

FDA has updated the Warnings and Precautions and Adverse Reactions sections of the Tygacil drug label to include information regarding increased mortality risk of Tygacil. Healthcare professionals have also been informed of this increased risk via a Dear Health Care Professional letter.

See the [Data Summary Section](#) for details.

Additional Information for Healthcare Professionals

Tigeciclina

Vantagens

- Monoterapia para o tratamento de infecções polimicrobianas

Desvantagens

- Bacteriostática
- Efeitos adversos: náuseas e vômitos
- Contra-indicada em gestantes e crianças
- Sem ação anti-*Pseudomonas*
- Warning !!! Bacteremias e PAVs



Daptomicina

- Daptomicina
 - FDA: aprovada para infecção de pele e partes moles e bacteremia *S. aureus/endocardite*
 - *E. faecalis* vanco sensível
 - Dados insuficientes quanto a eficácia em *E. faecalis* vanco R.
 - CIM para *E. faecium* > *E. faecalis*
 - NÃO está indicada para o tratamento de pneumonia

Daptomicina - Espectro de ação

- Cocos Gram positivos:
 - *S. aureus* incluindo MSSA, MRSA, VRSA
 - CoNS
 - *Enterococcus* spp
 - Estreptococos : β -hemolíticos, Estreptococos do grupo viridans, *S. pneumoniae* (S e R a penicilina)
 - *Corynebacterium* spp.
 - *Listeria* spp.
 - *Clostridium difficile* e *Clostridium perfringens*
 - *Peptostreptococcus* spp. e *Propionibacterium* spp.
- Não atua contra patógenos Gram negativos

Daptomicina

Vantagens

- Rapidamente bactericida
- Administração IV uma vez ao dia
- Melhores resultados clínicos nos casos de bacteremia por *S.aureus* com MIC > 1 µg/mL.

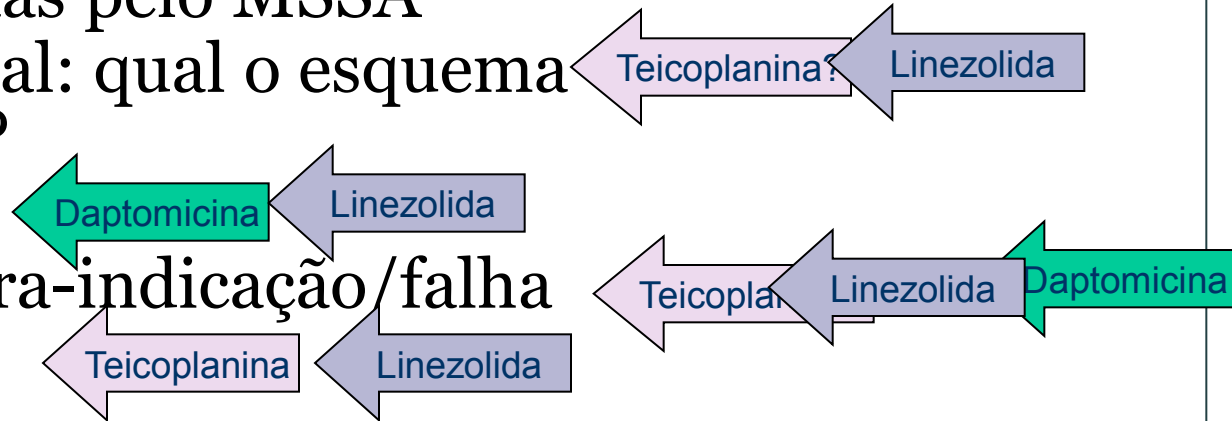
Desvantagens

- Administração somente IV
- Elevação de CPK
- Inativada pelo surfactante pulmonar = NÃO indicada em pneumonias

Situações onde a vancomicina parece ser desvantajosa

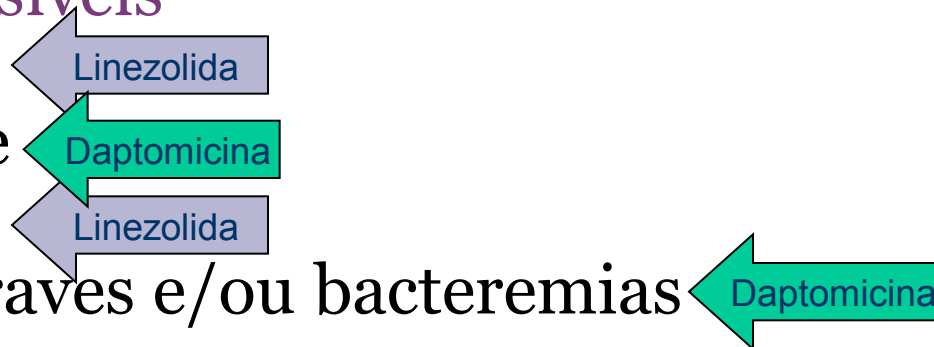
Situações bem definidas

- Infecções causadas pelo MSSA
- Insuficiência renal: qual o esquema posológico ideal?
- MIC >1 µg/mL
- Toxicidade/contra-indicação/falha
- Desospitalização



Situações possíveis

- Pneumonia
- Endocardite
- Meningite
- Infecções graves e/ou bacteremias



Obrigada !!!



tguimaraes@terra.com.br