

NOVAS INDICAÇÕES DE ANTIGOS ANTIBIÓTICOS

Andréa d'Avila Freitas

Profa assistente da UERJ e UGF

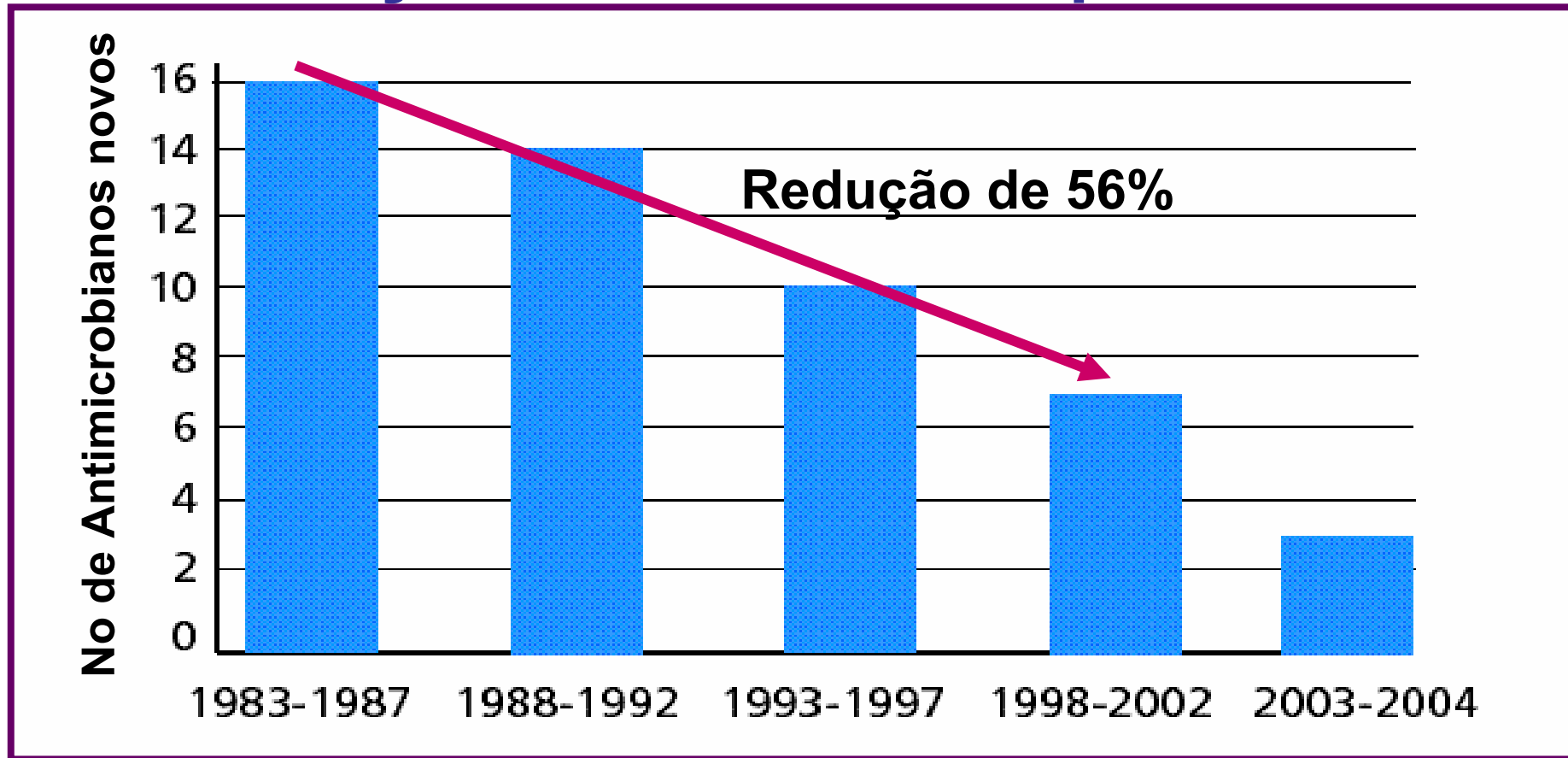
Coordenadora CCIH-HUPE

Médica consultora da INFECTO

Por que usar antigos ATBs ?

- Elevada ocorrência de germes multi e Pan resistentes**
- Ação sinérgica ou aditiva com outros ATBs**
- Maior cura microbiológica com terapia combinada**
- Penetração em biofilm**
- Ausência de lançamento de novas drogas**

Liberação de novos ATBs pelo FDA



Auto custo por produto aprovado

Tratamento de curta duração

Interesse por medicamentos de uso crônico

RIFAMPICINA

RIFAMPICINA

Rifamicinas

- Isolada do *Streptomyces mediterranei* e *Nocardia mediterranei*
- Introduzida para uso clínico na década de 60

Primeiras indicações:

Tuberculose pulmonar

Portador de *N. meningitidis*

RIFAMPICINA

Vantagens

- Altamente eficaz
- Sinergismo com vários antibióticos
- Várias referências de uso em diversas infecções

MAS.....

- Uso apenas VO (no Brasil)
- Hepatotoxicidade (20% a 30%)
- Redução do nível sanguíneo de outras drogas (ex: anti-retrovirais) por indução do sistema CYP450 no fígado

INDICAÇÕES CORRENTES

Tratamento em associação com outros ATBs:

- Mycobacterioses (BK, Hanseniase, MAC)**
- Endocardite estafilocócica**
- Infecções de próteses por *Staphylococcus***
- Brucelose**
- Legionelose**
- Meningite *S. pneumoniae* R Pen**

RIFAMPICINA

Porque associar?

Em Infecções estafilocócicas:

- Morte intracelular mais eficaz do que outras drogas
- Pode prevenir resistência

Em infecções de Prótese:

- Atividade bactericida intracelular
- Penetração em biofilm
- Ação bactericida em bactérias em fase de não multiplicação

Widmer, et al. J Infect Dis. 1990;162:96102.

Dunne WM, et al. Antimicrob Agents Chemother. 1993;37:25222526.

NOVAS INDICAÇÕES

**-Infecções por *Acinetobacter* Pan R
(carbapenemase oxa 23)**

- Total de 5 cepas pertencentes a 2 clones (1 e 2)

Polimixina B + Imipenem + Rifampicina (in vitro)

- Sinergismo apenas contra 1 cepa (clone 2)

Conclusão dos autores: Não foi possível demonstrar sinergismo com cepas de R de alto nível

NOVAS INDICAÇÕES

Rahal, J. CID 2006;43(Suppl 2) S95-99

- Os autores avaliaram trabalhos com combinação antimicrobiana para *Acinetobacter* e *P. aeruginosa*
Pan R : Ação aditiva

Infecções por *Acinetobacter* (In vitro):

Polimixina B (ou colistina)+ Rifampicina

Azitromicina (ou sulbactam) + Rifampicina

Infecções por *P. aeruginosa* (In vitro):

Polimixina B + rifampicina

Conclusão: Necessidade de mais ensaios terapêuticos

NOVAS INDICAÇÕES

- Tratamento de colite por *C. difficile* associada metronidazol:

estudo prospectivo, randomizado, não duplo cego com 39 pacientes

metronidazol x metronidazol + rifampicina por 10 dias

Conclusão: Não houve diferença no tempo médio de melhora dos sintomas, o índice de cura permaneceu baixo nos dois grupos.

FOSFOMICINA

FOSFOMICINA

Isolada do *Streptomyces fradiae* em 1969

Espectro amplo (Enterobactérias, *Staphylococcus*, *Streptococcus*) incluindo MRSA, GISA, VRE

Ação bactericida rápida por inibir a 1ª fase da síntese do peptidoglicano da parede celular

FOSFOMICINA

- Não se liga às proteínas plasmáticas, tem boa distribuição e elevada concentração em fluido intersticial e tecidos
- Eliminação renal em sua forma ativa sem metabólitos, é dialisável
- Meia-vida 1,5- 2h
- Efeitos colaterais: náusea, vômitos, diarreia, elevação de transaminases

FOSFOMICINA

Vantagens

- Durante anos mantém atividade e índices de resistência estáveis
- Mecanismo de ação não afetado por outros agentes, potencial reduzido de resistência cruzada
- Capacidade de favorecer a fagocitose, atuar como imunomodulador e proteção de céls humanas da toxicidade da cisplatina, ciclosporinas, aminoglicosídeos, vancomicina, Anf B e polimixina

INDICAÇÕES CORRENTES

-Tratamento de infecções do trato urinário (no Brasil apenas apresentação VO), incluindo gestantes

Em outros países (apresentação IV): infecções respiratórias, osteoarticulares, pele e partes moles, gastrointestinais, intraabdominal, ginecológica, meningite, endocardite

NOVAS INDICAÇÕES

- Tratamento de Infecções por *P. aeruginosa* em portadores de fibrose cística (penetração em biofilm), associada a quinolonas

Mirakhur et al. Journal of Cystic Fibrosis 2003; 2:19-24

Mykuniya et al. Acta Med Okayama 2005 Oct; 59(5):209-16

Okazaki et al. J Infect Chemother 2002 Mar;8 (1):37-42

-Tratamento de infecções urinárias por enterobactérias ESBL +

Murati et al. Int J Antimicrob Agents 2006; 28 suppl1:S10-13

MINOCICLINA

MINOCICLINA

-Tetraciclina de 2ª geração– introduzida para uso clínico em 1966

-Tempo de ação prolongado, lipossolúvel, boa penetração tissular

-Ação contra bactérias intracelulares

INDICAÇÕES

Profilaxia de portador *N. meningitidis* e *H. influenzae*

-Profilaxia de infecções associadas a CVC (cateter impregnado com rifampicina, flush com EDTA) Raad et al. 2003; Antimicrob Agents Chemother 47:3589-85

-Tratamento *M. leprae* (associada a rifampicina)

-Desde década de 70, indicada para tratamento de infecções por *Acinetobacter*

Maderazo et al. 1975; Antimicrob Agents Chemother 8:54-57

Kuck, N.A. 1976; Antimicrob Agents Chemother 9:493-97

NOVAS INDICAÇÕES

-Tratamento de infecções de pele e partes moles por MRSA Ruhne et al. 2005;CID 8(40):1429-44

-Estudos In Vitro: sinergismo com cefotaxima no tratamento de infecções por *Vibrio vulnificus* e *Aeromonas hydrophila*

Chuang et al. 1997; Antimicrob Agents Chemother 41:2214-17

Wen-ChienKo et al. 2001; Antimicrob Agents Chemother 42:3334-36

SULFAMETOXAZOL+TRIMETOPRIM

SULFAMETOXAZOL-TRIMETOPRIM

- Sulfa- usada pela 1ª vez em 1932**
- Trimetoprim- em 1962**
- Sulfametoxazol-trimetoprim – a partir de 1968**

Segundo tempo de ação:

**Intermediário (12HS)- ABSORÇÃO RÁPIDA E
EXCREÇÃO DEMORADA**

INDICAÇÕES

-Infecções do trato urinário e respiratório – limitada pela ocorrência de resistência (*E.coli* Enterobactérias, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*)

-Infecções fúngicas- *Paracoccidioides braziliensis*, *P. jirovesi*

-Alternativo para Linfogranuloma venéreo (*Chlamydia trachomatis*)

INDICAÇÕES

- Infecções por *Isospora belli*
- Profilaxia de PBE
- Infecções por *B. cepacia*, *S. maltophilia*,
Nocardia spp
- Infecções de pele e partes moles por CA-MRSA

CONCLUSÃO

- **Microrganismos como *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* têm se tornado resistentes ou pouco responsivos aos ATBs**
- **Qualquer incremento da atividade por um segundo agente, seja aditivo ou sinérgico, pode ser clinicamente importante**

TODAVIA.....

- Os mecanismos de interação positiva são muitas vezes desconhecidos;
- Os resultados são baseados, na maioria, em estudos In Vitro ou em modelos animais

PORTANTO,

Há necessidade de estudos clínicos bem desenhados para avaliação da segurança e eficácia dos regimes combinados.

MUITO OBRIGADA