

TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR COCOS GRAM POSITIVOS

COMO BASEAR A ESCOLHA EMPÍRICA EM INFECÇÕES DE CORRENTE SANGUÍNEA?

VANCOMICINA X OUTRAS DROGAS

Dra. Paula Virginia Michelin Toledo

Especialista em Infectologia pela SBI

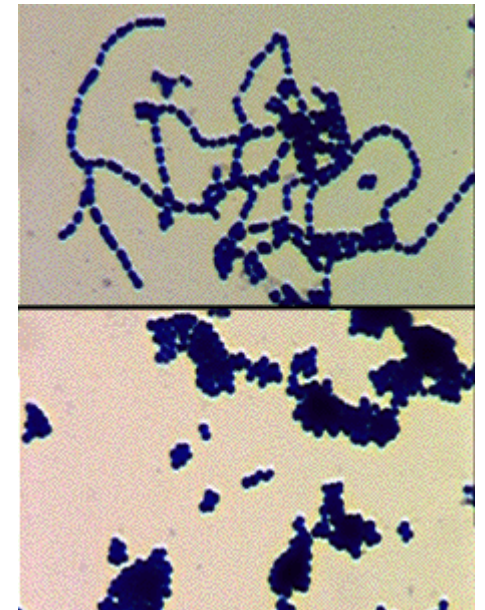
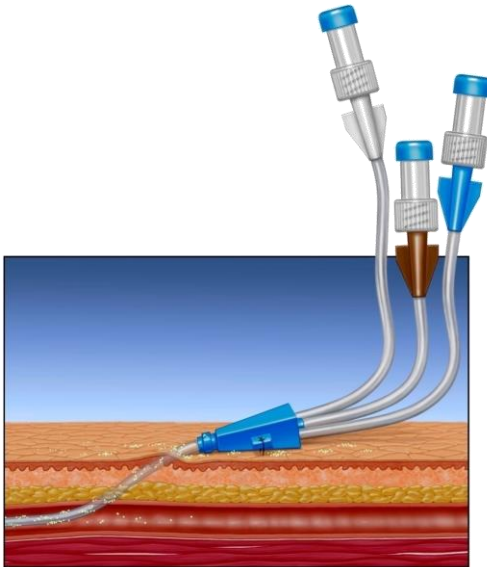
Mestre em Medicina Interna pela UFPR

Professora de Infectologia da PUC-PR e UEPG

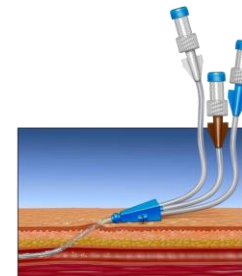
Coordenadora do SCIH do Hospital Cardiológico Costantini,
Curitiba-PR

AGENDA

- CGP e infecção de corrente sanguínea (ICS)
- Mecanismos de resistência de CGP a antimicrobianos
- Opções terapêuticas para CGP em ICS
- Fatores que determinam a escolha empírica do antimicrobiano

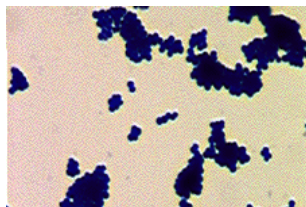


ETIOLOGIA BACTERIEMIA POR CGP



- *Staphylococcus aureus*

- MSSA
- MRSA
- VISA e VRSA



Se houver CVC = remover

- *Staphylococcus* coagulase negativo

- MSSE
- MRSE

- *Enterococcus* spp.

- ASE
- VSE
- VRE



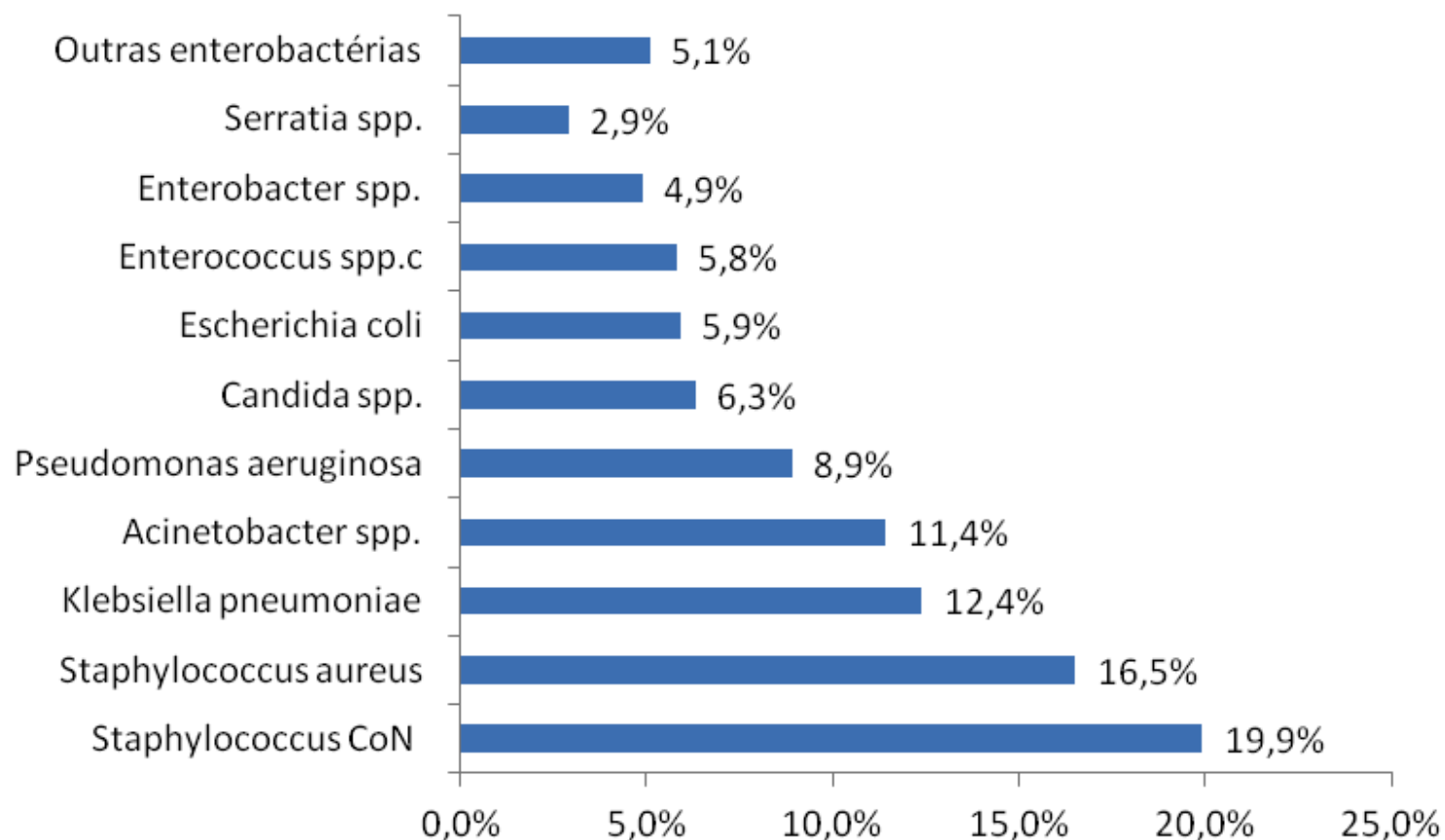
- *Streptococcus* spp



Sempre considerar ecocardiograma
para descartar endocardite

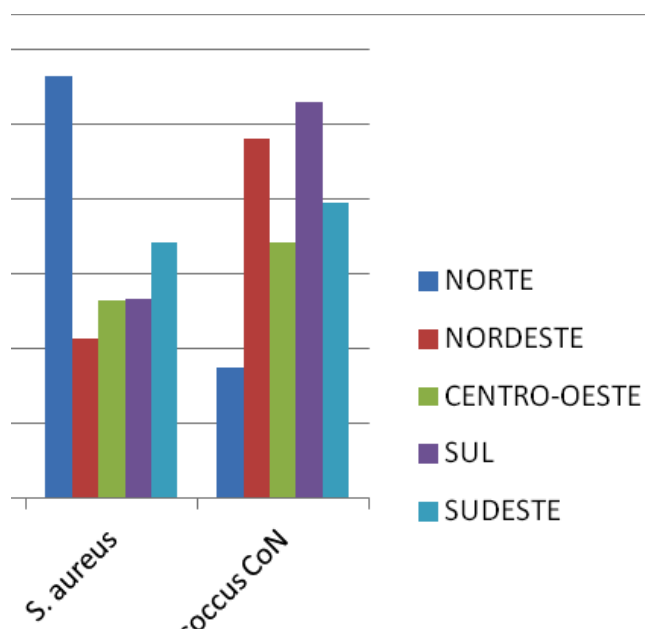
EPIDEMIOLOGIA CGP – IPCSL

UTI ADULTO - ANVISA 2012

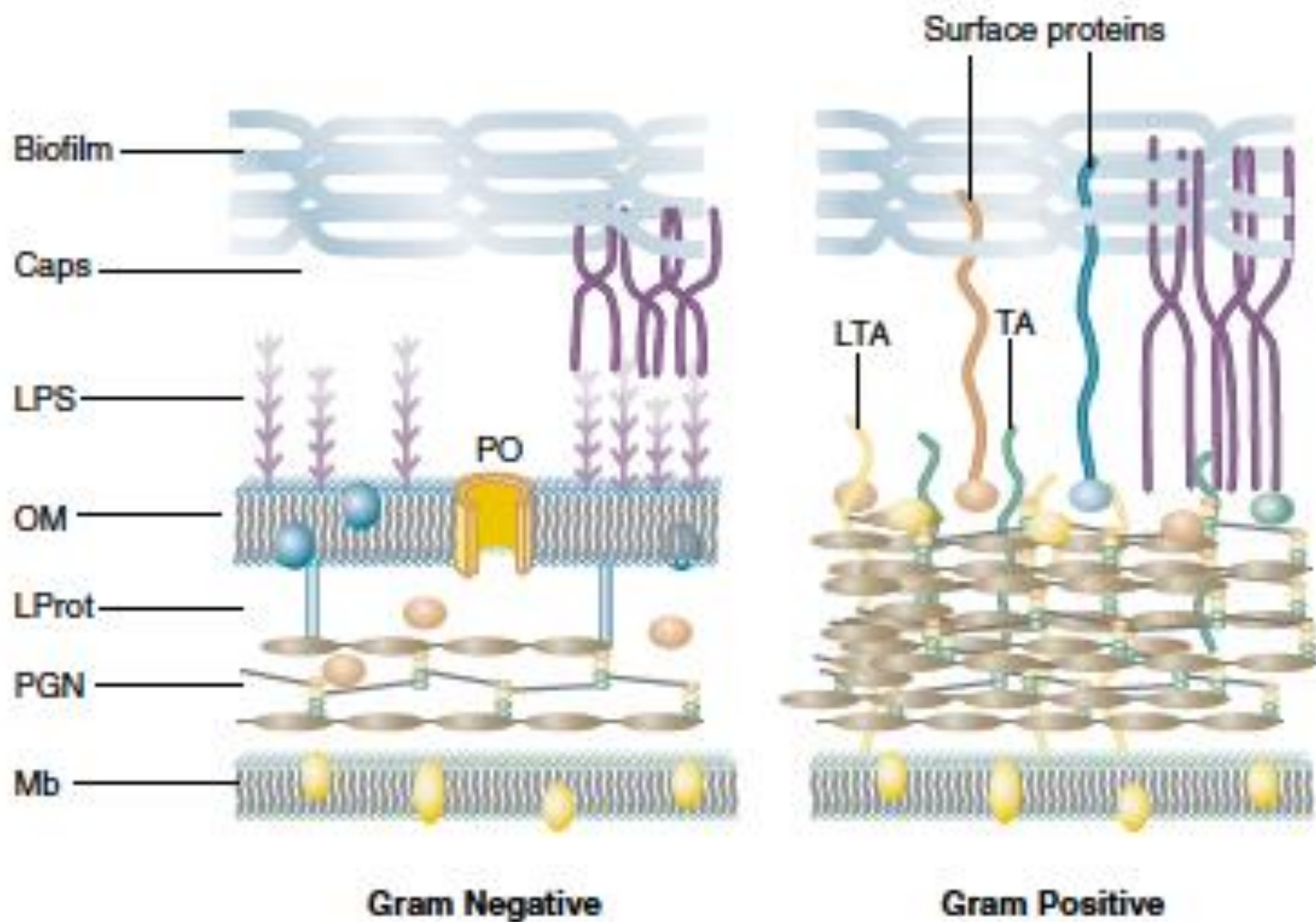


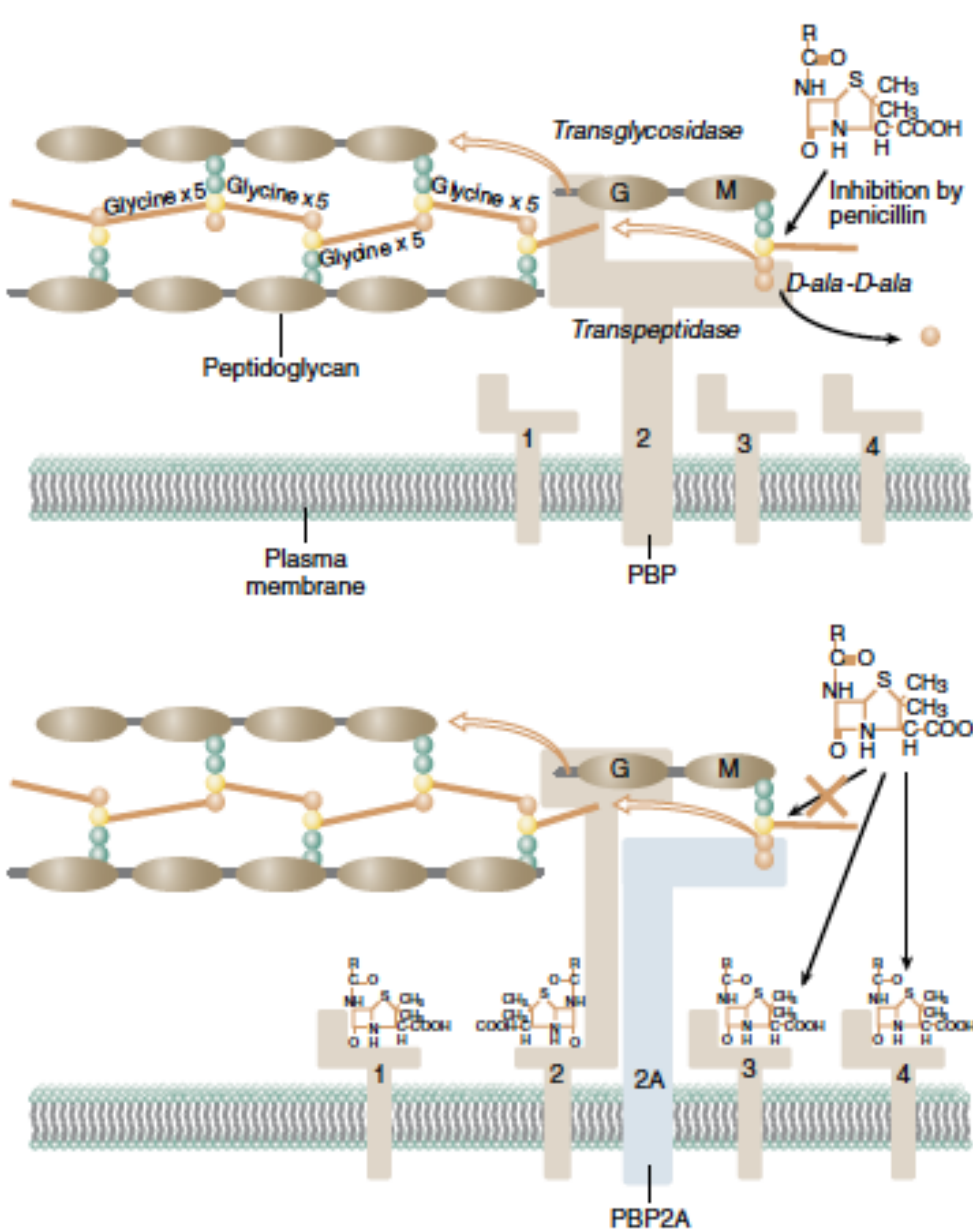
Número de Isolados (%)

Microorganismos	NORTE N=1821		NORDESTE N=2487		CENTRO-OESTE N=1554		SUL N=2720		SUDESTE N=10427	
<i>Acinetobacter spp</i>	98	5,4%	284	11,4%	174	11,2%	258	9,5%	1349	12,9%
<i>Candida spp.</i>	63	3,5%	164	6,6%	99	6,4%	180	6,6%	687	6,6%
<i>Enterobacter spp.</i>	126	6,9%	103	4,1%	96	6,2%	164	6,0%	450	4,3%
<i>Enterococcus spp.</i>	186	10,2%	103	4,1%	76	4,9%	143	5,3%	590	5,7%
<i>Escherichia coli</i>	175	9,6%	151	6,1%	101	6,5%	227	8,3%	472	4,5%
<i>K. pneumoniae</i>	165	9,1%	356	14,3%	237	15,3%	247	9,1%	1358	13,0%
<i>Serratia spp.</i>	116	6,4%	76	3,1%	56	3,6%	64	2,4%	244	2,3%
Outras Enterobactérias	116	6,4%	117	4,7%	72	4,6%	101	3,7%	555	5,3%
<i>P. aeruginosa</i>	104	5,7%	272	10,9%	173	11,1%	256	9,4%	885	8,5%
<i>S. aureus</i>	514	28,2%	265	10,7%	205	13,2%	361	13,3%	1787	17,1%
<i>Staphylococcus CoN</i>	158	8,7%	596	24,0%	265	17,1%	719	26,4%	2050	19,7%



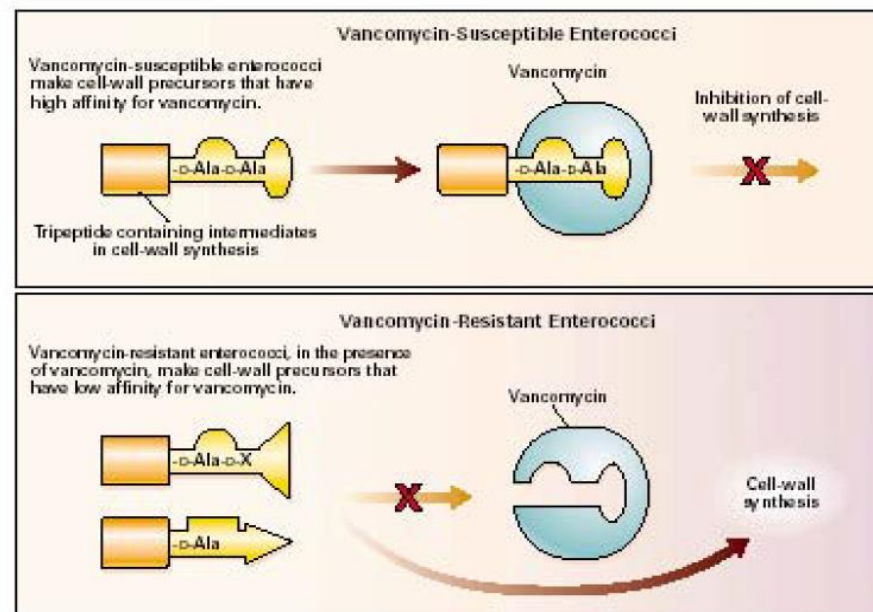
Cocos Gram-positivos	Norte	Nordeste	Centro-Oeste	Sul	Sudeste	Total (%)
<i>Enterococcus</i> spp. ^b						1098
Sensível à vancomicina	173 (93,0)	96 (93,2)	52 (68,4)	114 (79,7)	453 (76,8)	888 (80,9)
Resistente à vancomicina	13 (7,0)	7 (6,8)	24 (31,6)	29 (20,3)	137 (23,2)	210 (19,1)
<i>Staphylococcus coagulase negativo</i>						3788
Sensível à oxacilina	70 (44,3)	122 (20,5)	52 (19,6)	265 (36,9)	433 (21,1)	942 (24,9)
Resistente à oxacilina	88 (55,7)	52 (79,5)	213 (80,4)	454 (63,1)	1617 (78,9)	2846 (75,1)
<i>Staphylococcus aureus</i>						3132
Sensível à oxacilina	411 (80,0)	124 (46,8)	70 (34,1)	197 (54,6)	673 (37,7)	1476 (47,1)
Resistente à oxacilina	103 (20,0)	141 (53,2)	135 (65,9)	96 (45,4)	1114 (62,3)	1657 (52,9)





← **MRSA**
(SSCmec I-IV)

VRE
(Van A-E)
↓

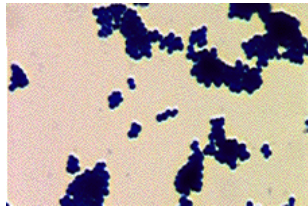


Murray BE; N Engl J Med 2000;342:710-721

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DE CGP

- *Staphylococcus aureus*

- MSSA
- MRSA
- VISA e VRSA



- *Staphylococcus coagulase negativo*

- MSSE
- MRSE

- *Enterococcus spp.*

- ASE
- VSE
- VRE



- *Streptococcus spp*

- ESTAFILOCOCOS

- ALTERAÇÃO DE PROTEÍNAS DE LIGAÇÃO DE PENICILINA (PBP 2A)
 - GEN MEC
- ESPESSAMENTO DA CÁPSULA
- ALTERAÇÃO DA AFINIDADE DE PRECURSORES DA MEMBRANA CELULAR PELA VANCOMICINA
 - GEN VAN

- ENTEROCOCO

- ALTERAÇÃO DE PROTEÍNAS DE LIGAÇÃO DE PENICILINA (PBP 5)
- ALTERAÇÃO DA AFINIDADE DE PRECURSORES DA MEMBRANA CELULAR PELA VANCOMICINA
 - GEN VAN

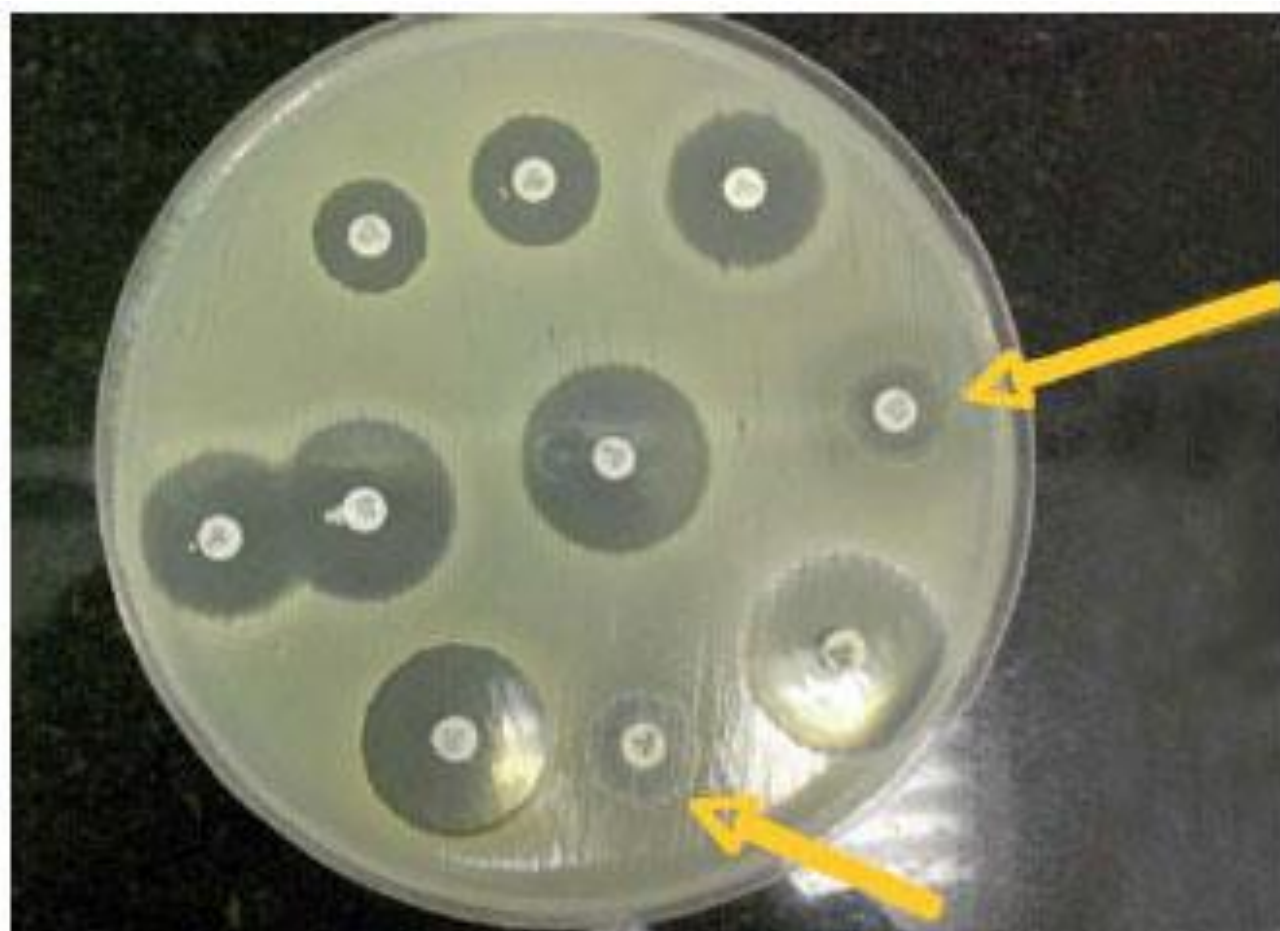
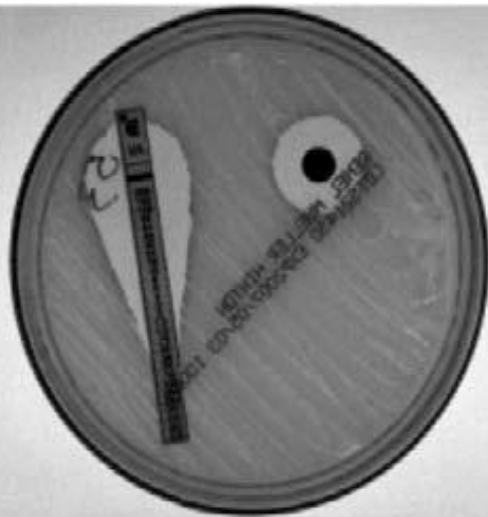


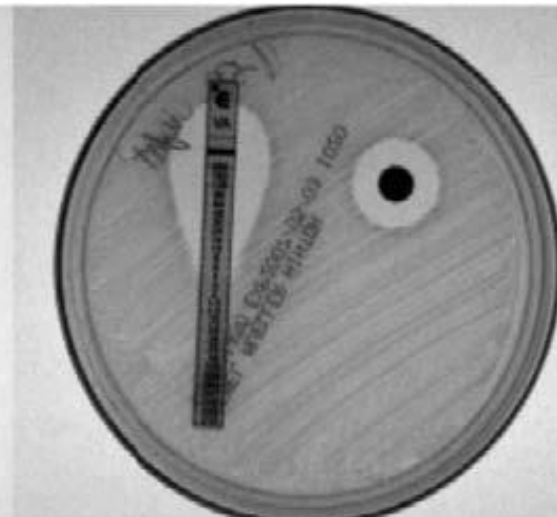
FIGURA 1: Perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos de um isolado de CA-MRSA. As setas indicam os discos de cefoxitina e oxacilina, marcadores da resistência às cefalosporinas e a todos os outros beta-lactâmicos



Vancomycin MIC, 0.5 µg/mL
Zone diameter, 17 mm



Vancomycin MIC, 2 µg/mL
Zone diameter, 17 mm

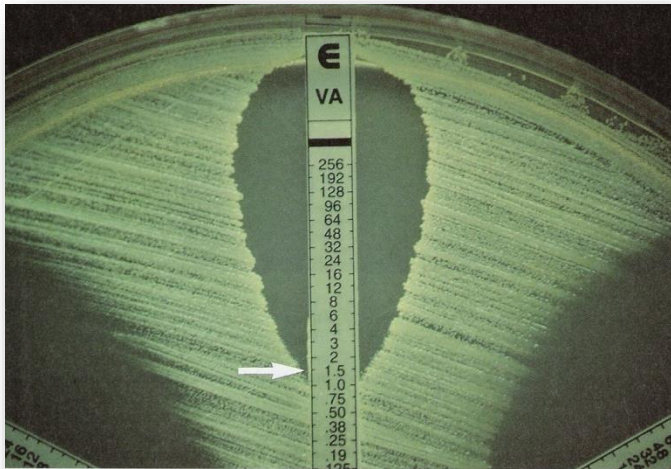


Vancomycin MIC, 8 µg/mL
Zone diameter, 17 mm

MRSA é sensível a VANCOMICINA??

se $CIM \leq 2 \mu\text{g/ml}$

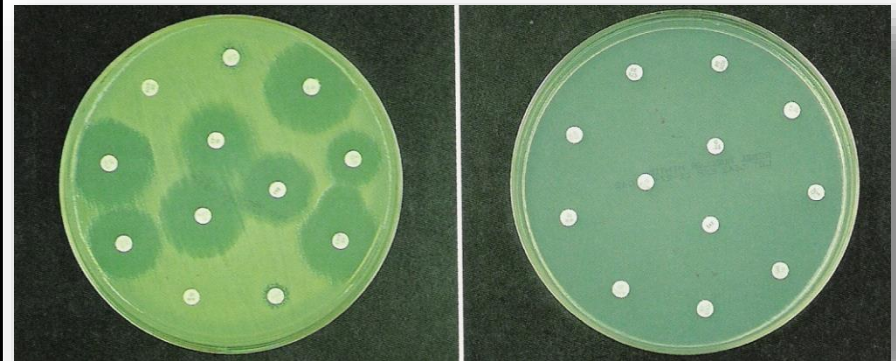
- Quantitativas: MIC ou CIM
 - Macro ou microdiluição em caldo
 - Gradiente de difusão (fitas de E-test)



Qualitativas

Disco de difusão

CLSI 2009: Não mais aceito para vancomicina

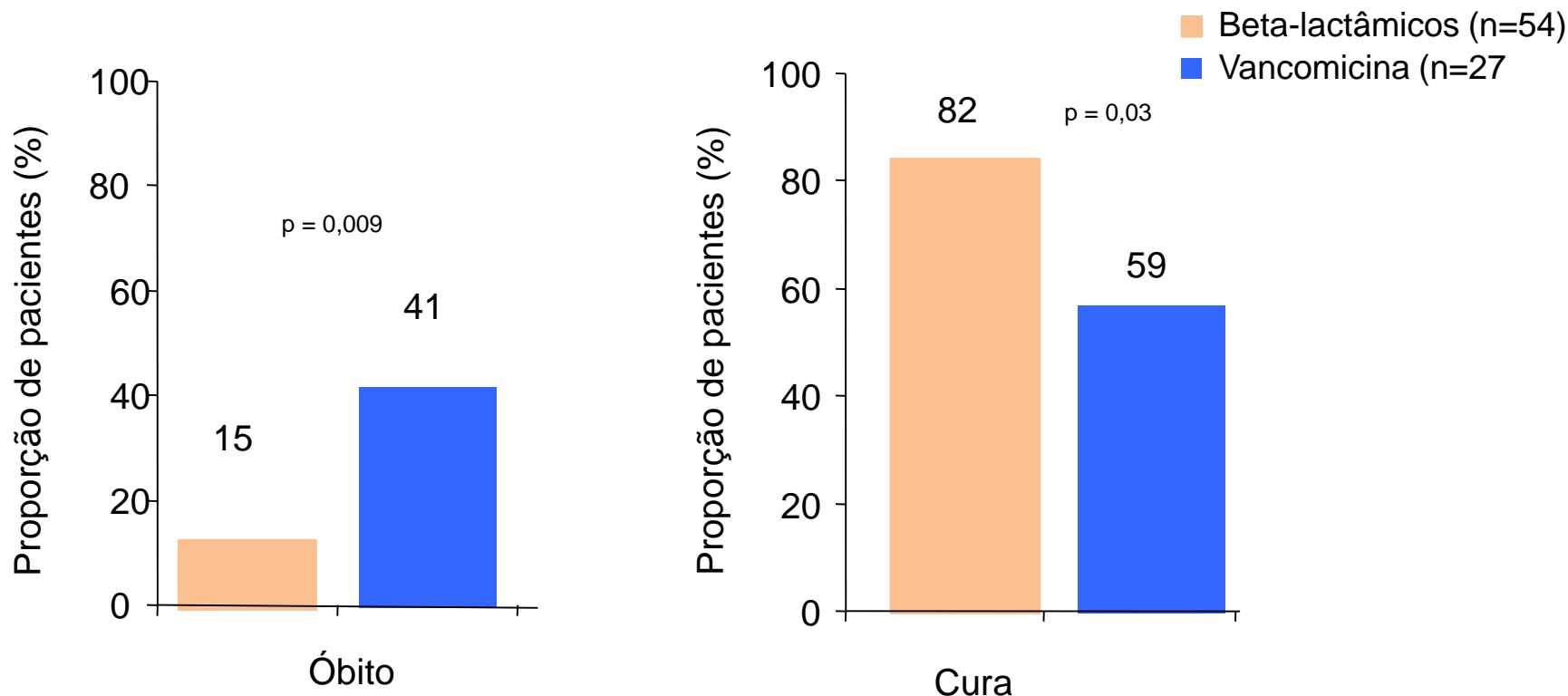


Opções terapêuticas para CGP SENSÍVEIS a beta lactâmicos

- ESTREPTOCOCOS
 - PENICILINAS, CEFALOSPORINAS
- ENTEROCOCO
 - AMPICILINA
- ESTAFILOCOCOS
 - OXACILINA, CEFALOSPORINAS, penicilinas
/inibidores de betalactamase

Tratamento de bacteriemia por MSSA: vancomicina é inferior a β -lactâmicos com impacto na mortalidade

Kim SH et al. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:192–197



Stryjewski ME, Szczech LA, Benjamin DK Jr, et al. Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2007; 44:190–6.

Chang FY, Peacock JE Jr, Musher DM, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. Medicine 2003; 82:333–9.

Opções terapêuticas para CGP Resistentes a beta lactâmicos

- **MRSA**
- **ENTEROCOCO AMPICILINA R**

Glicopeptídeos

Vancomicina

Teicoplanina

Linezolida

Tigeciclina

Daptomicina



ASM MicrobeLibrary.org © Smith

OUTROS

Clindamicina

Doxiciclina

Quinolonas

Sulfametoxazol/trimetoprim

Rifampicina

MRSA - *1961 ...

CA-MRSA – 90's



1881
1961
6009



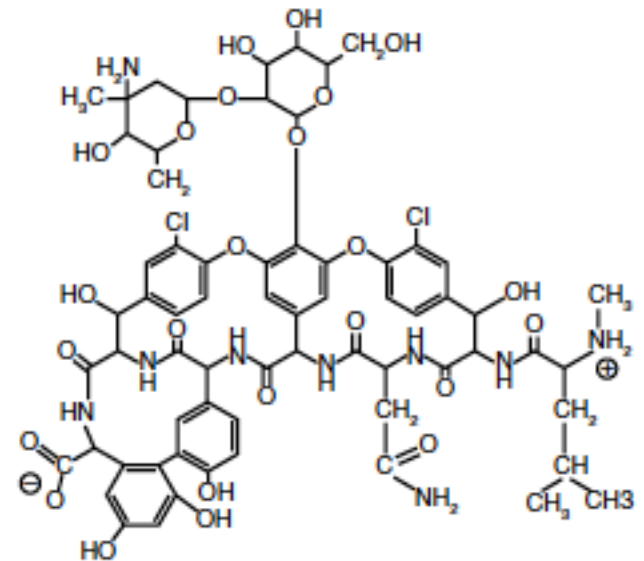
GLICOPEPTÍDEOS

Vancomicina e Teicoplanina

- Mecanismo de ação: Inibem estágios finais da formação da parede celular, inibem formação de membrana e síntese DNA (ligam-se ao terminal de peptídeos inibindo glicosiltransferase e transpeptidação)
- Espectro de ação
 - Estafilococos, Enterococos, Streptococos
 - Clostrídios, Listeria, Neisserias, Actinomicetos, Lactobacilos, difterióides e corinebactéria
- Indicações: Bacteriemias, Endocardite, Pneumonias, Infecções de pele, partes moles e osteoarticulares, Infecções do trato urinário, Peritonites, Colite pseudomembranosa, Meningite (somente vancomicina)

VANCOMICINA

- Origem – *Nocardia orientalis* (solo Borneo)
- Evento adverso
 - **Nefrotoxicidade**
 - Síndrome do pescoço vermelho
- Outros problemas
 - Farmacologia – AUC/MIC
 - Resistência – E-test



VANCOMICINA

- Padrão ouro na maioria dos estudos
- **Resistência é incomum (MRSA)**
- Não tem a mesma resposta clínica que betalactâmicos quando MSSA
- **Necessidade de monitorar nível sérico**
- **Baixa concentração tecidual**
- **Ineficaz se alta CIM**

MRSA é sensível a VANCOMICINA??

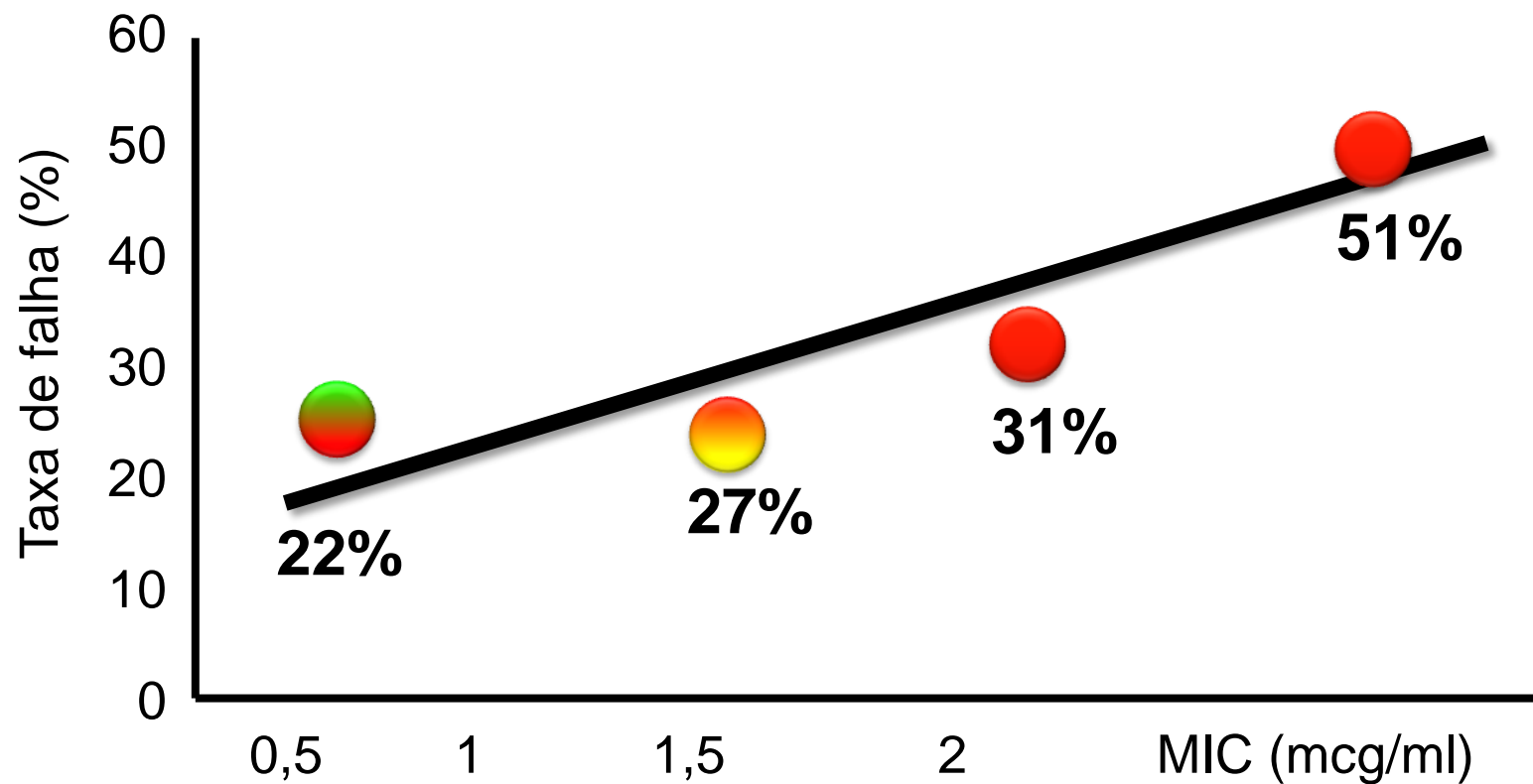
se $CIM \leq 2 \mu\text{g/ml}$

Se MRSA com $CIM \leq 2 \mu\text{g/ml}$ para vancomicina, a mesma é eficaz??

... depende da dose administrada e da concentração atingida

“Trough level in stead state” – menor concentração presente antes da próxima dose

Relação: MIC para vancomicina e falha terapêutica no tratamento de MRSA



VANCOMICINA

- Usar 15-20 mg/kg (e não dose fixa de 1g) IV 12/12h
- vancocinemia é necessária; “*trough level*” de 15-20mg/l ($\mu\text{g/mL}$) é o “alvo”

“trough” médio	AUC2 médio
9,4 $\mu\text{g/ml}$	207 a 429 (318) - $\mu\text{g/h/ml}$
20,4 $\mu\text{g/ml}$	256 a 570 (418) - $\mu\text{g/ml}$

Sakoulas G et al. J Clin Microbiol 2004; 42:2398–40

Moise-Broder PA et al. Clin Infect Dis 2004;38:1700-1705

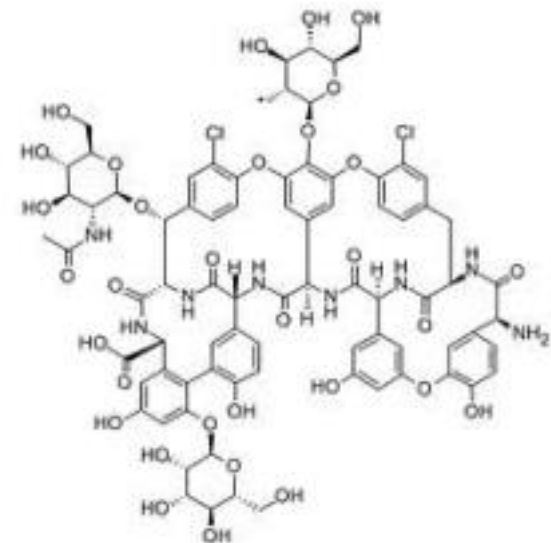
Jeffres M et al. Chest 2006; 130:947-55

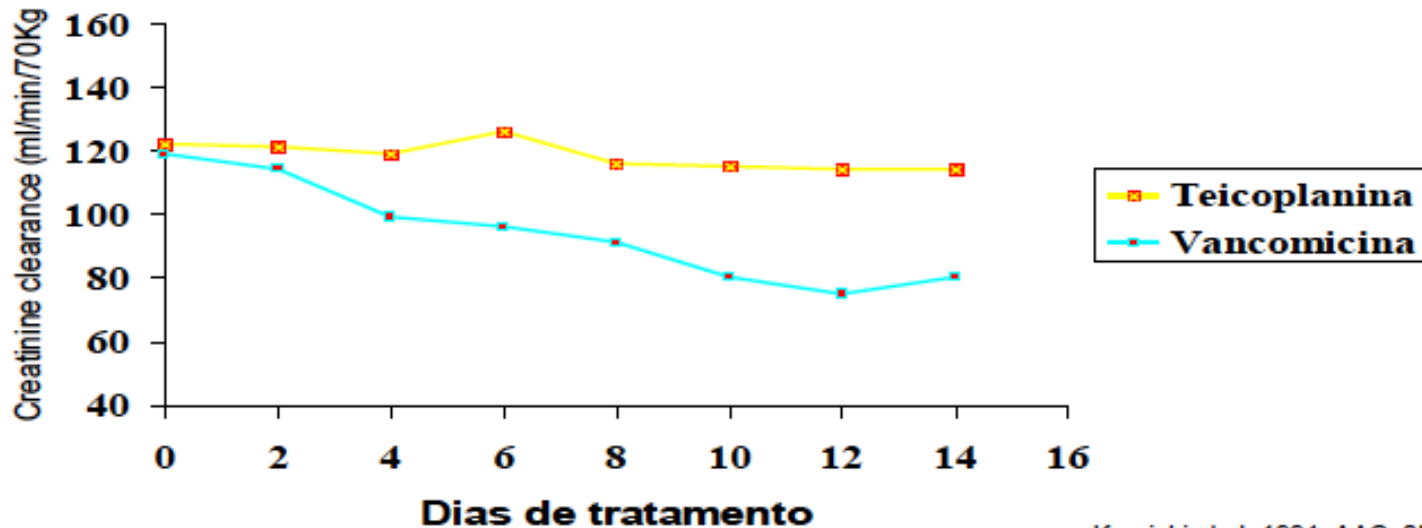
Lodise et al. AAC 2008; 52:3315-20

Maor JID 2009; 199:619-24

TEICOPLANINA

- *Actinoplanes teichomyceticus* (solo Índia)
- **Menos nefrotoxicidade**
- **Mais lipofílico** do que VANCOMICINA
 - Maior penetração tecidual e intracelular
- IV e IM
- Não penetra em SNC
- Maior custo
- Menos ensaios





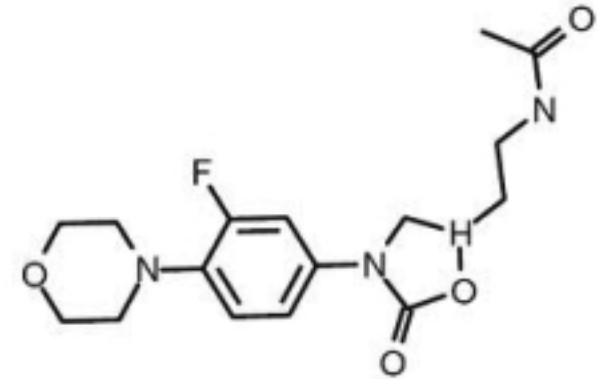
Kureishi et al, 1991, AAC, 35, 2246-2252

- Usar 6mg/kg (12/12h no D1) e depois 1x/dia
- Usar 12mg/kg (12/12h no D1) e depois 1x/dia em infecções graves (artrites e endocardites)
- Dosagem sérica não é necessária de modo geral
- MRSA endocardite – vanco>teicoplanina 6mg/kg
- Enterococo – teico>vancomicina

LINEZOLIDA

- Mecanismo de ação

- Inibe síntese protéica atuam no início da tradução do RNAt nas subunidades 30S e 50S



- Espectro de ação

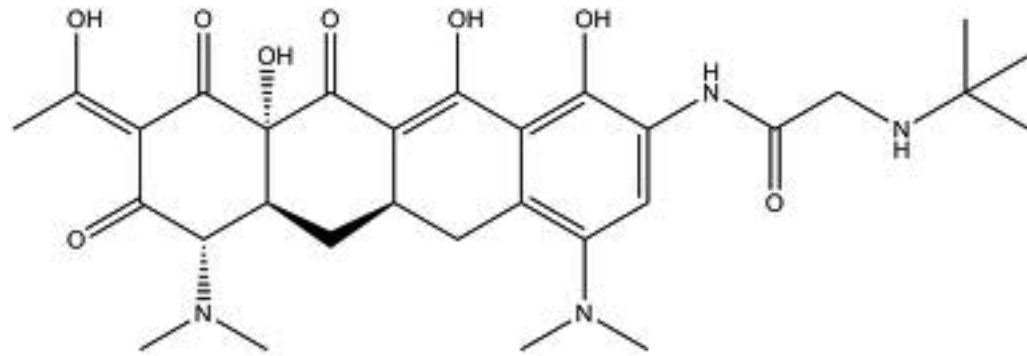
- Estafilococos
- Enterococos
- Streptococos

- Indicações

- Pneumonias
- Infecções de pele, partes moles
- Infecções osteoarticulares?
- Endocardite?
- Meningite?

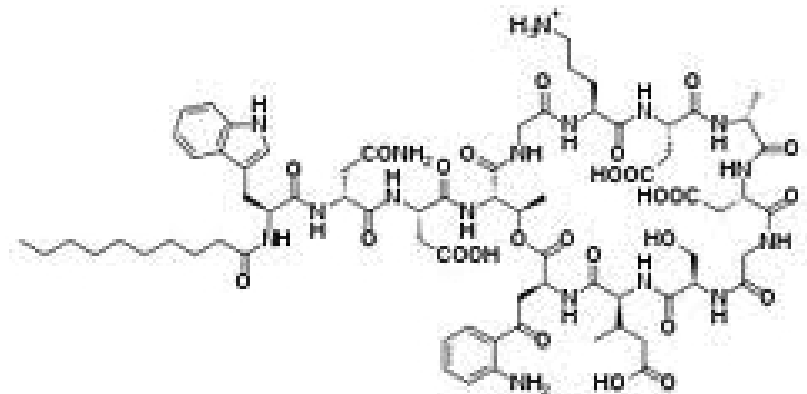
TIGECICLINA

- Mecanismo de ação
 - Inibe síntese protéica – subunidade 30S
- Espectro de ação
 - Estafilococos
 - Enterococos
 - Streptococos
 - Anaeróbios
 - Enterobactérias
 - Acinetobacter
- Indicações
 - Infecções de pele, partes moles
 - Infecções intra-abdominais



DAPTOMICINA

- *Streptomyces roseosporus*
- Mecanismo de ação:
 - lipopeptídeo que promove a perda de íons (K^+) da célula, com efeito bactericida sem lise celular, o que reduz a liberação de citocinas intracelulares
- Espectro de ação
 - Estafilococos, Enterococos (*E. faecalis*), Estreptococos
 - Clostrídios, Listeria, corinebactéria
- Indicações
 - Infecções de pele, partes mole
 - Bacteriemia por *S. aureus*
 - endocardite



DAPTOMICINA

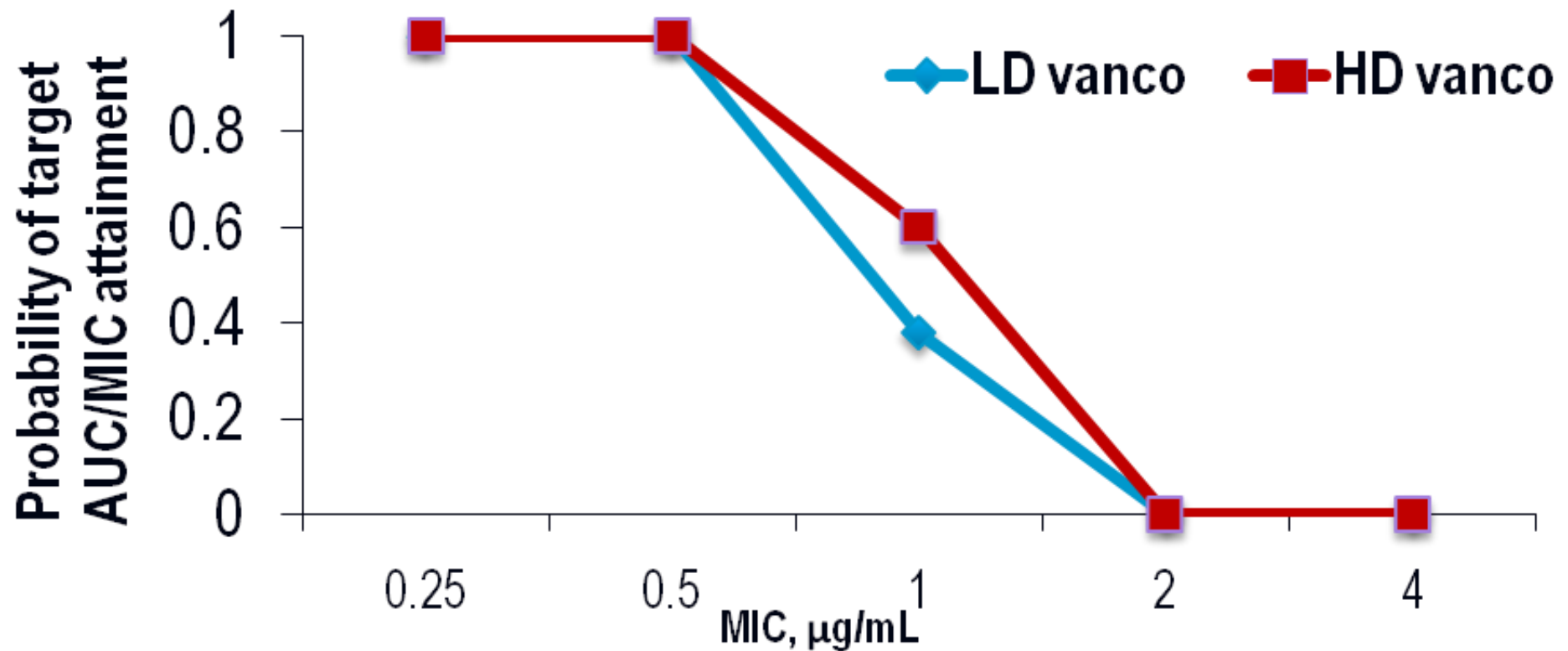
- Rapidamente bactericida
- Eficácia superior a vancomicina em bacteriemia com MIC>1µg/ml
- Resistência cruzada com vancomicina?
- Inativada pelo surfactante pulmonar
- Elevação de CPK
- Pneumonite eosinofílica

Quando **não** preferir vancomicina

- Sensíveis a betalactâmicos - MSSA ou estreptococos
- Insuficiência renal – TEICOPLANINA, (LINEZOLIDA), DAPTOMICINA

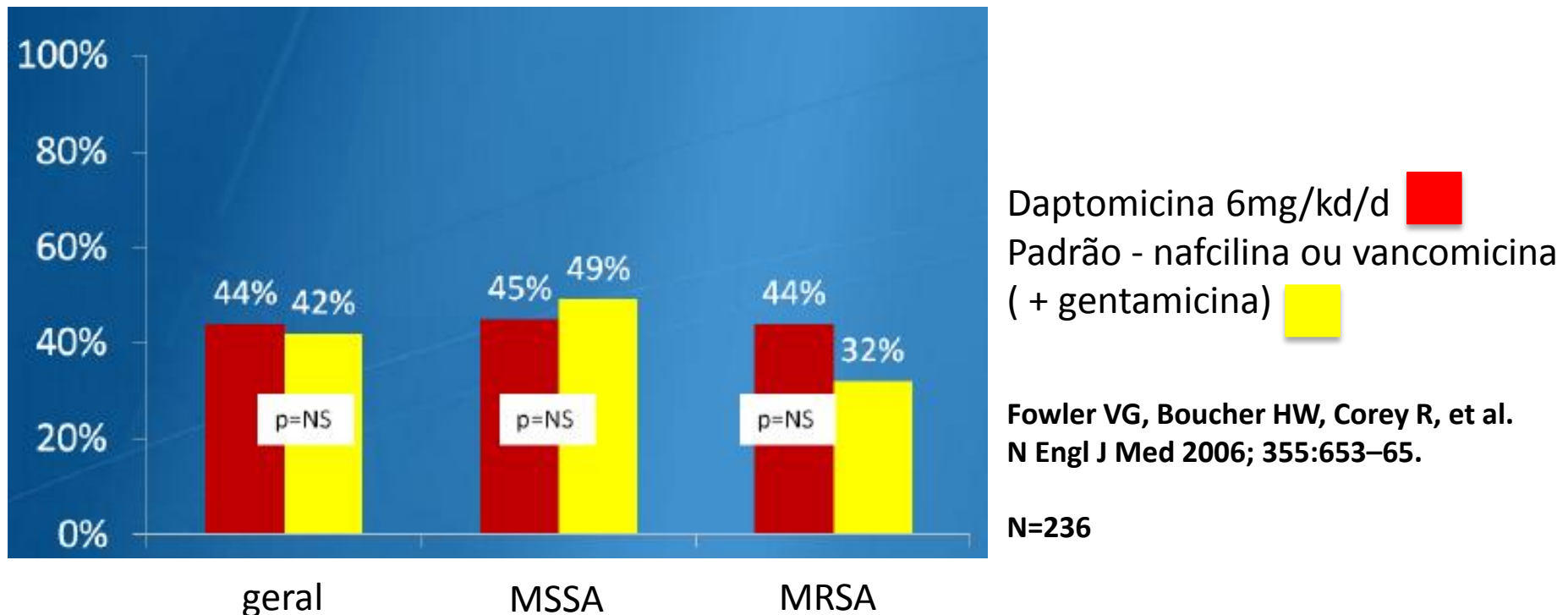
Quando **não** preferir vancomicina

- MIC 1-2 μ g/ml – DAPTOMICINA, (LINEZOLIDA)



Quando **não** preferir vancomicina

- Endocardite, Infecções graves e/ou bacteriemias
– DAPTOMICINA



There is an antibiotic called mud
That's proving to be quite a dud.
Its provenance is jungle
Its use is a bungle
It just won't get rid of your crud.

Há um antibiótico chamado de “lama”
Que está provando ser um “boato”
É proveniente da “selva”
Seu uso é um “estrago”
Não vai livrá-lo de sua “sujeira”



VRE - *1988 ...



VISA/VRSA

1996 – VISA JAPÃO

2002 – VRSA EUA

The Lancet 2013; 382 (9888):205

First case of infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe

N Engl J Med. 2014 April 17; 370(16): 1524–1531. doi:10.1056/NEJMoa1303359.

Transferable Vancomycin Resistance in a Community-Associated MRSA Lineage

Flávia Rossi, M.D., Ph.D., Lorena Diaz, Ph.D., Aye Wollam, B.Sc., Diana Panesso, Ph.D., Yanjiao Zhou, Ph.D., Sandra Rincon, M.Sc., Apurva Narechania, M.A., Galen Xing, Thais S.R. Di Gioia, M.D., André Doi, M.D., Truc T. Tran, Pharm.D., Jinnethe Reyes, M.Sc., Jose M. Munita, M.D., Lina P. Carvajal, B.Sc., Alejandra Hernandez-Roldan, M.Sc., Denise Brandão, M.D., Inneke Marie van der Heijden, Ph.D., Barbara E. Murray, M.D., Paul J. Planet, M.D., Ph.D., George M. Weinstock, Ph.D., and Cesar A. Arias, M.D., Ph.D.

Opções terapêuticas para CGP Resistentes a beta lactâmicos

- **VRSA**
- **VRE**

Linezolida

Tigeciclina

Daptomicina

Plano de Tratamento de bacteriemias

- Esptreptococos – endocardite? – tratamento 4-6 semanas
- Enterococo – contaminação?
- Estafilococos não produtores de coagulase
 - 2 amostras de hemoculturas
 - tratamento 5-7dias se retirar o CVC
- Estafilococos aureus
 - tratamento 4-6 semanas se bacteriemia complicada (febre persistente)
 - tratamento 2 semanas se bacteriemia não complicada
 - **NEGATIVAÇÃO DE MSSA COM OXA – 4 DIAS**
MRSA COM GLICOPEPTÍDEOS OU DAPTOMICINA – 8 DIAS

Tratamento de bacteriemia por *S.aureus*

- **MSSA – BACTERIEMIAS COMUNITÁRIAS E 20-60% DAS HOSPITALARES**
 - Oxacilina 2g 4/4h
- **MRSA – 40-80% DAS BACTERIEMIAS HOSPITALARES**
- Bacteremia não complicada e complicada
 - Daptomicina 6mg/kg/dia (AI)
 - Daptomicina 8-10mg/kg/dia (BII)
 - Teicoplanina 6 a 12mg/kg 12/12h (? FDA)
 - Vancomicina 15-20 mg/kg 12/12h (AII)

Tratamento de bacteriemia por MRSA

- Vancomicina (teicoplanina) é recomendada como terapia empírica inicial em locais onde a prevalência de MRSA é alta
- Em instituições onde a maioria dos isolados de MRSA apresentam valores de **concentração inibitória mínima (MIC) para a vancomicina > 2 µg/ml**, daptomicina, devem ser utilizada

Tratamento de bacteriemia por VRE

- *Enterococcus faecalis / faecium*
 - Sensível a ampicilina
 - ampicilina 2 g 4/4 ou 6/6
- Resistente a ampicilina e sensível a vancomicina:
 - vancomicina 15 mg/kg 12/12 +/- gentamicina 1mg/kg 8/8h
- Resistente a vancomicina:
 - daptomicina 6mg/kg ou linezolida 600mg 12/12h

COMO BASEAR A ESCOLHA EMPÍRICA
PARA O TRATAMENTO DE CGP EM
INFECÇÕES DE CORRENTE SANGUÍNEA?

BETALACTÂMICOS – ALTERAÇÕES DE PBP
Ceftobiprol? Ceftarolina?

VANCOMICINA – MIC, DOSE, TROUGH

TEICOPLANINA – MIC, DOSE, CUSTO

DAPTOMICINA – prático, eficaz, VRE, VRSA...

Ceftaroline fosamil salvage therapy: an option for reduced-vancomycin-susceptible MRSA bacteraemia.

Abstract

OBJECTIVES:

To examine the activity of ceftaroline against reduced-vancomycin-susceptible MRSA isolates.

METHODS:

One-hundred and three MRSA blood culture isolates (predominantly ST239-MRSA-III), with varying vancomycin phenotypes, had their ceftaroline MICs determined by broth microdilution and MIC Evaluator strip (Oxoid-Thermo Fisher). Statistical analyses were performed that examined relationships with vancomycin and daptomycin MICs. Mutations in mecA were also examined.

RESULTS:

All 103 isolates (including 60 heteroresistant vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus/vancomycin-intermediate S. aureus) were susceptible to ceftaroline, with one isolate displaying heteroresistance that may be related to a mecA mutation. Higher ceftaroline MICs were associated with vancomycin-susceptible S. aureus isolates.

CONCLUSIONS:

This study highlights that ceftaroline fosamil is an option for salvage therapy based on in vitro activity.

Antimicrob Agents Chemother. 2014 Nov;58(11):6668-74. doi: 10.1128/AAC.03622-14. Epub 2014 Aug 25.

PBP2a Mutations Causing High-Level Ceftaroline Resistance in Clinical Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Isolates.

Long SW1, Olsen RJ1, Mehta SC2, Palzkill T2, Cernoch PL1, Perez KK3, Musick WL4, Rosato AE1, Musser JM5.

Abstract

Ceftaroline is the first member of a novel class of cephalosporins approved for use in the United States. Although prior studies have identified eight ceftaroline-resistant methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolates in Europe and Asia with MICs ranging from 4 to 8 mg/liter, high-level resistance to ceftaroline (>32 mg/liter) has not been described in MRSA strains isolated in the United States. We isolated a ceftaroline-resistant (MIC > 32 mg/liter) MRSA strain from the blood of a cystic fibrosis patient and five MRSA strains from the respiratory tract of this patient. Whole-genome sequencing identified two amino acid-altering mutations uniquely present in the ceftaroline-binding pocket of the transpeptidase region of penicillin-binding protein 2a (PBP2a) in ceftaroline-resistant isolates. Biochemical analyses and the study of isogenic mutant strains confirmed that these changes caused ceftaroline resistance. Thus, we identified the molecular mechanism of ceftaroline resistance in the first MRSA strain with high-level ceftaroline resistance isolated in the United States.



Você pode sonhar, projetar, criar e construir o lugar mais maravilhoso do mundo. Mas precisará de pessoas para tornar o sonho realidade.

(Walt Disney)

kdfrases.com



É preciso sonhar, mas com a condição de crer em nosso sonho, de observar com atenção a vida real, de confrontar a observação com nosso sonho, de realizar escrupulosamente nossas fantasias. Sonhos, acredite neles.

(Vladimir Lenin)

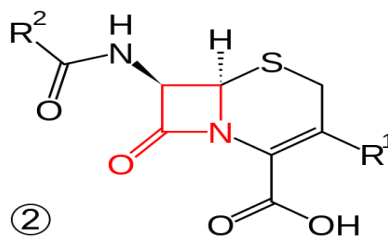
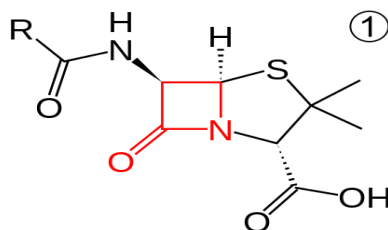
kdfrases.com



Tudo é loucura ou sonho no começo. Nada do que o homem fez no mundo teve início de outra maneira — mas já tantos sonhos se realizaram que não temos o direito de duvidar de nenhum.

(Monteiro Lobato)

kdfrases.com



Tudo que está no plano da realidade já foi sonho um dia.

(Leonardo da Vinci)

kdfrases.com



Cada sonho que você deixa pra trás, é um pedaço do seu futuro que deixa de existir.

(Steve Jobs)

kdfrases.com



Eu também sou vítima de sonhos adiados, de esperanças dilaceradas, mas, apesar disso, eu ainda tenho um sonho, porque a gente não pode desistir da vida.

(Martin Luther King Jr.)

kdfrases.com