

## “ NOVOS” ANTIMICROBIANOS

Cláudia Murta de Oliveira

Especialista em Clínica Médica e Infectologia  
Médica da CCIH- Santa Casa de Misericórdia  
de Belo Horizonte

## Era da antibioticoterapia



## Beta-lactâmicos associados a Inibidor de beta-lactamase

- Boa opção para evitar uso de cefalosporinas
- Ampicilina/sulbactam
- Amoxicilina/clavulanato
- Ticarcilina/clavulanato
- Piperacilina/tazobactam

## Penicilinas de espectro ampliado

- TICARCILINA
  - Melhor cobertura de BGN nosocomial - *Pseudomonas* e *Serratia*
  - Associação com ácido clavulânico
- Risco de disfunção plaquetária e sangramentos em pós-op e insuf. renal

## Penicilinas de espectro ampliado

- PIPERACILINA
  - Associação com tazobactam
  - Espectro melhor para *Pseudomonas* e *Klebsiella*
  - Menor risco de sangramentos
  - Alto custo

## Cefalosporinas de 4ª Geração

- Ligação irreversível às proteínas fixadoras de penicilinas (PBPs)
- Vantagem:
  - estabilidade aumentada contra hidrólise pelas beta-lactamases mediada por plasmídios e cromossomas
  - sinergismo com aminoglicosídeos, quinolonas, vancomicina, metronidazol, inibidores de beta-lactamases
- Espectro:
  - Melhor contra bacilos Gram-negativos aeróbios
- Indicações:
  - Infecções graves (septicemias, aparelho respiratório, trato urinário, etc.)
  - Neutropenia febril

## GLICOPEPTÍDEOS

## VANCOMICINA

### I- INTRODUÇÃO

- *Streptococcus orientalis*
- Introduzido na prática clínica em 1958
  - Impurezas, popularidade das penicilinas e cefalosporinas => ATB 2ª linha
- Atualmente, de grande importância
  - Estafilococos resistentes à oxacilina
  - Tratamento de colite grave por *C. difficile*

### II- ESTRUTURA QUÍMICA E MECANISMO DE AÇÃO

- Glicopeptídeo tricíclico
- Inibição da síntese parede celular bacteriana
- Rápida ação bactericida
- Não compete com os sítios de ligação das penicilinas

### III- MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

- Enzima => modificação do precursor da parede celular
- Fenótipos Van A, B, C
- Aumento das cepas de enterococos resistentes
  - *E. faecium*
  - Pacientes debilitados, hospitalização prolongada, uso de múltiplos ATB's
  - Pode ser transmitida para outras bactérias
  - Controle

### V- FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

- Pouco absorvida VO
- Não é administrada IM
- Meia-vida 6h ; 90% excreção renal
- 55% liga-se a proteínas plasmáticas
- Ampla distribuição; risco de acúmulo na IR
- HD e DP : pequena remoção
- Classe B do FDA

## VI- EFEITOS COLATERAIS

- Ototoxicidade
  - Frequente, reversível, relacionada a níveis séricos elevados
- Nefrotoxicidade
  - Ajustar dose; monitorizar nível sérico em paciente de maior risco
- Hipersensibilidade

## VANCOMICINA- ESPECTRO DE AÇÃO

- Bactérias Gram-positivas, aeróbias
- Bactericida
- *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. viridans*, *E. faecalis*, *E. faecium*  
*L. monocytogenes*, *Corinebacterium jeikeum*
- Não possui atividade contra Gram- negativos
- Papel dos enterococos

## VANCOMICINA- USO CLÍNICO

- INDICADO OU ACEITÁVEL
  - Infecções graves por Gram + resistentes a penicilinas semi-sintéticas
  - Infecção por Gram+ em paciente com anafilaxia aos beta-lactâmicos
  - Colite grave associada a ATB, sem resposta a metronidazol
  - Profilaxia : casos restritos
  - Enterocolite estafilocócica

## VANCOMICINA- USO CLÍNICO

- INDICAÇÕES NÃO RECOMENDADAS
  - Profilaxia de rotina
  - Tratamento empírico de neutropenia febril
  - Quadros compatíveis com contaminação de coleta de hemocultura
  - Profilaxia de colonização de CVC
  - Descontaminação seletiva do TGI
  - Erradicação de colonização por MARSA

## VANCOMICINA- USO CLÍNICO

- INDICAÇÕES NÃO RECOMENDADAS
  - Tratamento inicial de colite pseudomembranosa
  - Profilaxia de RN baixo peso
  - Profilaxia de CAPD
  - Tratamento de germe sensível a beta-lactâmico
  - Aplicação tópica
  - Uso empírico

## VANCOMICINA- DOSAGEM

- ORAL
  - Muito caro; usar preparação EV
  - Enterocolite 500mg QID
  - Colite pseudomembranosa 125mg QID
  - Criança 40mg/kg/dia
- INTRAVENOSA
  - 500MG qid ou 1g BID
  - Intra-peritoneal 30mg/kg /2l de solução

# TEICOPLANIN

## I- INTRODUÇÃO

- Glicopeptídeo
- *Actinoplanes teichomyetius*
- Largamente usado na Europa
- EUA : investigações clínicas suspensas
  - Não aprovado pelo FDA

## II- ESTRUTURA QUÍMICA E MECANISMO DE AÇÃO

- Estrutura semelhante à vancomicina
- Inibe síntese da parede celular
- Bactericida
- Ativo contra Gram-positivos

## TEICOPLANINA- ESPECTRO DE AÇÃO

- Semelhante ao da vancomicina
- Mais ativa contra enterococo que vancomicina e ampicilina
  - Necessário associação com aminoglicosídeo para efeito bactericida

## TEICOPLANINA- USO CLÍNICO

- Eficácia comparável à vancomicina
- Bacteremia e endocardite por *S. aureus* : menos eficaz que penicilinas semi-sintéticas
- Sinergismo com aminoglicosídeos para tratamento de *S. aureus*
- Tratamento dose única diária de osteomielite

## III- RESISTÊNCIA BACTERIANA

- Resistência intrínseca à vancomicina => resistência ao teicoplanin
- Pode emergir em vigência do tratamento
- Van A : alteração do alvo na parede celular
- Van B : geralmente sensíveis
- Van C : sensíveis

## V- FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

- Meia-vida prolongada
  - Dose única diária
- 90-95 % ligada a proteínas plasmáticas
- Excreção renal
- Não tem boa penetração no SNC

## VI- EFEITOS COLATERAIS

- Rash cutâneo
- Hipersensibilidade
- Febre
- Neutropenia
- Ototoxicidade rara

## ESTREPTOGRAMINAS

## ESTREPTOGRAMINAS

- Classe relacionada aos macrolídeos e lincosamidas
- Pristinamicina e Virginamicina
- Quinupristina/Dalfopristina
  - (Derivados metassulfonados da Pristinamicina IA e IIB)

## Resistência de *E. faecium* a Q/D no Brasil

- 23 isolados no Brasil e 1 na Argentina, apesar de nunca ter sido usado
- VRE eram Van-A - 12 com mesmo padrão na eletroforese em gel ( cepa epidêmica)
- Apenas o isolado argentino hidrolisava Q/D
- Alterações no sítio ligação ou efluxo da droga
- Papel da virginamicina como aditivo alimentar

## Atividade Antimicrobiana

- Susceptibilidade - MIC90 £ 2mg/L (mcg/ml)
- *Enterococcus faecium* - S e R vancomicina
- *Staphylococcus aureus* - S e R a vancomicina
- *Estafilococos* coagulase negativos
- *Streptococcus pneumoniae* - inclusive R Pen
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus viridans*
- *Enterococcus faecalis* => resistente

## Efeitos Colaterais

- Flebites
- Elevação das PFH
- Náuseas, vômitos, diarreia
- Artralgia/mialgia
- Rash cutâneo

## Uso Clínico

- Tratamento primário de infecções sérias causadas por cocos Gram + resistentes a múltiplas drogas (VISA/VRE)
- Infecções graves por MARSa em pacientes intolerantes a glicopeptídeos

## Linezolida (Zyvox<sup>R</sup>)

- Oxazolidinona (nova classe estrutural)
- Inibição fase inicial da síntese proteica bacteriana
- Uso EV / VO (biodisponibilidade próxima 100%)
- Sem interação citocromo P450
- Eliminação predominante renal (85%, sendo 30-40% forma ativa)
- Atividade "in vitro": *S. aureus* e coag. neg. (MRSA / MRSCoN), *Enterococcus* spp, *S. pneumoniae* (PRSP)
- Toxicidade potencial p/ M. óssea (plaquetopenia) reversível
- Dose: 10 mg/Kg (até 600 mg), a cada 12 hs

## CARBAPENÊMICOS

## CARBAPENÊMICOS

- Amplo espectro
  - BGN, anaeróbios, CGP
- Grande risco de seleção de flora
- Reservar para tratamento de bactérias resistentes às outras classes
- Imipenem, meropenem
- Ertapenem: sem ação *Pseudomonas*

## IMIPENEM

- Largo espectro; aeróbios, anaeróbios
- Derivado da tienamicina
  - *Streptomyces cattleya*
- Altera síntese parede celular => bactericida
- Resistente a hidrólise maioria beta-lactamases

## IMIPENEM

- Não é absorvido por via oral
- Baixa concentração urinária
  - =>associação com cilastatina
- Meia-vida uma hora
- Reduzir dose IRC

## IMIPENEM

- Efeitos colaterais:
  - Náusea, vômito 5-20%
  - Convulsão 1,5%
  - Hipersensibilidade 3%
  - Flebite 5%
  - Eosinofilia
  - Risco de superinfecção
- Indicações : infecções nosocomiais

## MEROPENEM

- Derivado do imipenem
- Não é inativado por deidropeptidases
- Espectro semelhante ao imipenem
- Penetra no SNC
- Não está associado à ocorrência convulsão

## AZTREONAM

- Mecanismo de ação
  - Atravessa membrana externa BGN
  - Ligação às PBP's (PBP3)
  - Estruturas filamentosas não viáveis
- Resistente a hidrólise beta-lactamases plasmidial e classe B
- Inativado maioria beta-lact Classe C
  - Também inativam cefalosporinas 3ª G

## AZTREONAM

- Atividade antibacteriana
  - Maioria das *Enterobacteriaceae*
  - Algumas *Pseudomonas*, *E.coliaceae* e *C. freundii* são resistentes
  - Maioria *Acinetobacter*, *B. cepacia* e *S. maltophilia* resistentes
- Resistência: falha em penetrar parede ou destruição por beta-lactamases

## AZTREONAM

- Farmacocinética
  - Não é absorvido por via oral
  - IM: pico sérico em 1 hora, nível semelhante à IV
  - Ampla distribuição
  - Penetra SNC
  - Excreção: filtração glomerular e secreção tubular
  - Meia vida 2 horas

## AZTREONAM

- Efeitos Colaterais
  - Bem tolerado
  - Rash
  - Sem reação cruzada com outros beta-lactâmicos
- Dose
  - Adultos 1-2 g a cada 6-8 horas
  - Crianças 30mg/kg a cada 6-8 horas
  - Custo:R\$ 130,96 o grama

## AZTREONAM

- Indicações de Uso
  - Adultos e crianças
  - Germes resistentes a outros ATB 's
  - PNEU, ITU, sepse, intra-abdominais, pele, ginecológicas
  - Não usar para terapia empírica
  - Associações: clindamicina, metronidazol, penicilinas, vancomicina

## POLIMIXINAS

- Descobertas 1947, início uso IV 1962
- Desuso 1980 (nefrotoxicidade)
- Tópico e oral
- Reinício uso devido a cepas MR
- Polipeptídeos derivados de *Bacillus polymyxa* e *B. collistinus*

## POLIMIXINAS

- Mecanismo de Ação
  - Penetram na célula, interagem com fosfolípides da membrana e rapidamente as rompem
  - Bactericidas
  - Efeito pós-antibiótico
  - Animais: bloqueio de endotoxinas
  - Resistência: redução permeabilidade da membrana

## POLIMIXINAS

- Atividade antimicrobiana
  - BGN
    - Proteus, Providencia, Burkholderia, Serratia
  - Maioria dos CGP e anaeróbios são resistentes
  - Atividade mantida para MDR
    - Pseudomonas e Acinetobacter
  - Resistência cruzada entre as polimixinas

## POLIMIXINAS

- Farmacocinética
  - Sem absorção oral
  - Pico sérico 1-8 microgramas/mL
  - Excreção por filtração glomerular
  - Meia vida Poli B 4,5 a 6h e colistina 3 horas
  - Baixos níveis SNC, trato biliar, pleural, sinovial
  - Pequena eliminação por diálise

## POLIMIXINAS

- Toxicidade
  - Hipersensibilidade rara
  - Nefrotoxicidade dose-associada
    - Reversível com a suspensão da droga
  - Neurotoxicidade
    - Overdose, uso de curare
    - Fraqueza muscular, apnéia
    - Parestesia, neuropatia periférica

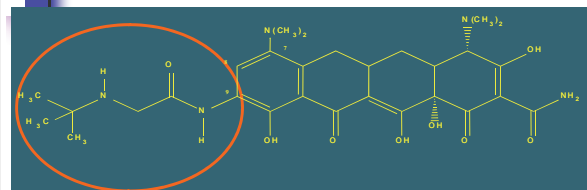
## POLIMIXINAS

- Uso Clínico
  - Polimixina B : evitar uso IM (dor)
    - Frasco 50 mg = 500000 U
    - IV: 2,5 a 3 mg/kg/dia, contínuo ou a cada 4-6 horas; SGI
    - Intratecal 5-10 mg/kg/dia 3 dias e a seguir dias alternados
  - Colistina: 2,5 a 5mg/kg/dia IM ou IV, divididos 2-4 administrações. Máximo 300mg/dia
  - Inalatório

## POLIMIXINAS

- Uso Clínico
  - Reservar para BGN MDR
  - Sem opção de droga menos tóxica e menos cara
  - Pneumonia hospitalar; sepses
  - Custo: R\$ 110,70 frasco de 500.000 U

## Tigeciclina



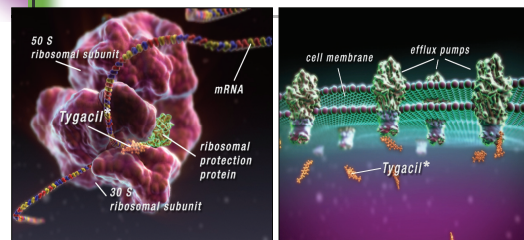
- ✓ **Modificação da estrutura química da minociclina**
  - **Ampla espectro da atividade *in vitro***
  - **Estabilidade contra os principais mecanismos de resistência à tetraciclina: efluxo e alteração ribossomal.**

Zhanet GG, et al. *Drugs*. 2004;64:63-88.  
Babu E, et al. *Jpn J Pharmacol*. 2002;88:69-76.

## Mecanismos de resistência que não afetam a tigeciclina

- ✓ **Alteração ribossomal (tetraciclina e macrolídeos)**
- ✓ **Bombas de efluxo de tetraciclina**
- ✓ **Alterações PBP (beta-lactâmicos)**
- ✓ **Beta-lactamases (incluindo ESBL)**
- ✓ **Mutações em topoisomerases (fluoroquinolonas)**

## Mecanismos de Resistência à Tetraciclina



Proteção Ribossômica

Bombas de Efluxo

\*trademark.  
Data on file, Wyeth Pharmaceuticals.

## Tigeciclina – Atividade *in vitro* em patógenos comuns

### Bactéria Gram-positiva

- *S. aureus*<sup>a,b</sup>
- *E. faecium*<sup>b</sup>
- *E. faecalis*<sup>b</sup>
- *Streptococcus agalactiae*<sup>b</sup>
- *Streptococcus anginosus* group<sup>b</sup>
- *Streptococcus pyogenes*<sup>b</sup>

### Anaeróbios

- ◆ *B. fragilis* group<sup>a</sup>
- ◆ *Prevotella* spp.
- ◆ *Peptostreptococcus* spp.
- ◆ *C. parfringens*<sup>a</sup>

Clinical efficacy has been demonstrated for susceptible strains in cIAI<sup>a</sup> and cSSSI<sup>b</sup>.  
The clinical significance of *in vitro* activity is unknown.

### Bactéria Gram-negativa

- *E. coli*<sup>b</sup>
- *K. pneumoniae*<sup>a</sup>
- *K. oxytoca*<sup>a</sup>
- *Citrobacter freundii*<sup>b</sup>
- *Enterobacter cloacae*<sup>a,b</sup>
- *Enterobacter aerogenes*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

## Tigeciclina – Atividade *in vitro* em outros patógenos

### Bactérias Resistentes

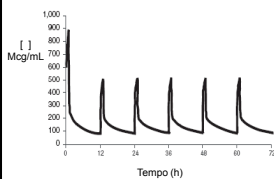
- *S. aureus* resistentes à metilina (MRSA)
- *Enterococcus*<sup>a</sup> resistentes à vancomicina (VRE)
  - *E. faecium*
  - *E. faecalis*
- *Acinetobacter baumannii*

**Tigeciclina não é afetada por ESBLs produzidas por bactérias gram-negativas**

Clinical efficacy has been demonstrated for susceptible strains in cIAI<sup>a</sup> and cSSSI<sup>b</sup>.  
The clinical significance of *in vitro* activity is unknown.

## Tigeciclina – Farmacocinética Doses múltiplas de 50 mg 12/12h

### Concentrações séricas estáveis



- ✓ Meia-vida = 38 h
- ✓  $C_{max} = 0.62 + 0,09\mu\text{g/mL}$
- ✓ Ligação proteica = 69 a 87%
- ✓ Volume de distribuição = 8,6 L/Kg
- ✓ Sexo, idade, insuf. renal, hemodiálise, insuf. hepática moderada – não alteram os parâmetros

Administração de 12/12h

Meagher AK et al. Clin Infect Dis 2005; 41 (Suppl 5): S333-40  
Muralidharan G et al. AAC 2005;49: 1656-9  
A significância clínica de parâmetros farmacocinéticos é desconhecida.  
Dados do arquivo, Wyeth Pharmaceuticals.

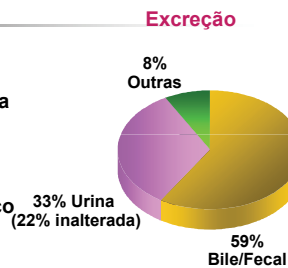
## Tigeciclina - Farmacodinâmica

- ✓ Tempo – dependente
- ✓ Efeito pós-antibiótico (PAE) prolongado
- ✓ Parâmetro PK/PD de eficácia *in vivo* AUC<sub>24</sub>:MIC
  - ✓ AUC:MIC = 12,5 em infec. compl. pele e TCS
  - ✓ AUC:MIC = 7 em infecções intra-abdominais
  - ✓ AUC:MIC = 5 a 10 - para Gram-neg e Enterob.

Van Ogtrop ML et al. AAC 2000;44:943-9  
Meagher A et al. Clin Microbiol Infect 2005;11 (suppl 2) Abstract P1184  
Passarel JA et al. Program and abstracts 45th ICAAC 2005. Abstract A-1155.

## Tigeciclina - metabolismo e excreção

- ✓ Eliminada primariamente por via biliar/fecal de forma inalterada
- ✓ Não afeta a atividade do sistema enzimático citocromo P450
- ✓ Baixo potencial de interação com outras drogas



A significância clínica de parâmetros farmacocinéticos é desconhecida.  
Dados do arquivo, Wyeth Pharmaceuticals.

## Tigeciclina - Indicação

### cSSSI

Infecções Complicadas da Pele e Tecidos Moles (cSSSIs) de adultos causadas por cepas susceptíveis de:

- *E. coli*
- *E. faecalis*<sup>a</sup>
- *S. aureus* (including MRSA)
- *S. agalactiae*
- *S. anginosus* group
- *S. pyogenes*
- *B. fragilis*

### cIAI

Infecções Intra-Abdominal Complicadas (cIAIs) de adultos causadas por cepas susceptíveis de:

- *C. freundii*
- *E. cloacae*
- *E. coli*
- *K. oxytoca*
- *K. pneumoniae*
- *E. faecalis*<sup>a</sup>
- *S. aureus*<sup>b</sup>
- *S. anginosus* group
- *Bacteroides* group
- *C. perfringens*
- *P. micros*

<sup>a</sup> Vancomycin-susceptible isolates only.  
<sup>b</sup> Methicillin-susceptible isolates only.

## Tigeciclina - Posologia

- ✓ **Dose padrão**
  - Ataque 100 mg IV seguida de 50mg IV a cada 12h
- ✓ **Insuficiência renal**
  - Nenhum ajuste necessário na dosagem
  - Não dialisável
- ✓ **Insuficiência hepática**
  - insuficiência hepática leve a moderada: dose usual
  - insuficiência hepática grave (Child-Pugh C):
    - Ataque 100 mg IV, seguida de 25 mg IV a cada 12 h
    - Monitorar resposta ao tratamento

## Informações de segurança importantes

- ✓ **Cuidados relativos à semelhança estrutural com a classe das tetraciclinas:**
  - Administrar com cautela em pacientes com hipersensibilidade conhecida às tetraciclinas
  - Efeitos colaterais da classe da tetraciclina podem ocorrer com tigeciclina: fotossensibilidade, pseudotumor cerebral, pancreatite, hepatite, síndrome LE-like, diminuição da audição, vertigem e ação anti-anabólica (aumento de BUN, azotemia, acidose e hipofosfatemia)

## Informações de segurança importantes

- ✓ **Cuidados relativos à semelhança estrutural com a classe das tetraciclinas**
  - Descoloração permanente dos dentes se usados na fase de desenvolvimento da dentição
  - Danos fetais ao ser administrado em gestantes
- ✓ **A segurança e eficácia de Tigeciclina em pacientes com menos de 18 anos e lactantes não foi estabelecida**
- ✓ **Warfarina:** monitorar provas coagulação

## Antibióticos “no forno” ...

- Ceftobiprol
- Doripenem
- Dalbavancina

## Custo de tratamento

Antimicrobiano	Dose usual	Custo diário (Brasíndice)
Tigeciclina	50 mg 12/12h	369,42
Vancomicina	1 g 12/12h	110,76
Meropenem	500 mg 8/8h	401,07
Aztreonam	1 g 8/8 h	390,00
Linezolida	600 mg 12/12h	498,92
Teicoplanina	400 mg/dia	508,58
Cefepime	2 g 12/12 h	217,52
Ampicilina-sulbactam	3 g 6/6 h	195,00
Ceftriaxone	2 g /dia	83,10
Piperaciclina-tazobactam	4,5 g 8/8 h	337,74
Ticarcilina-clavulanato	3,1 g 6/6 h	197,32

- “As lições retiradas do tempo de guerra devem ser transferidas aos médicos civis. Essencialmente nós devemos assegurar que a condição clínica tenha resposta ao antimicrobiano, que material seja coletado para cultura e teste microbiológico e que o organismo seja susceptível, que a dose seja adequada e que o antibiótico atinja o sítio da infecção”

Alexander Fleming

- Penicillin: it's practical application. London: Butterworth, 1946: iii-vi

