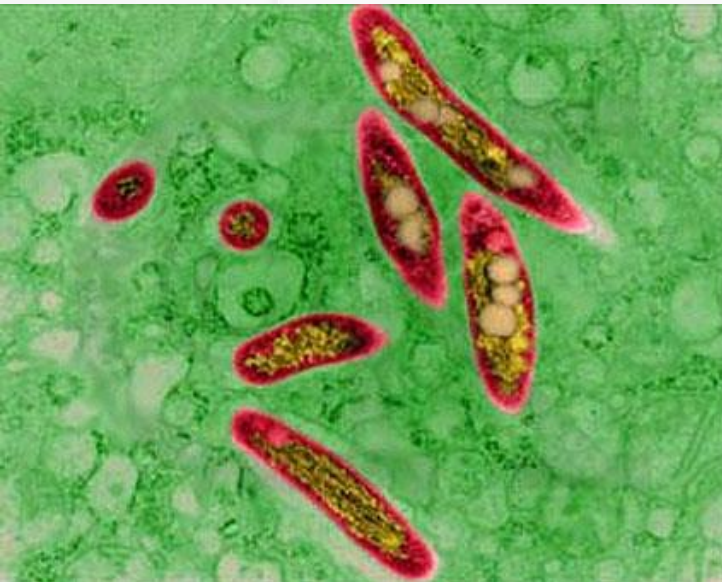


# Princípios de antibioticoterapia

Profª Fátima Fagundes

fagundes.fatima@gmail.com



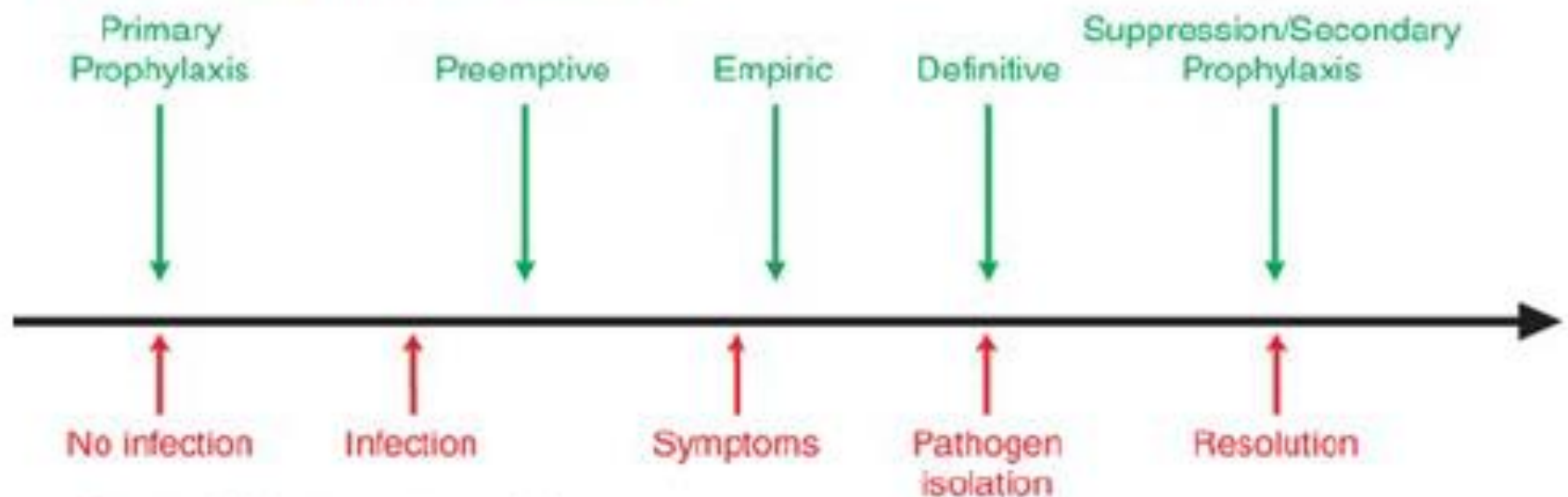
# História



Início de tudo:

- Pasteur, 1861
- Koch, 1876
- Ligaram **agentes às doenças**

### *Categories of antimicrobial therapy*



### *Stages of disease progression*

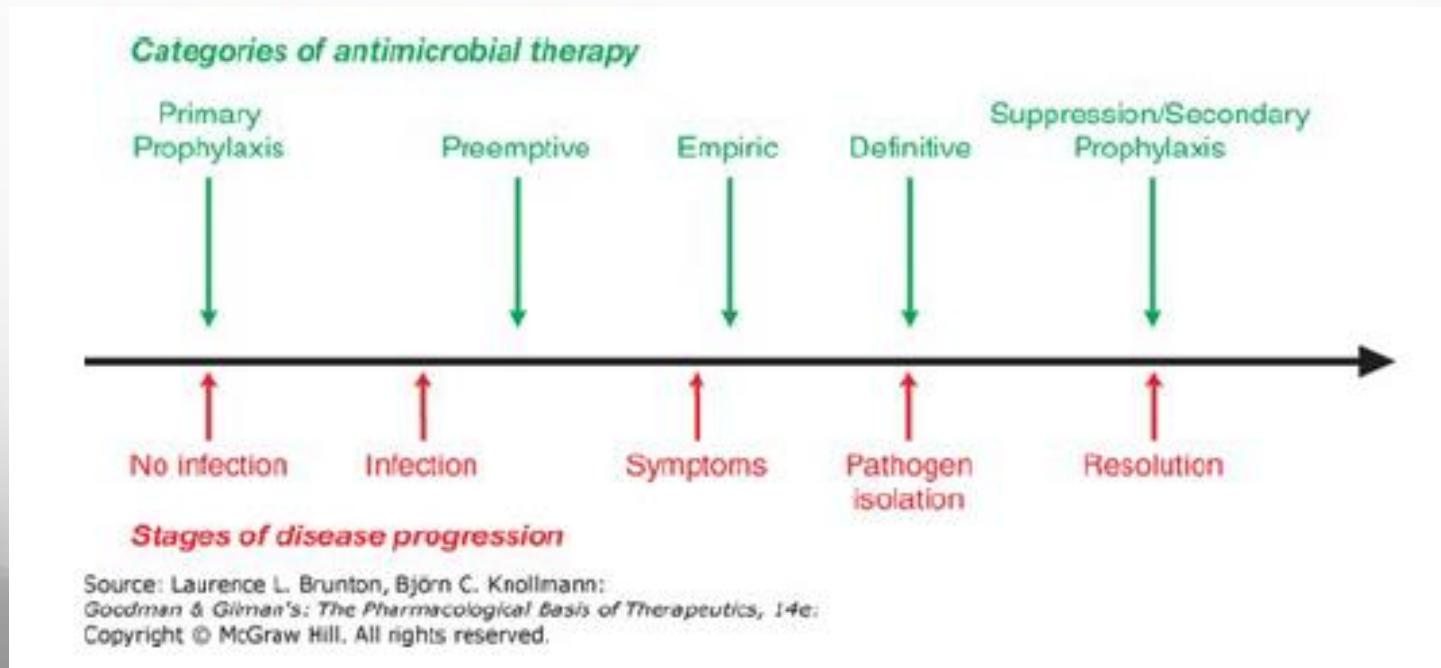
Source: Laurence L. Brunton, Björn C. Knollmann:  
*Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14e*.  
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

# Profilaxia 1ª

- Principal uso:
- Prevenção de infecção de sítio cirúrgico
  - Espectro mais estreito possível
  - Tempo curto
- Outras:
  - Em pacientes com HIV
  - PreP
  - PEP

# Preemptiva

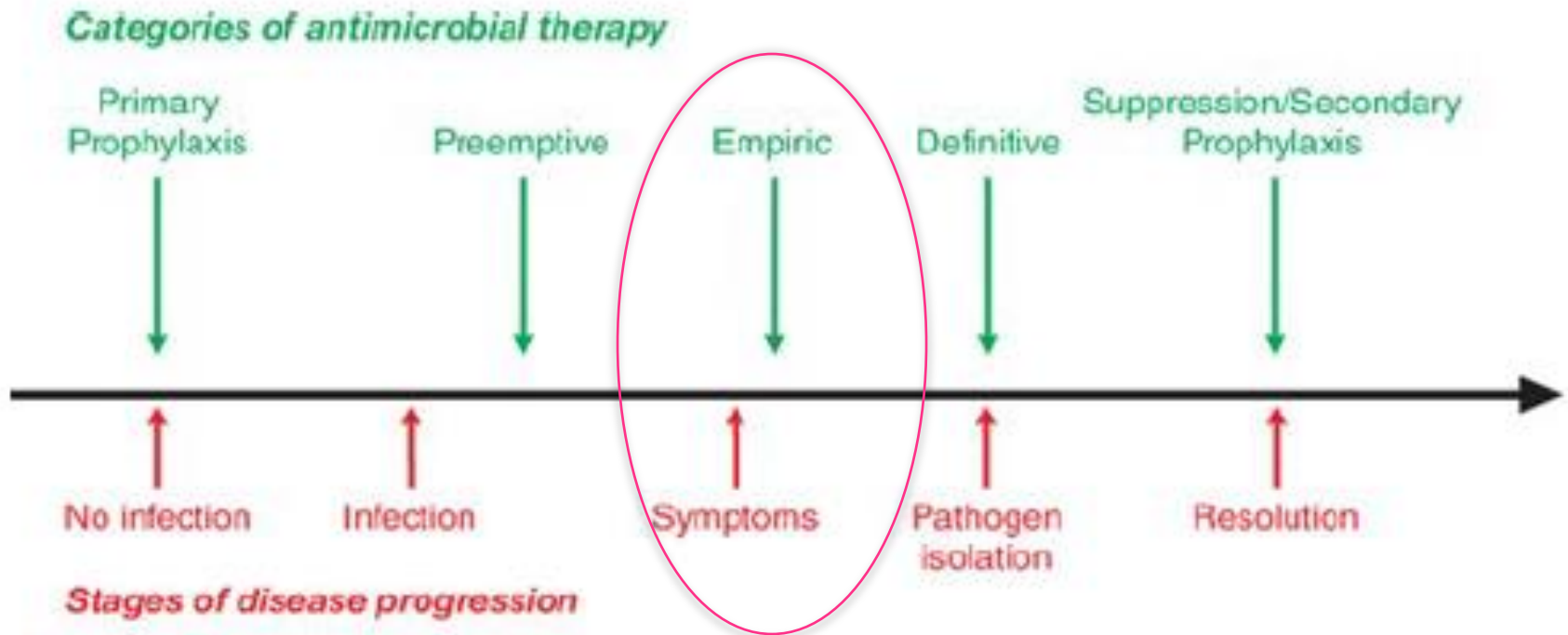
- Transplante de medula:
- Viremia baixa de CMV antes de doença clínica=indicação de tratamento





# Terapia Empírica

- É a forma mais comum de tratamento



Source: Laurence L. Brunton, Björn C. Knollmann:  
Goodman & Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 14e:  
Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

# ESCOLHA DO ANTIBIÓTICO ADEQUADO

- Fatores relacionados à doença e seu agente etiológico
- Fatores do paciente

# FATORES RELACIONADOS À DOENÇA E SEU AGENTE

- Agente **deve ser identificado**
- Caso não seja possível, **ao menos hipóteses relacionada ao quadro clínico do paciente** devem ser feitas
- Informação a respeito da susceptibilidade do agente deve ser a mais fidedigna possível



# Identificação do agente

- Coloração de Gram de líquidos ou tecidos habitualmente estéreis
- ELISA/látex para pesquisa de antígenos bacterianos
- Técnicas moleculares: PCR/NAAT
- Identificação final e definitiva: necessita de cultura

# Testes Rápidos moleculares para detecção de bactérias

TESTES	PATÓGENOS	TEMPO DE DETECÇÃO (minutos)
MALDI-TOF	Bactérias gram-positivas e gram-negativas, leveduras, fungos e micobactérias	10-30
ÁCIDO NUCLEICO	<i>Staphylococcus</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp. <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Proteus</i> spp. <i>Citrobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp.	120-150
ÁCIDO NUCLEICO PEPTÍDICO (PNA) FLUORESCENTE - FISH	<i>Staphylococcus</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp. <i>E. coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Candida</i> spp.	90
PCR	<i>Staphylococcus Coagulase-negativo</i> <i>Staphylococcus aureus</i> sensível à oxacilina <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à oxacilina	60

Adaptado de: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/global-action-plan-on-antimicrobial-resistance>. (24)(25)(26)(27)(28)(29)(30)

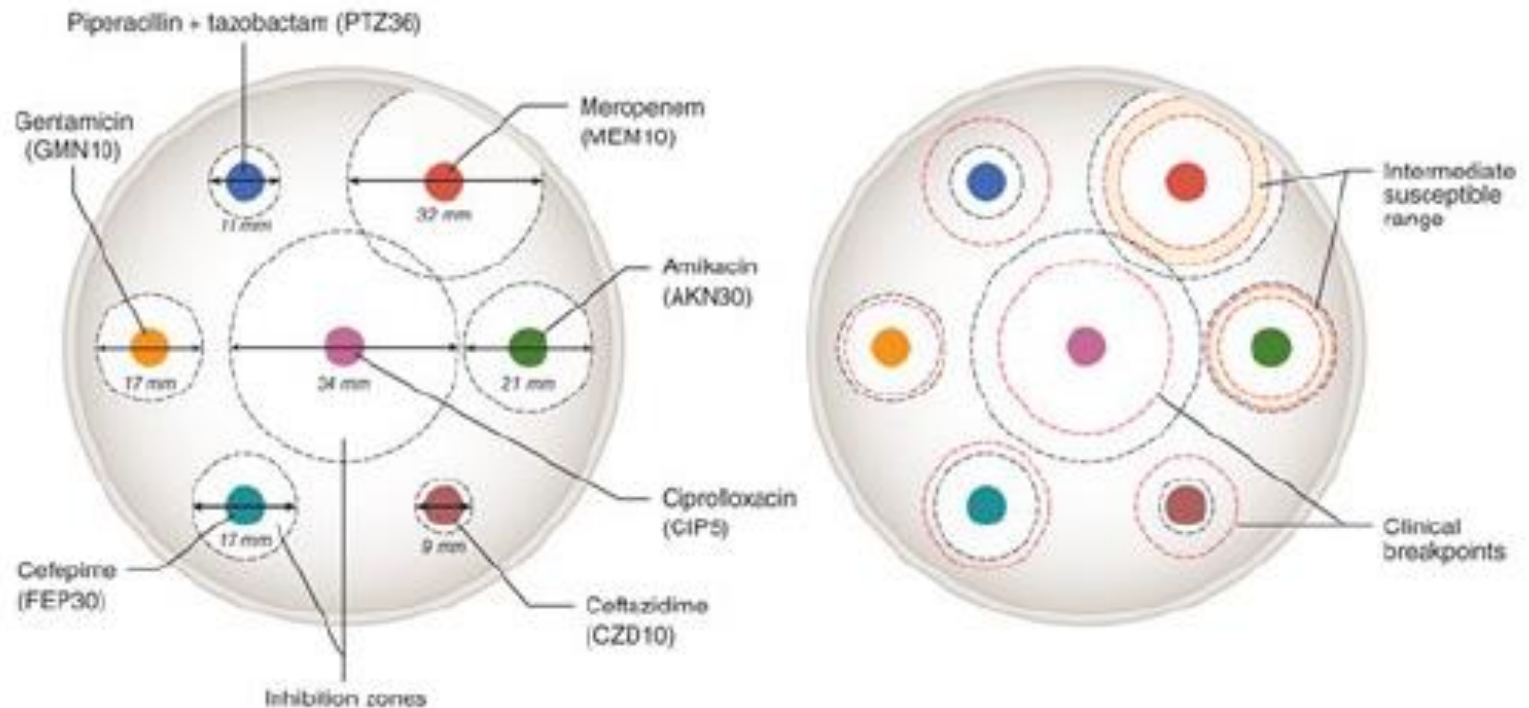
# Identificação do agente

- Na maior parte das vezes é impossível determinar a natureza exata do patógeno infectante antes da instituição do tratamento
- Uso de estatísticas bacteriológicas=útil=aplicação do conhecimento do organismo que causa mais frequentemente uma infecção em um determinado contexto clínico
- Por exemplo:
  - celulite no braço após um pequeno trauma
  - Otite média aguda em uma criança

# IMPORTANTE



# Definição da susceptibilidade



# Definição da susceptibilidade





# MIC



	A	B	C	D	E	F	G	H
Ampicillin/ Sulbactam	128		32					
Piperacillin	128			16		4		
Piperacillin/ Tazobactam	128			16		4		
Ceftazidime	16	8		2				
Aztreonam	16			2	1			
Meropenem	16			2			0.25	
Gentamicin	32			4			0.5	
Amikacin	64			8			1	
Colistin	16			2	1			
Ciprofloxacin	8		2		0.5			
Tigecycline	>8	8						
Trimethoprim/ Sulfamethoxazole	>8	8						

• Clinical breakpoints (mg/L)  
   Minimum inhibitory concentrations

Source: Laurence L. Brunton, Björn C. Knollmann:  
 Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14e:  
 Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.



# TRM

- TRM-TB
- Identifica a presença de genes de resistência de forma imediata
- A bactéria levaria 3 semanas para crescer

# Princípios de Antibioticoterapia

1. Avaliação **adequada do diagnóstico diferencial**, o qual inclui uma infecção bacteriana
2. Mesmo em pacientes com infecção bacteriana óbvia, trate **apenas** quando for modificar o curso clínico
3. No **tratamento empírico** tenha como alvo as **bactérias prováveis** no diagnóstico diferencial
4. Em pacientes **críticos**, há um **limiar mais baixo** para início de **tratamento empírico**
5. Fatores do hospedeiro podem modificar agentes prováveis
6. Princípios de farmacocinética-farmacodinâmica podem influenciar o tratamento

# Princípios de Antibioticoterapia

7. Clínicos devem descalonar a antibioticoterapia com base na microbiologia e biomarcadores
8. Se a terapia não está funcionando, considere controle da fonte e diagnósticos alternativos antes de ampliar o espectro
9. Diferenciar uma nova infecção de falha da terapia inicial
10. A duração do tratamento deve ser baseada em evidências, com uma tendência para o curso mais curto possível

Bennett, John E.; Dolin, Raphael; Blaser, Martin J.. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases E-Book (pp. 1618-1619). Elsevier Health Sciences. Edição do Kindle

# Princípios controversos

- Não há dados clínicos que suportem diferença em eficácia de drogas bacteriostáticas x bactericidas
- Terapia combinada pode ser benéfica em circunstâncias clínicas específicas.
  - Contudo seu uso não é suportado em muitas circunstâncias, podendo resultar em:
    - toxicidade aumentada
    - ruptura da microbiota do hospedeiro
    - seleção e resistência antimicrobiana

Bennett, John E.; Dolin, Raphael; Blaser, Martin J.. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases E-Book (p. 1620). Elsevier Health Sciences. Edição do Kindle.

# Fatores do hospedeiro

- História de reações alérgicas prévias
- Idade:
  - função renal diminuída entre 2-12 meses e nos idosos; atenção
  - Sulfonamidas: podem provocar kernicterus
  - Quinolonas: uso cuidadoso em crianças, dano a cartilagem e artropatia em animais jovens
  - Eventos adversos mais frequentes em idosos;
  - Hipersensibilidade mais frequente em idosos

# Fatores do hospedeiro

## Anomalias genéticas ou metabólicas

- Abacavir e HLA-B\*5701
- Sulfonamidas e deficiência de G6PD

# Fatores do hospedeiro: interações medicamentosas

- Quinolonas: associadas a disglucemia em pacientes diabéticos
- Sulfonamidas podem aumentar a ação de hipoglicemiantes orais
- **Rifampicina: aumenta metabolismo de outros medicamentos: warfarina e inibidores da protease**



# Fatores do hospedeiro: Gestação

- Todos os atbs cruzam a placenta em grau variável
- Drogas seguras: **penicilinas, cefalosporinas, eritromicina, drogas anti-tuberculose**
- Categoria D: tetraciclinas, voriconazol, aminoglicosídeos
  - Tetraciclinas:
    - efeitos na dentição fetal,
    - GESTANTES mais vulneráveis tb a esteatohepatite aguda, pancreatite e insuficiência renal

# Fatores do hospedeiro: Gestação

QUADRO 1 Drogas na gravidez – Classificação do FDA	
Categoria	Interpretação
A	<b>Estudos controlados mostram risco ausente</b> Estudos bem controlados, adequados, em mulheres grávidas não demonstram risco para o feto.
B	<b>Nenhuma evidência de risco em humanos</b> Achados em animais mostraram risco, mas em humanos não ou, se estudos humanos adequados não foram feitos, os achados em animais foram negativos.
C	<b>Risco não pode ser excluído</b> Não existem estudos positivos em humanos e em animais para risco fetal ou simplesmente inexistem estudos. Contudo, os benefícios potenciais justificam o risco potencial.
D	<b>Evidência positiva de risco</b> Dados de investigação ou após liberação no mercado mostram risco para o feto. Mesmo assim, os benefícios potenciais podem sobrepujar o risco.
X	<b>Contra-indicado na gravidez</b> Estudos em animais e humanos, ou relatados de investigação ou após liberação no mercado, mostraram risco fetal, que claramente é maior que os benefícios potenciais.

# Fatores do hospedeiro: Gestação

- IMP: farmacocinética da droga alterada; mas possuímos poucos dados
- Todos os atbs são excretados no leite materno; habitualmente em baixas concentrações.
- Ácido nalidíxico e sulfonamidas, mesmo em baixas concentrações podem causar danos

# Função renal e hepática

- Capacidade do paciente metabolizar ou excretar o fármaco
- **AVALIAR SE HÁ CONTRA-INDICAÇÃO ABSOLUTA OU SE É POSSÍVEL CORRIGIR A DOSE**

# Função renal e hepática

- Sempre verificar se há necessidade de corrigir a dose:
- Alguns efeitos colaterais relacionados ao acúmulo da droga
  - Penicilina G e imipenem: hiperexcitabilidade neuromuscular
  - Supressão medular pelo cloranfenicol: mais comum em pacientes com disfunção hepática, redução da dose

# Caso Clínico

- Paciente 20 anos, morador e natural de Rio Branco-AC, estudante. Evoluindo após politraumatismo com choque hipovolêmico e insuficiência renal aguda. Após 5 dias de internação apresentou tosse produtiva, febre e dor pleurítica a direita.
- Iniciada antibioticoterapia com meropenem + vancomicina, em doses corrigidas devido a insuficiência renal. Após 5 dias sem resposta clínica ao esquema instituído.
- Apresentando recuperação progressiva da função renal.

Importante: corregir E  
recorrer



# Farmacocinética

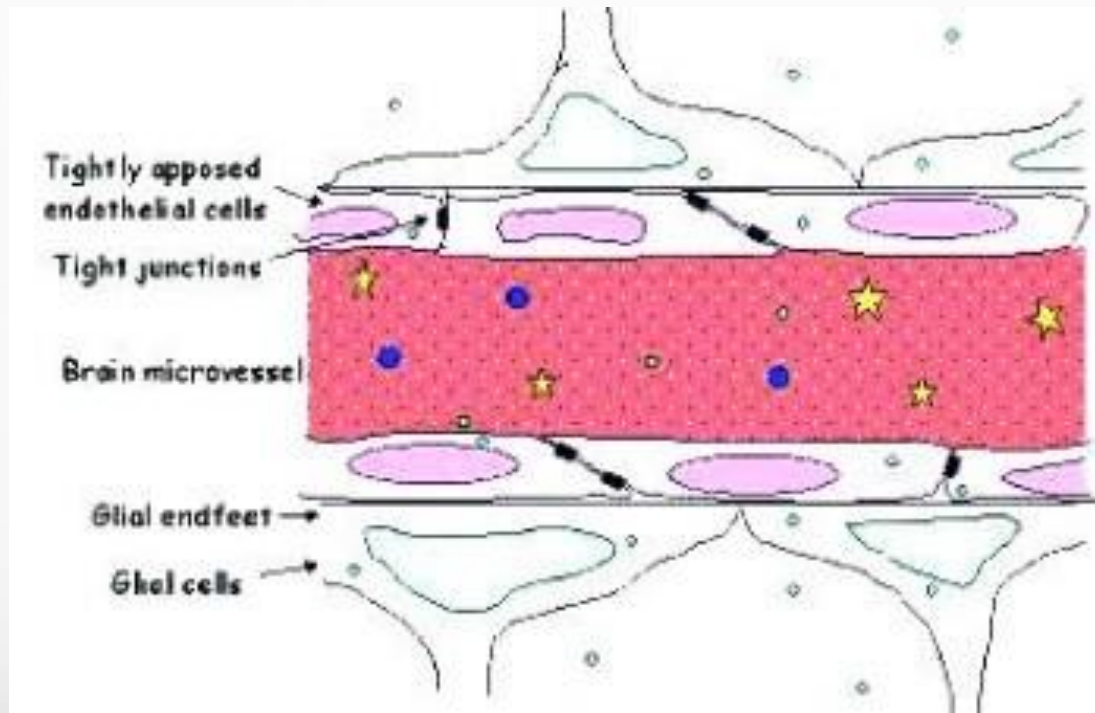
# Fatores relacionados à doença: Penetração dos antimicrobianos nos compartimentos anatômicos

- Patógeno causa doença em um órgão específico, na verdade em um compartimento específico do órgão
- Na escolha: crucial considerar **penetração** do atb no sítio que se deseja tratar.

# Penetração:

- Barreira físicas que a droga deve ultrapassar=> relacionadas ao coeficiente de partição octanol-água, que é uma medida da hidrofobicidade
- Moléculas hidrofóbicas se concentram na bicamada lipídica, enquanto que moléculas hidrofílicas se concentram no sangue, citossol e outros compartimentos aquosos.
- Propriedades químicas da droga

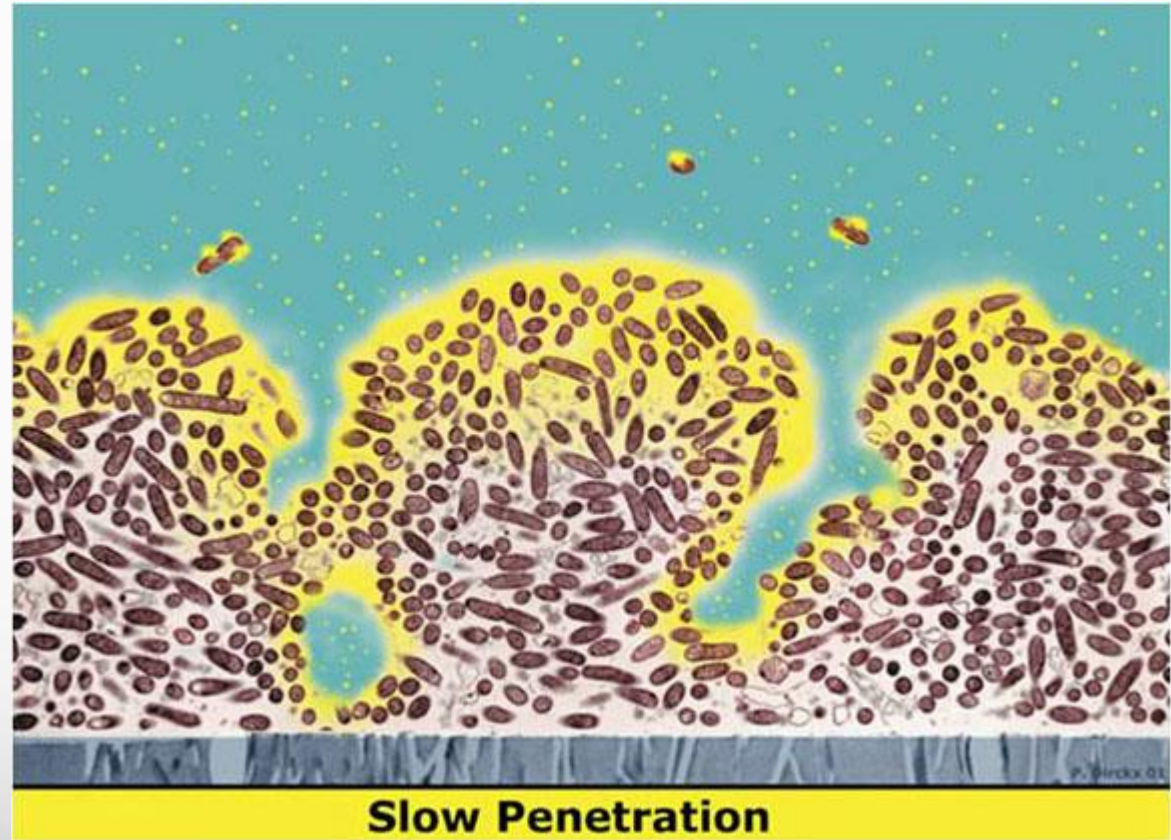
# Penetração: SNC



- Antimicrobianos que são polares em pH fisiológico em geral penetram mal
- Contudo a integridade da barreira é diminuída durante a infecção bacteriana ativa

# Penetração: vegetações e biofilme

- Biofilmes são colônias de células de crescimento lento dentro de uma matriz de um exopolímero, de carga negativa
- Formam-se em próteses valvares, cateteres, próteses articulares
- Restringem a difusão e muitas vezes ligam o ATB



# Farmacocinética

- Há variabilidade da farmacocinética
  - Entre pacientes diferentes
  - No mesmo paciente dependendo do momento



# Dose e posologia

- Embora susceptibilidade seja essencial, não prediz completamente a resposta do paciente
- O Paciente é exposto a concentrações dinâmicas da droga
- A bactéria é exposta a uma determinada curva concentração-tempo
- A forma desta curva é um determinante importante da eficácia do antibiótico
- A resposta vai variar de acordo com o MIC do antibiótico para aquela bactéria



# Farmacodinâmica

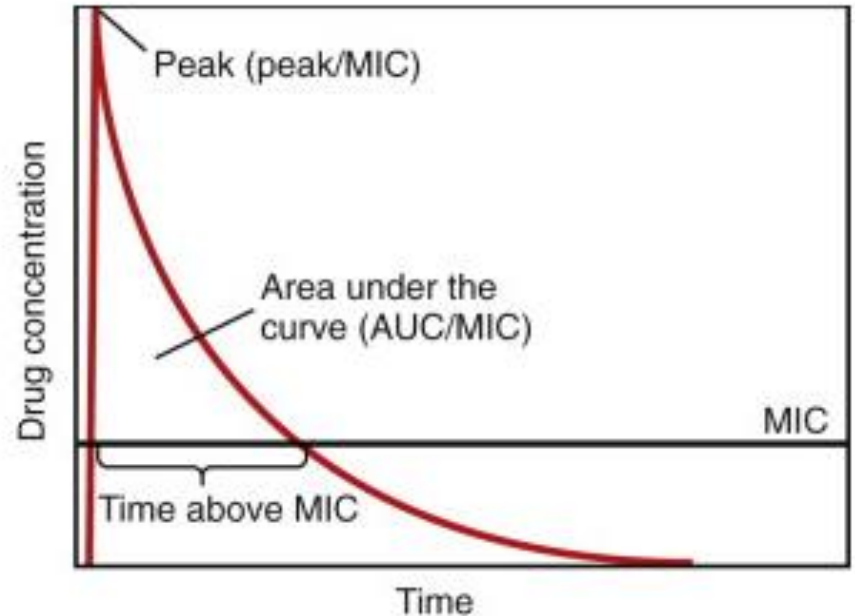
- P.ex: resistência a vancomicina está presente quando  $MIC > 2.0 \text{ mg/L}$
- Pacientes com infecção por MRSA (estafilococos resistentes a meticilina) tratados com vancomicina, taxa de sucesso:
  - 61% se MIC de  $0,5 \text{ mg/L}$
  - 28% se MIC de  $1,0 \text{ mg/L}$
  - 11% se MIC de  $2,0 \text{ mg/L}$
- Desfecho pior quanto maior o MIC
- Para determinar um desfecho terapêutico é importante relacionar a exposição à droga ao MIC

# Farmacodinâmica

- A dose em si é uma medida ruim da exposição ao antimicrobiano
- Porquê?
- Variações no mesmo paciente
- Entre pacientes
- Medida importante: quantidade de droga atingida no sítio da infecção

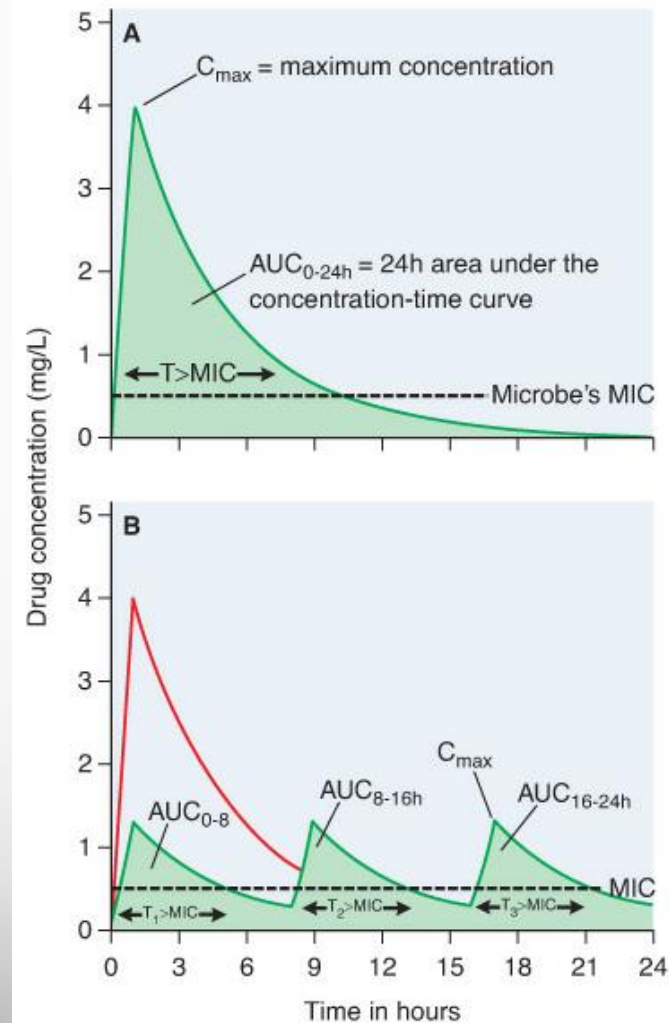
# Farmacodinâmica

- Morte bacteriana ótima pode ser atingida maximizando certas formas da curva tempo-concentração
- AUC=area under the curve=área sob a curva



# Farmacodinâmica

- Mesma dose acumulada em 24 horas, AUC 0-24 similar independente de ser administrado 1 ou 3 vezes ao dia; **AUC/MIC varia pouco com a posologia**
- A  $C_{pmax}$  irá diminuir para 1/3 se a mesma dose é dividida em 3 e administrada mais frequentemente.
- Assim:
  - $C_{pmax}/MIC$  diminui.
  - $T > MIC$  aumenta



# Farmacodinâmica

- Qual destes parâmetros é mais importante para a morte microbiana?
  - AUC/MIC
  - Cpmáx/MIC
  - T/MIC

# Farmacodinâmica

- Depende do antimicrobiano;
- $\beta$ -lactâmicos: TEMPO ACIMA DO MIC; aumentar a concentração para mais que 4-6 vezes o MIC não aumenta a eficácia
- Aminoglicosídeos: concentração máxima, possuem efeito pós-antibiótico

# Farmacodinâmica

- A posologia é escolhida então, de acordo com a eficácia estar relacionada com:
  - AUC/MIC
  - CP<sub>max</sub>/MIC
  - T > MIC

# Quimioterapia

- Termo criado por Ehrlich no início do século XX de forma ampla
- Capacidade de explorar diferenças bioquímicas entre patógeno e hospedeiro=> toxicidade seletiva

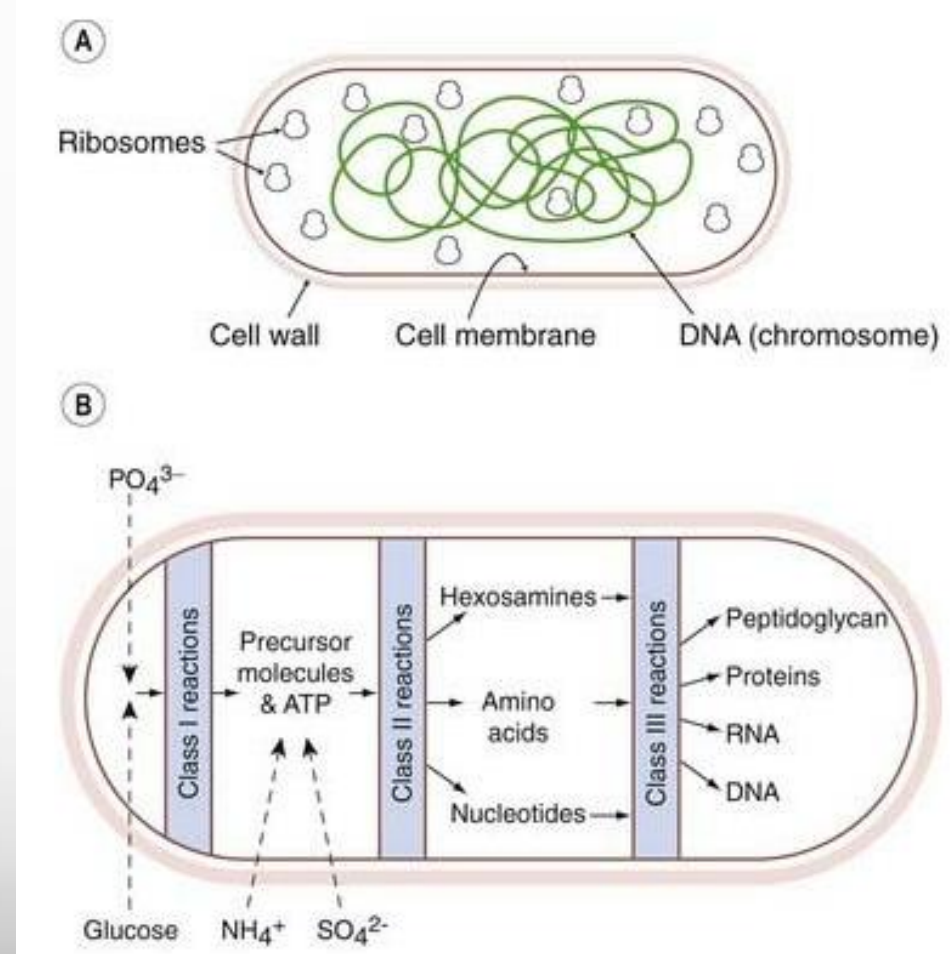


# As bases moleculares da quimioterapia

- Procariotas (células sem núcleo): Bactérias
- Eucariotas (nucleadas): protozoários, fungos, helmintos
- Vírus
- Prions
- Células cancerosas

# Estrutura da célula bacteriana

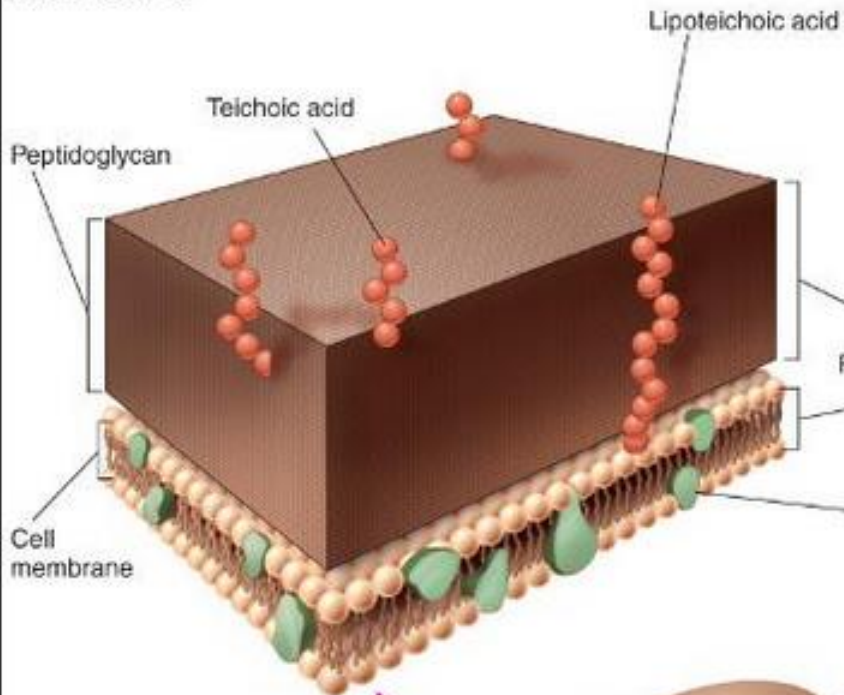
- Parede celular contém peptidoglicano em todas as espécies de bactérias exceto *Mycoplasma*
- A função da parede celular é dar suporte à membrana plasmática que está sujeita a uma pressão de 5 atmosferas em gram negativos e 20 atmosferas em gram positivos
- Membrana+parede=envelope da célula
- Na bactéria o material genético consistindo em um cromossoma fica espalhado no citoplasma.
- Não há mitocôndria



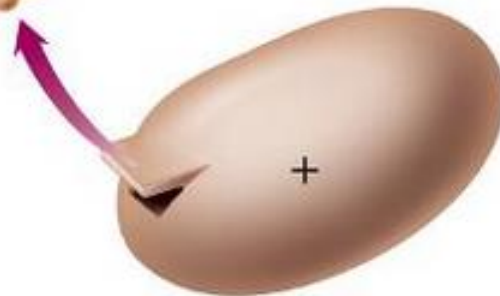
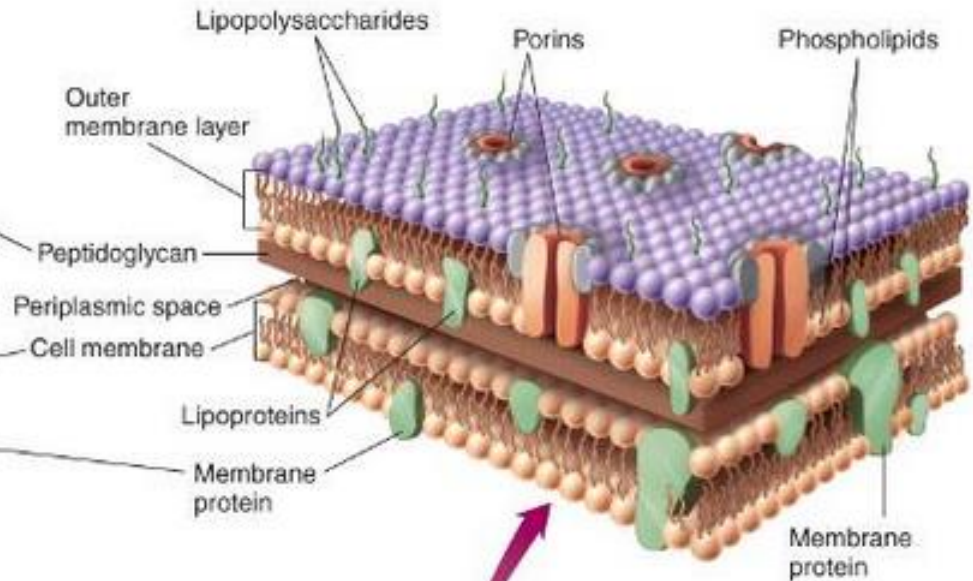
# Gram+/Gram -

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

**Gram-Positive**



**Gram-Negative**



# Alvos potenciais

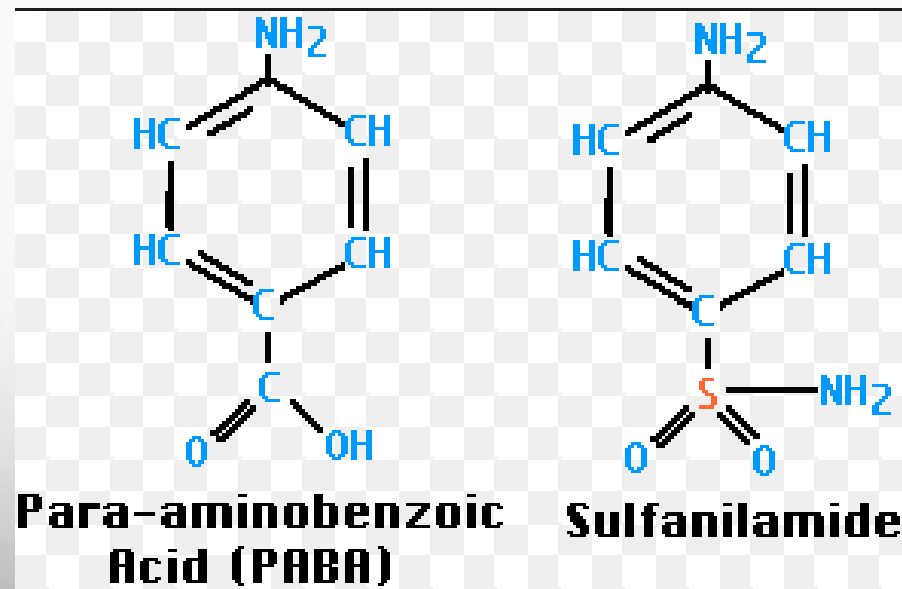
- Reações presentes apenas na célula bacteriana
- Reações de *sensibilidade diferente*
- Estruturas como a membrana celular

# Biossíntese do folato

- Exemplo de via metabólica encontrada em bactérias mas não em humanos
- Folato é necessário para a síntese de DNA tanto para bactérias como para humanos
- Humanos: não sintetizam, obtém da dieta
- Bactérias: sintetizam, não conseguem transportar folato do meio

# Sulfonamidas

Radical sulfanilamida-uma estrutura análoga à do ácido para-aminobenzoico (PABA) que é essencial para a síntese do folato.



# Síntese de peptidoglicano

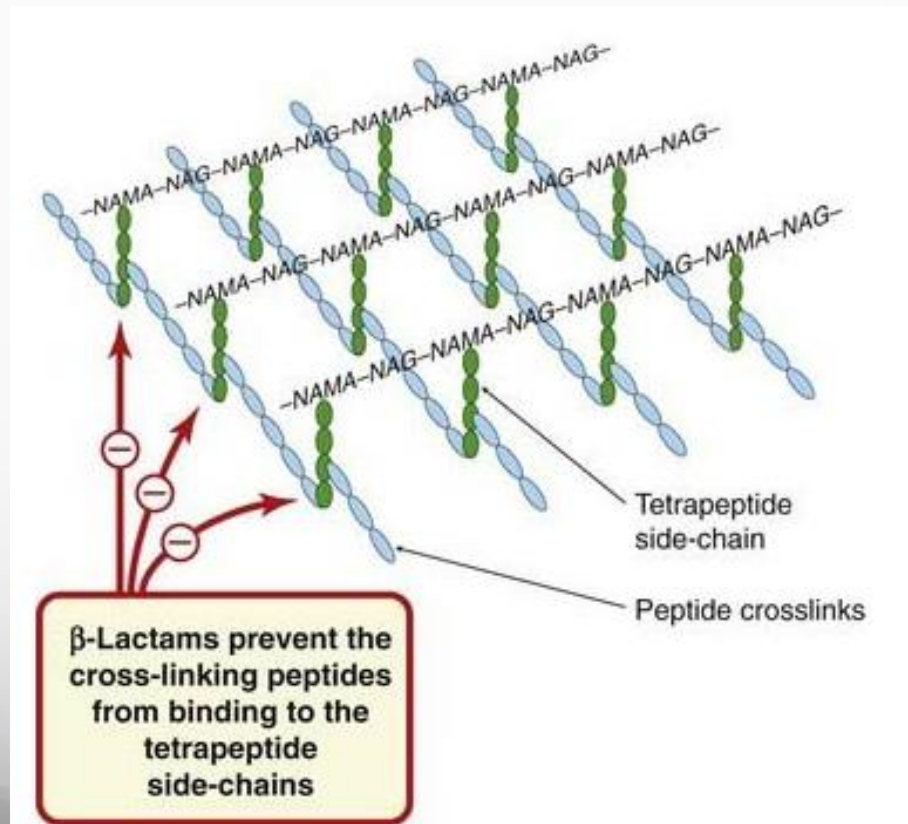
- Peptideoglicano: Componente da **parede bacteriana**
  - Equivalente a uma bolsa não distensível que contém toda a bactéria
  - Não ocorre em células eucariotas
  - Em gram negativos: espessura única
  - Gram positivos: 40 camadas
  - trama resistente para resistir a alta pressão osmótica.

# Síntese de Peptideoglicano

- Passo vulnerável
- Sítio de ação de múltiplos antibióticos:
- Vancomicina:
  - inibe a liberação da unidade formadora de peptideoglicano de seu carreador
- Penicilinas, cefalosporinas e outros  $\beta$ -lactâmicos:
  - formam ligações covalentes com as proteínas de ligação da penicilina (PBPs)
  - inibem a transpeptidação final assim prevenindo a formação das ligações cruzadas



# Esquema de uma camada de peptideoglicano de uma célula bacteriana (*S. aureus*)



Sítio de ação dos  
 $\beta$ -lactâmicos

# Membrana plasmática como alvo

- As polimixinas são antibióticos peptídeos catiônicos, contendo grupos hidrofílicos e lipofílicos
- Possuem um efeito seletivo nas membranas celulares bacterianas.
- Agem como detergentes seletivos

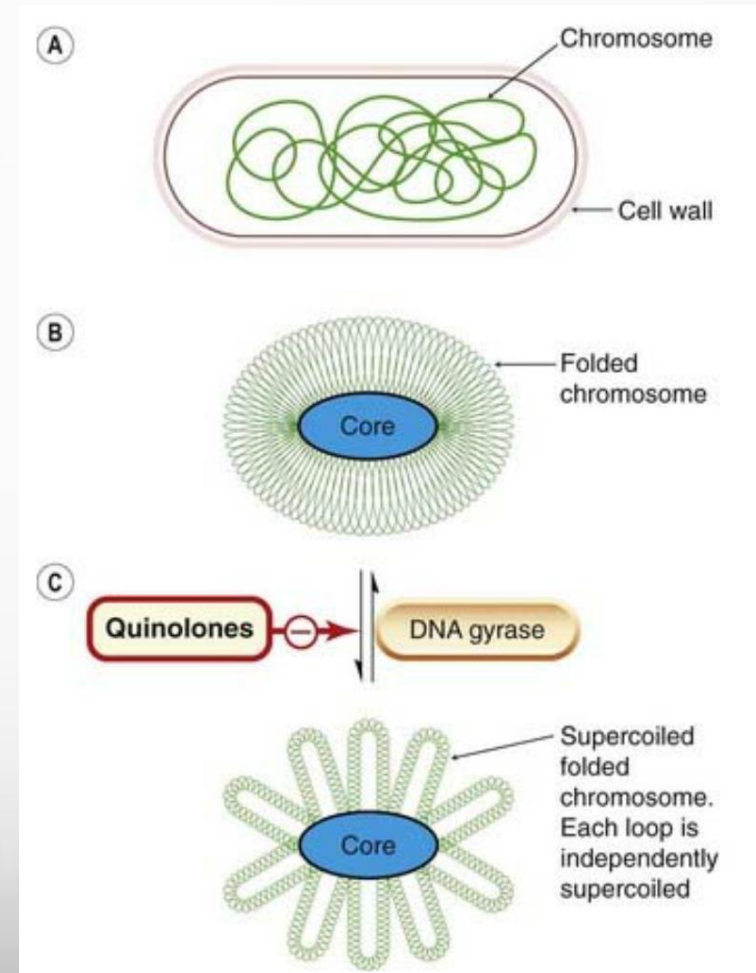
# Síntese de proteína

- Ocorre nos ribossomas
- Diferentes eucariotas X procariotas
- Ribossoma bacteriano: subunidade 50S e uma 30S
- Outros elementos envolvidos: RNA mensageiro (RNAm), RNA transportador (RNAt).

# Síntese de ácidos nucleicos

- DNA
- RNA (RNAm, RNAt, RNAr)
- Sítio de ação das quinolonas: inibição da DNA girase que é estruturalmente diferente da enzima humana
- O cromossoma da *E.coli*: 1300 mm de comprimento contido em um envelope celular de 2  $\mu\text{m}$  x 1  $\mu\text{m}$

= equivalente a 50 m de algodão contido em uma caixa de fósforos



# Mecanismos de resistência bacteriana

# Resistência Bacteriana

- Análises genéticas indicam que os mecanismos de resistência forma desenvolvidos pelas bactérias **2 a 2,5 BILHÕES de anos atrás**
- **Microorganismos estão nesta guerra 20 milhões de vezes o tempo que nós sabemos da sua existência**

Bennett, John E.; Dolin, Raphael; Blaser, Martin J.. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases E-Book (p. 1626). Elsevier Health Sciences. Edição do Kindle.

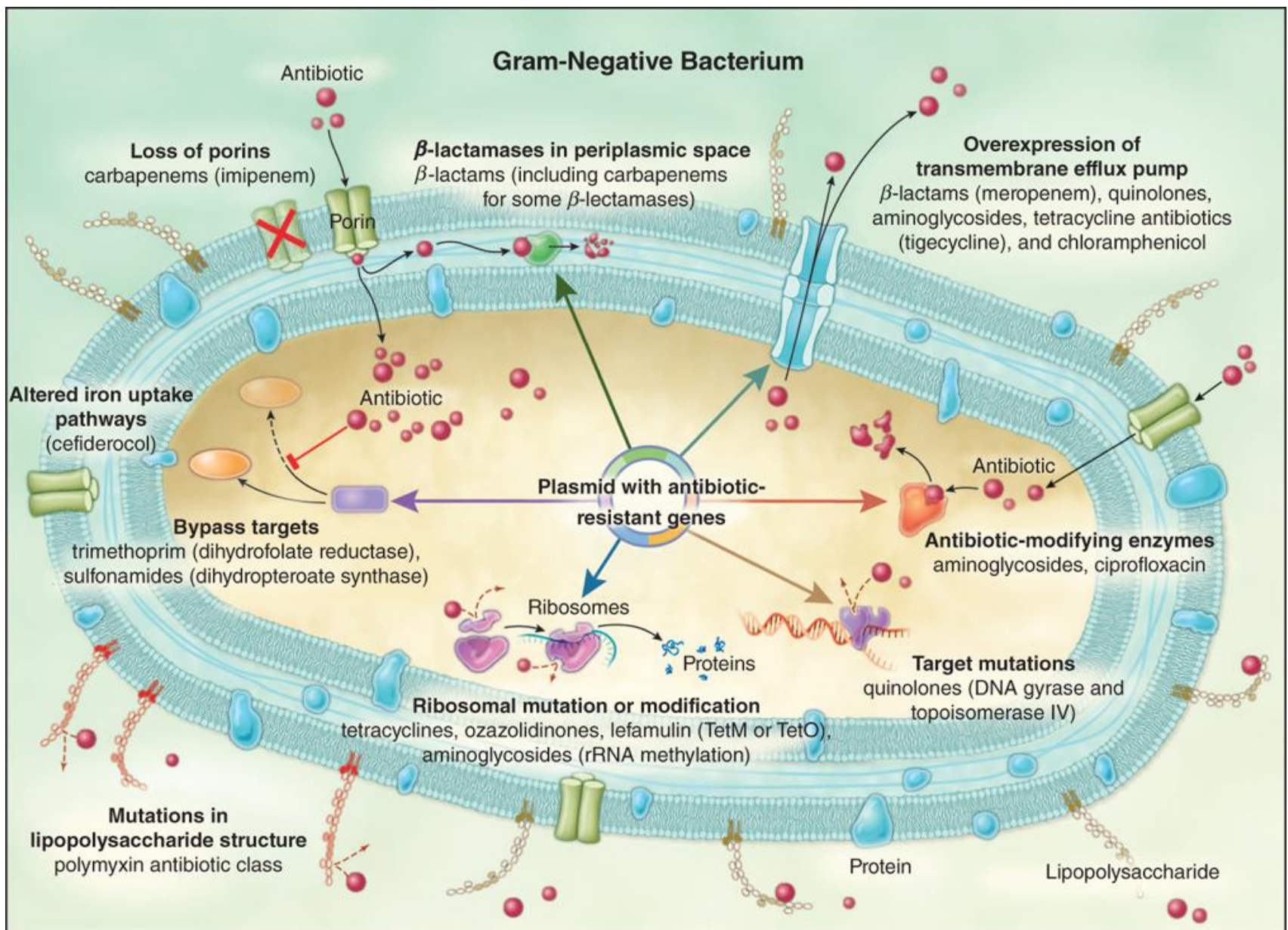
# Resistência Bacteriana

**Tabela 1** – Taxa de mortalidade segundo a causa estimada para o ano de 2050.

<b>Câncer</b>	8.2 Milhões
<b>Cólera</b>	100.000–120.000
<b>Diabetes</b>	1.5 Milhões
<b>Doença Diarreica</b>	1.4 Milhões
<b>Sarampo</b>	130.000
<b>Acidentes automobilísticos</b>	1.2 Milhões
<b>Tétano</b>	60.000
<b>Resistência Antimicrobiana</b>	10 Milhões

*Adaptado de Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. The Review of Antimicrobial Resistance. May 2016, Chaired by Jim O'Neill.*





Source: Joseph Loscalzo, Anthony Fauci, Dennis Kasper, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson: Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e Copyright © McGraw Hill. All rights reserved.

Citation: Chapter 145 Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents, Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21e; 2022. Available at: <https://accessmedicine.mhmedical.com/ViewLarge.aspx?figid=266363891&gbosContainerID=0&gbosid=0&groupID=0&sectionId=263548542&multimediaId=undefined> Accessed: June 13, 2023

Copyright © 2023 McGraw-Hill Education. All rights reserved.



# Produção de enzimas de inativação

- Inativação dos  $\beta$ -lactâmicos= $\beta$ -lactamases que clivam o anel  $\beta$ -lactâmico de penicilinas e cefalosporinas
- *Staphylococci*
  - principal espécie bacteriana que produz  $\beta$ -lactamases
  - genes que codificam estas enzimas: em plasmídeos que podem ser transferidos por transdução

# Produção de enzimas de inativação

- Gram negativos: também podem produzir  $\beta$ -lactamases
  - Enzimas induzíveis e cromossomiais
  - Codificadas por transposons, que podem carrear determinantes de resistência a vários outros antimicrobianos
- Cloranfenicol, aminoglicosídeos: também podem ser inativados

# Alteração de sítio de ligação da droga

- Mutação da subunidade ribossomal 30S=resistência dos aminoglicosídeos
- Mutação da subunidade ribossomal 50S=resistência a eritromicina
- Mutação nos PBPs\*=resistência aos  $\beta$ -lactâmicos

\* Penicilin Binding Proteins

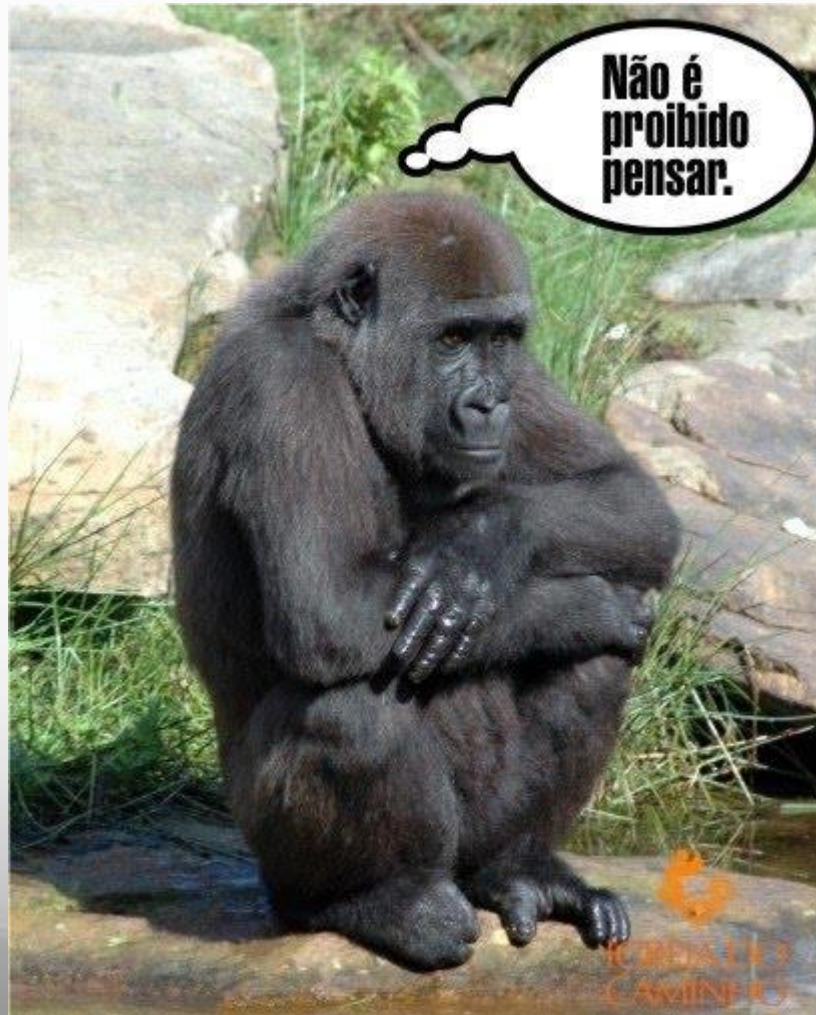
# Redução do acúmulo da droga na bactéria

- Bombas de efluxo
- Inibição da síntese de porinas: evitando entrada de antibióticos hidrofílicos
- Alterações de permeabilidade envolvendo os componentes polissacarídicos da membrana externa dos gram negativos
- Mutações no envelope: afetam o acúmulo de aminoglicosídeos,  $\beta$ lactâmicos, cloranfenicol, antibióticos peptídicos e tetraciclina

# Desenvolvimento de uma via que bypassa a reação inibida pela droga

- Resistência a trimetoprim: síntese de dihidrofolato redutase sem afinidade pela droga carregada por plasmídeo
- Resistência a sulfonamidas: mediada por plasmídeos e resulta da produção de uma forma de dihidropteroato sintetase de baixa afinidade por sulfonamidas

# Os antimicrobianos



# Introdução

- 1928, Alexander Fleming: placa de *staphylococci* contaminada por bolor do gênero *Penicillium*



# Introdução

- 1932, I.G. Farbenindustrie. Patente de Prontosil e vários outros corantes contendo grupamento sulfonamida
- 1938, Domagk observou o efeito terapêutico de Prontosil em ratos com infecções estreptocócicas e ganhou o prêmio Nobel de medicina
- 1940, Oxford: Florey, Chain et al: mostraram poderosa propriedade terapêutica da penicilina em ratos infectados e sua **atoxicidade**, iniciando a 'era dos antimicrobianos'



# Sulfonamidas

# Sulfonamidas

- Principais compostos:
  - Sulfametoxazol
  - Trimetoprim
  - Sulfassalazina
  - Sulfadiazina

# Espectro de ação

- *S. pneumoniae*, *S. aureus*
- *H. influenzae*: Variável
- *Nocardia*, *Actinomyces*
- *Klebsiella granulomatis*, *Chlamydia trachomatis*,
- *H. ducreyi*: Variável
- Desenvolvimento crescente de resistência

*N. meningitidis*

*E. coli*

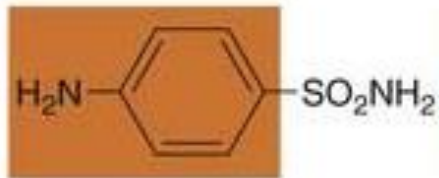
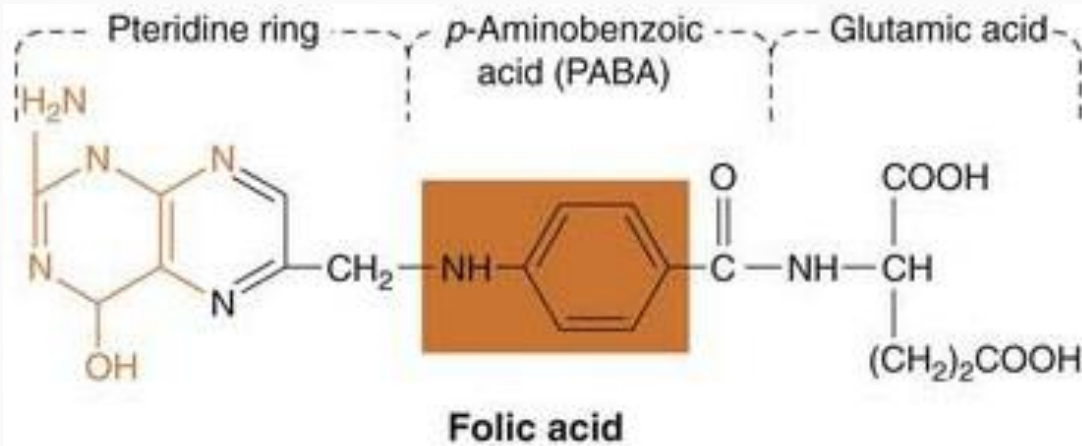
*Shigella*

*Streptococcus*

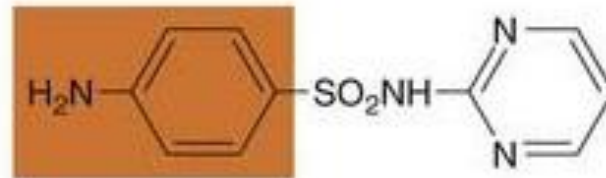
*pyogenes*

} resistência

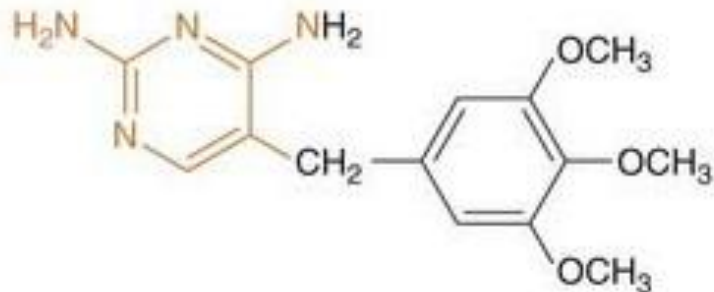
# Estrutura



Sulfanilamide



Sulfadiazine



Trimethoprim (dihydrofolate reductase inhibitor)

# Mecanismo de ação

- Sulfanilamida  $\approx$  ácido para amino benzóico (PABA)
- PABA: Precursor essencial na síntese do ácido fólico, necessário para a síntese de DNA e RNA em bactérias
- As **sulfonamidas** competem com o PABA pela enzima **dihidropteroato sintetase**

# Mecanismo de ação

- Inibem o crescimento das bactérias, não as matam (bacteriostático não bactericida)
- Ação inibida pela presença de pus ou produtos de degradação tecidual (timidina e purinas que podem ser utilizadas diretamente)
- Resistência mediada por plasmídeos

# Classes de sulfonamidas

CLASS	SULFONAMIDE	SERUM $t_{1/2}$ (hours)
Absorbed and excreted rapidly	Sulfisoxazole	5-6
	Sulfamethoxazole	11
	Sulfadiazine	10
Poorly absorbed— active in bowel lumen	Sulfasalazine	—
Topically used	Sulfacetamide	—
	Silver sulfadiazine	—
Long-acting	Sulfadoxine	100-230

# Farmacocinética

- Boa absorção oral
- Risco de sensibilização ou reações alérgicas pelo uso tópico
- Atravessam barreira hemato-encefálica e placentária
- Metabolizados no fígado
- Excreção urinária



# Eventos adversos

Sulfonamidas

# Hepatite

- 0,1% dos pacientes
- Clínica
  - Náuseas, vômitos
  - Febre
  - Hepatomegalia
  - Icterícia
- Evidência laboratorial de disfunção hepatocelular
- Usualmente 3-5 dias pós o início da sulfonamida
- Pode evoluir para óbito

# Reações de hipersensibilidade

- Geralmente na primeira semana
  - Síndrome de Stevens-Johnson
  - Necrólise epidérmica tóxica
  - Eritema pigmentar fixo
  - Eritema nodoso
  - Vasculite similar a periarterite nodosa
  - Febre
  - Reações anafilactóides
  - Lupus induzido por droga
  - Doença do soro
  - Necrose Tubular Aguda
  - Nefrite intersticial
  - Angiite necrotizante

## Erythema nodosum

---



Painful erythematous nodules of erythema nodosum are often found in a symmetric distribution on the legs. The nodules can also appear to be pigmented.

*Courtesy of Lee T Nesbitt, Jr. The Skin and Infection: A Color Atlas and Text, Sanders CV, Nesbitt LT Jr (Eds), Williams & Wilkins, Baltimore. 1995. <http://www.lww.com>*

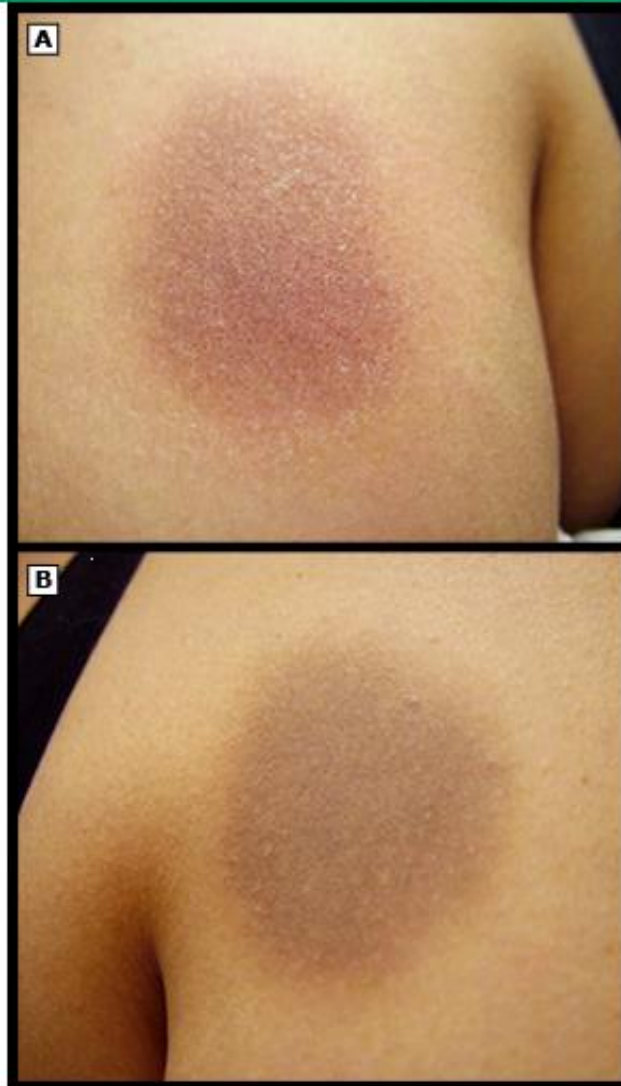
## Fixed drug eruption



Fixed drug eruption. An oval lesion occurred at the identical site where it had occurred previously. In both episodes, the rash emerged after this patient ingested a sulfonamide antibiotic. Note the eroded blister in the center of the lesion. *Reproduced with permission from: Goodheart HP, MD. Goodheart's Photoguide of Common Skin Disorders, 2nd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. Copyright © 2003 Lippincott Williams & Wilkins.*

## Fixed drug eruption

---



Fixed drug eruptions (A) typically resolve with postinflammatory hyperpigmentation (B).

Copyright © Chris Ha, MD, DermAtlas; <http://www.dermatlas.org>.



## Erythema multiforme

---



---

Characteristic target lesions of the palm in erythema multiforme begin with a central vesicle.

*Courtesy of Lee T Nesbitt, Jr. The Skin and Infection: A Color Atlas and Text, Sanders CV, Nesbitt LT Jr (Eds), Williams & Wilkins, Baltimore 1995. <http://www.lww.com>*

## Drugs associated with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN)

More Frequently	Less Frequently
Allopurinol	Cephalosporin
Amithiozone (anti-tuberculosis agent)	Diclofenac
Amoxicillin	Ethambutol
Ampicillin	Fenbufen
Barbiturates	Fluoroquinolone
Carbamazepine	Ibuprofen
Hydantoins	Ketoprofen
Lamotrigine	Naproxen
Nevirapine	Pantoprazole
Phenylbutazone	Rifampin
Piroxicam	Sertraline
Sulfadiazine	Sulindac
Sulfadoxine	Tenoxicam
Sulfasalazine	Thiabendazole
Trimethoprim-sulfamethoxazole (cotrimoxazole)	Tiaprofenic acid
	Tramadol
	Vancomycin

Drugs are listed in alphabetical order within each column.

*Adapted and modified from: Roujeau, JC, Stern, RS, N Engl J Med 1994; 331:1272.*



## Cutaneous changes of Stevens-Johnson Syndrome



Generalized eruption of lesions that initially had a target-like appearance but then became confluent, brightly erythematous, and bullous. The patient had extensive mucous membrane involvement and tracheobronchitis.

*Reproduced with permission from: Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. In: Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology: Common and Serious Diseases, 3rd edition, Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K, et al (Eds), McGraw-Hill, New York 1997. Copyright © 1997 McGraw-Hill.*

## Stevens-Johnson syndrome



Vesicles and bullae are characteristic cutaneous findings in Stevens Johnson syndrome.

Reproduced with permission from: [www.visualdx.com](http://www.visualdx.com). Copyright Logical Images, Inc.



## Mucosal changes in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN)



© 2011 Logical Images, Inc.

Changes similar to those observed in SJS/TEN can be observed also in erythema multiforme majus.

Reproduced with permission from: [www.visualdx.com](http://www.visualdx.com). Copyright Logical Images, Inc.

UpToDate®

# Características que podem levar a suspeita de **reação mais grave:**

- 1) **Edema da face**
- 2) **Hipereosinofilia periférica acentuada**
- 3) **Lesões de mucosa**
- 4) **Pele dolorida ou de tonalidade violácea**

# Eventos adversos: hematológicos

- Anemia hemolítica aguda: pode estar relacionada a deficiência de G6PD ou não
- Agranulocitose: em 0,1% dos pacientes que recebem sulfadiazina;
- Aplasia medular: pode ser fatal; supressão reversível comum nos pacientes com reserva medular reduzida

# Eventos adversos

- Insuficiência renal aguda devido a nefrite intersticial ou cristalúria: **cuidado em pacientes nefropatas, principalmente quando usar sulfadiazina; ingesta de pelo menos 1200 ml de água/dia**
- Cianose causada por metahemoglobinemia
  - Efeitos leves a moderados: náuseas e vômitos, cefaleia e depressão
- Sulfassalazina pode causar infertilidade transitória em homens

# Na gestação

- As sulfonamidas não devem ser administradas no último mês da gestação
- Competem pelos sítios de ligação da bilirrubina-albumina = aumento de níveis fetais de bilirrubina não-conjugada = risco de kernicterus.

# Interações medicamentosas

- Anticoagulantes orais
- Hipoglicemiantes orais
- Hidantoína
- **Sulfonamidas potencializam a ação destas drogas**  
provavelmente por:
  - Inibição do metabolismo
  - Deslocamento da albumina



# Sulfas de uso tópico

- NÃO USAR EM PACIENTES COM HISTÓRIA DE ALERGIA A SULFAS
- Sulfacetamida:
  - Uso ocular, boa penetração
- Sulfadiazina de prata:
  - inibe o crescimento de quase todas as bactérias e fungos patogênicos, incluindo espécies resistentes a sulfonamidas
  - Utilizada para inibir crescimento bacteriano em queimaduras
  - **Não deve ser utilizada para tratamento de infecções estabelecidas**
  - Bactérias podem se tornar resistentes

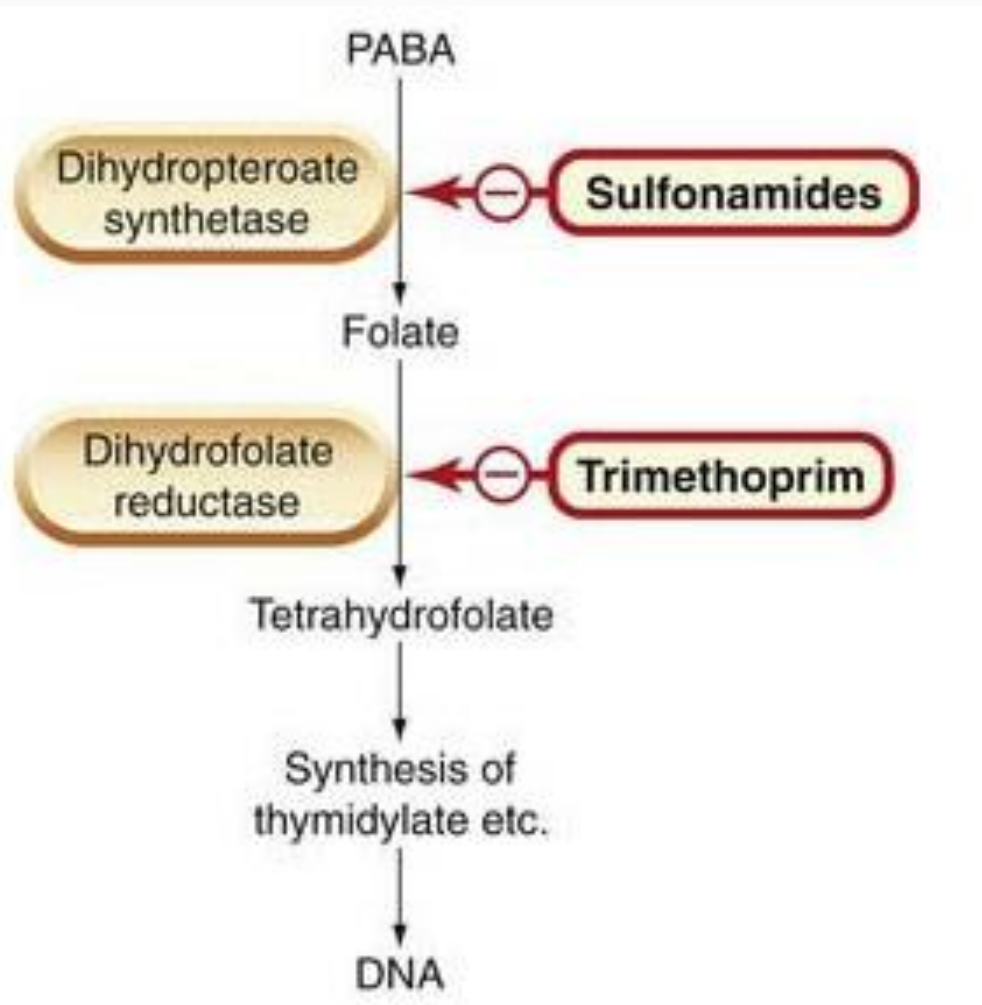
# Usos clínicos: sulfas

- Sulfadiazina+pirimetamina:
  - Toxoplasmose: sulfadiazina+pirimetamina+ácido folínico
  - Malária
- Doença inflamatória intestinal: sulfassalazina

# Trimetoprim

- Antagonista do folato
- Quimicamente relacionado à droga antimalárica pirimetamina
- Estrutura semelhante ao radical pteridina do folato
- Muito similar, ‘engana’ dihidrofolato redutase bacteriana, **que é muito mais sensível ao trimetoprim**

# Ação das sulfonamidas e do trimetoprim na síntese bacteriana de folato



# Trimetoprim-sulfametoxazol

- Espectro: a maior parte das bactérias gram positivas e negativas.
- *Pseudomonas aeruginosa*, enterococos e *Bacteroides fragilis* em geral são resistentes
- Susceptibilidade das enterobactérias: muito variável

# Farmacocinética

- Boa absorção oral
- Bem distribuído
- Altas concentrações nos pulmões, rins, e razoavelmente altas no LCR
- Base fraca, eliminação aumenta com o aumento do pH

# Efeitos colaterais

- Efeitos descritos anteriormente com as sulfas
- Síndrome de Sweet
- eritrodermia psoriásica
- onicomadese
- Pacientes com HIV:
  - relatos de 40% de frequência de efeitos colaterais
- Anemia megaloblástica: pode ser prevenido pela administração de ácido folínico
- Náuseas, vômitos, rashes, leucopenia

# Uso clínico: SMX+trimetoprim

- Granuloma inguinal
- ITU não-complicada
- Nocardiose
- Paracoccidioidomicose
- Nos pacientes com HIV:
  - *P.jirovecii*
  - Toxoplasmose (2ª opção)
  - Isosporidíase



# Uso na gestação: SMX-TMP

- Em animais de laboratório, o uso desta associação em altas doses pode provocar defeitos congênitos, especialmente fenda palatina.
- Embora não se conheçam efeitos nocivos desta associação em mulheres grávidas, é recomendável evitar seu emprego durante a gravidez, **sobretudo durante o primeiro e o terceiro trimestres.**

# Caso clínico 1

- Paciente 39 anos, sexo feminino, SIDA diagnóstico recente. Há 2 meses início do quadro com crises convulsivas generalizadas. Realizado tratamento para neurotoxoplasmose por 6 semanas, agora em terapia supressora com sulfadiazina+pirimetamina. Há 2 semanas início de TARV com tenofovir+lamivudina+efavirenz. Em uso de hidantal.
- Evoluiu há 5 dias com surgimento de exantema máculo-papular, eritematoso, com acometimento progressivo de todo o corpo, e há 24 hs edema de face e erosões de mucosa, com dificuldade de deglutição.



## Drugs associated with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN)

More Frequently	Less Frequently
Allopurinol	Cephalosporin
Amithiozone (anti-tuberculosis agent)	Diclofenac
Amoxicillin	Ethambutol
Ampicillin	Fenbufen
Barbiturates	Fluoroquinolone
Carbamazepine	Ibuprofen
Hydantoins	Ketoprofen
Lamotrigine	Naproxen
Nevirapine	Pantoprazole
Phenylbutazone	Rifampin
Piroxicam	Sertraline
Sulfadiazine	Sulindac
Sulfadoxine	Tenoxicam
Sulfasalazine	Thiabendazole
Trimethoprim-sulfamethoxazole (cotrimoxazole)	Tiaprofenic acid
	Tramadol
	Vancomycin

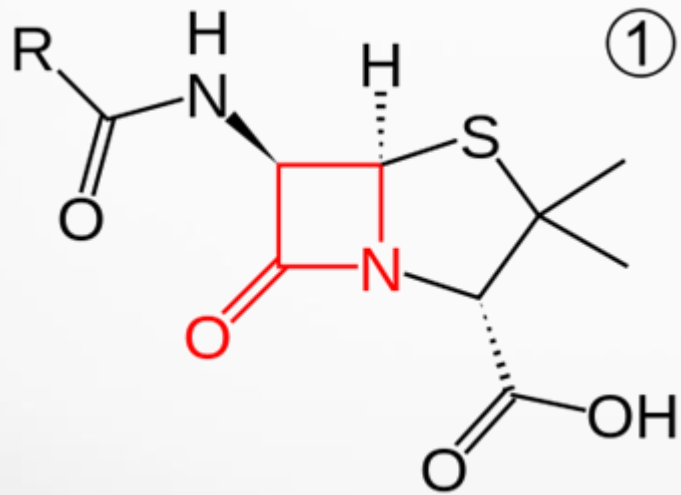
Drugs are listed in alphabetical order within each column.

*Adapted and modified from: Roujeau, JC, Stern, RS, N Engl J Med 1994; 331:1272.*



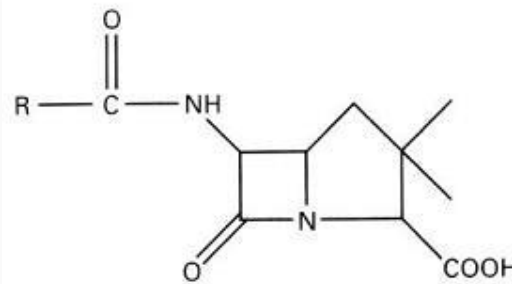


# Antibióticos $\beta$ -lactâmicos

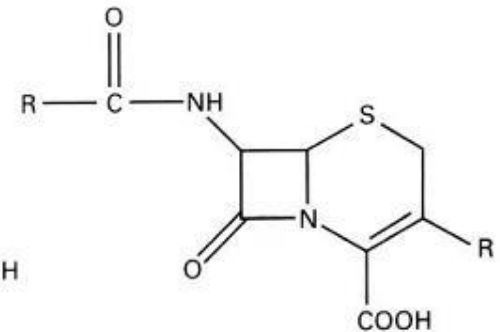


Anel  $\beta$ lactâmico

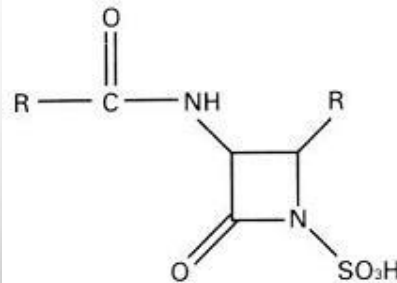
Penicilinas



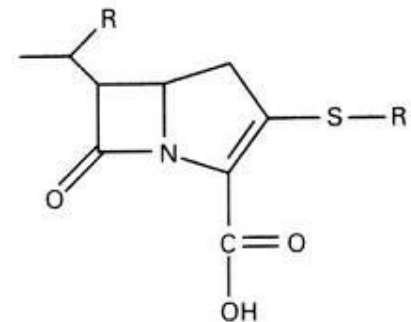
Cefalosporinas



Monobactams



Carbapenems

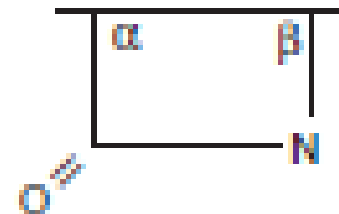


R = cadeia lateral

# Antibióticos $\beta$ -lactâmicos

- Úteis e frequentemente prescritos
- Em comum estrutura e mecanismo de ação
- Inclui:
  - Penicilinas
  - Cefalosporinas
  - Carbapenemas

Anel  $\beta$ -lactâmico



# Antibióticos $\beta$ -lactâmicos

- grupo de substâncias caracterizadas pela presença de um grupamento químico heterocíclico azetidina: anel beta-lactâmico.
- termo lactama designa uma amida cíclica;
- a letra grega beta ( $\beta$ ) indica uma posição química:
  - segundo carbono mais próximo da função ácido carboxílico

Anel  $\beta$ -lactâmico





# Antibióticos $\beta$ -lactâmicos

Denominação beta-lactâmico ( $\beta$ -lactâmico)

- significa uma amida cíclica com quatro lados,
- fechamento da cadeia pela ligação do nitrogênio da amida ao carbono situado na posição beta

O anel beta-lactâmico é o responsável pela atividade antimicrobiana desse grupo de antibióticos

**seu rompimento resulta na perda completa da ação**

Anel  $\beta$ -lactâmico



# Penicilinas

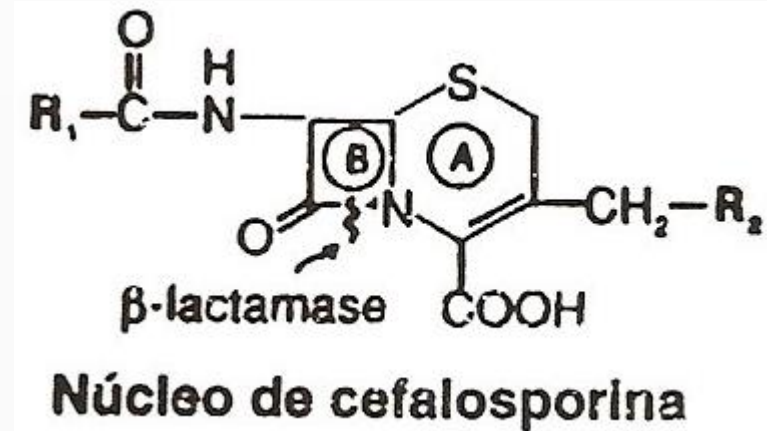
1. Penicilinas: altamente ativas contra cocos gram positivos sensíveis
  - Penicilina G
  - Penicilina V
2. Penicilinas resistentes a penicilinases: ativas contra *Staphylococcus aureus* produtores de penicilinases
  - Nafcilina
  - Oxacilina
  - Dicloxacilina

# Penicilinas

- Penicilinas de espectro ampliado contra gram negativos especialmente quando combinadas a um inibidor da  $\beta$ lactamase:
  - Amoxicilina
  - Ampicilina
- Penicilinas de espectro ampliado com atividade anti-pseudomonas
  - Piperacilina

# Cefalosporinas

- 1ª geração: Cefalexina Cefadroxil Cefalotina Cefazolina
  - excelente ação contra gram positivos
  - modesta contra gram negativos
- 2ª geração: Cefuroxime Cefaclor
  - atividade melhor contra gram negativos
  - alguns agentes com ação anti-anaeróbios
- 3ª geração: Ceftriaxona Ceftazidima
  - atividade contra gram positivos
  - muito mais atividade contra enterobactérias
  - algumas com atividade contra *P. aeruginosa*
- 4ª geração: Cefepima
  - espectro dos agentes de terceira geração
  - aumento da estabilidade a hidrólise pela  $\beta$ -lactamase
- 5ª geração: Ceftarolina Ceftobiprole
  - atividade contra MRSA
  - cepas de *E. faecalis* sensíveis a ampicilina
  - Atividade contra gram negativos semelhante à dos compostos de terceira e quarta geração

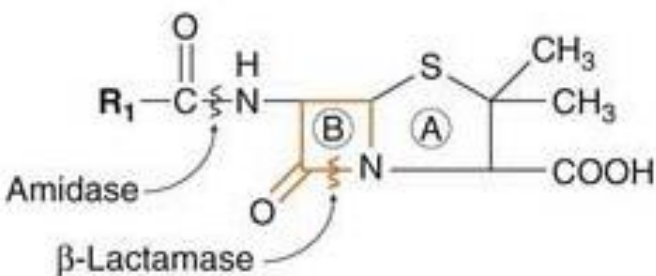


# Carbapenemicos/ monobactams

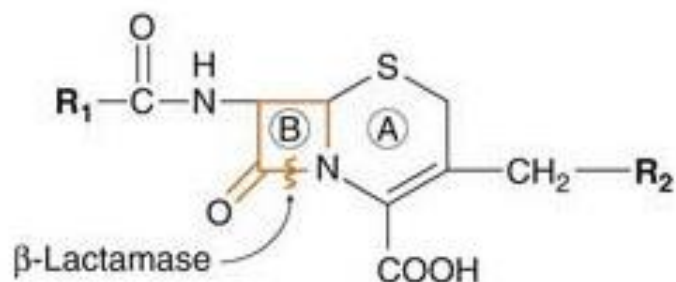
- Carbapenemicos:
  - Meropenem, imipenem, doripenem, ertapenem
  - Espectro mais amplo de todos os antibióticos
- Monobactam:
  - Aztreonam
  - Espectro semelhante ao dos aminoglicosídeos

# Cefalosporinas de geração avançada

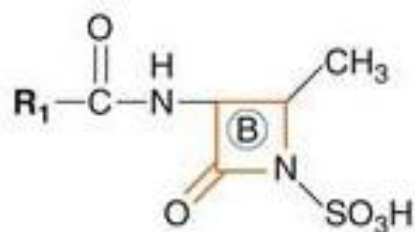
- Cefoperazona-sulbactam
  - Em desenvolvimento
- Ceftolozona-tazobactam:
  - Estabilidade frente às ESBLs
- Ceftazidima-avibactam
  - Estabilidade frente a múltiplas enzimas de degradação
- Cefiderocol:
  - Atividade apenas contra gram negativos
  - Estabilidade frente às carbapenemases



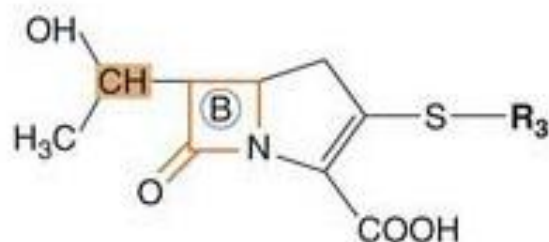
**Penicillin nucleus**



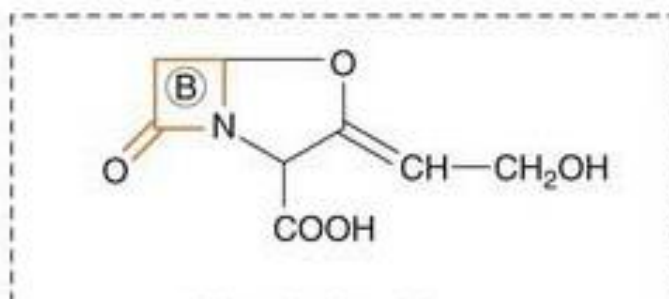
**Cephalosporin nucleus**



**Monobactam nucleus**  
( $\beta$ -lactamase resistant)



**Carbapenem nucleus**  
(high resistance to  $\beta$ -lactamases)

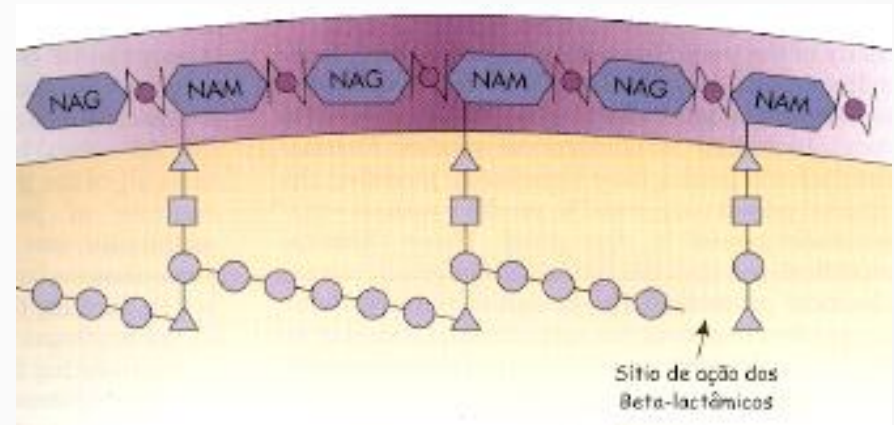


**Clavulanic acid**  
(inhibits many  $\beta$ -lactamases)

Estruturas  
básicas dos  
4 grupos de  
antibióticos  
 $\beta$ -lactâmicos  
e do ácido  
clavulânico

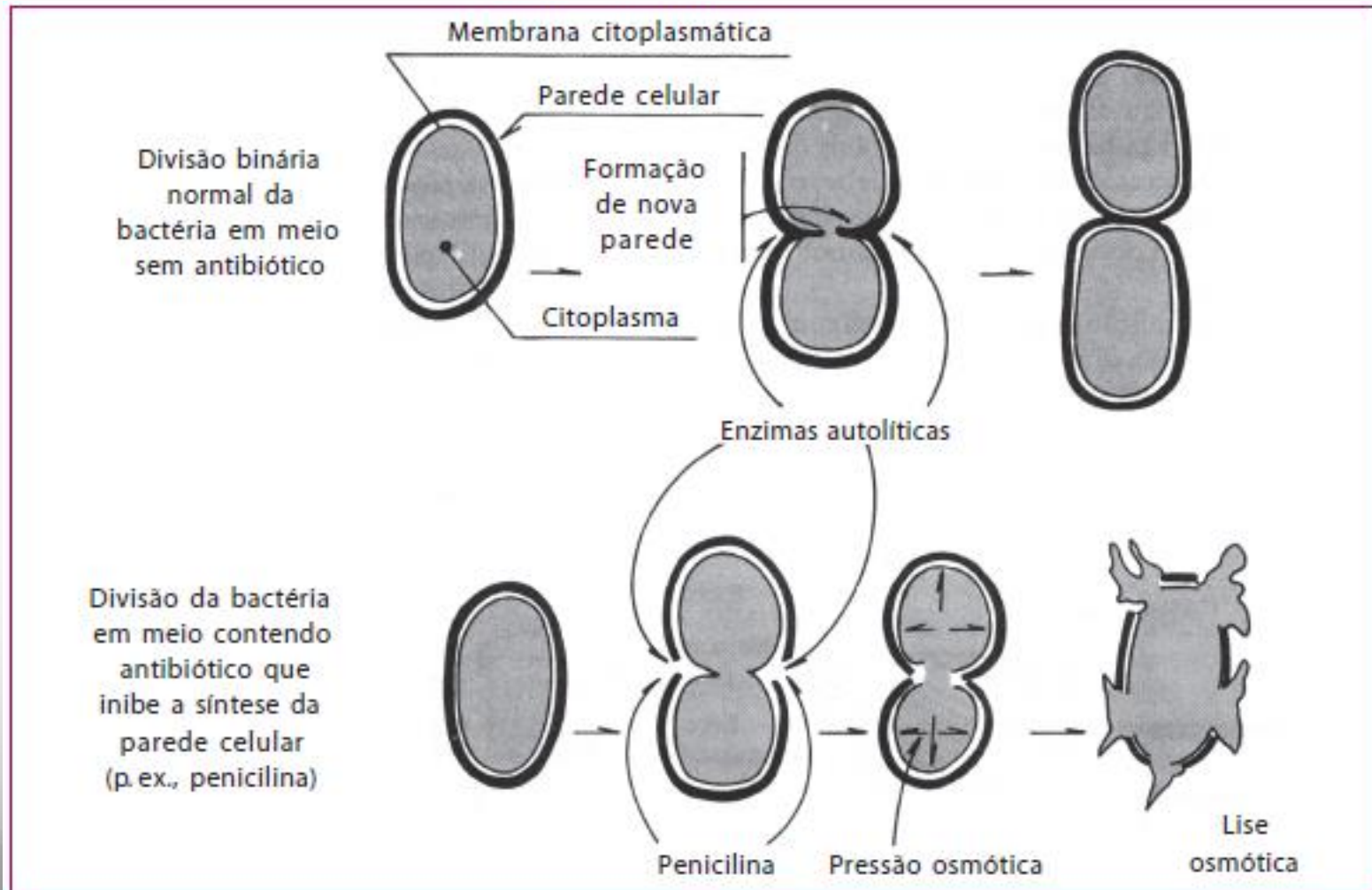
# Mecanismo de ação

- Interferência com a síntese do peptideoglicano da parede celular bacteriana
- Após ligação às PBPs inibem a enzima de transpeptidação que faz a ligação cruzada entre as cadeias peptídicas





# Mecanismo de ação



Adaptado de Lorian V. Arch Intern Med 1971

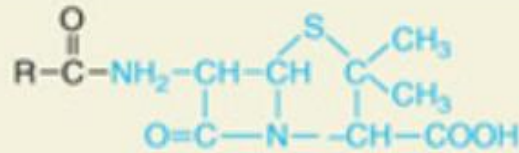
# Penicilinas

# Tipos de penicilinas

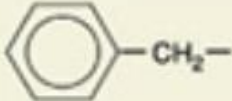
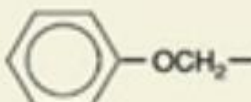
- Penicilinas naturais:
  - Penicilina G(benzilpenicilina) cristalina/benzatina/procaína
    - má absorção TGI, resistência bacteriana
  - Penicilina V (fenoximetilpenicilina)
- Penicilinas semi-sintéticas: incorporando cadeias laterais diferenciadas presas ao núcleo da penicilina
  - Penicilinas resistentes à  $\beta$ -lactamase:
    - Meticilina
    - Flucloxacilina
    - Oxacilina

# Penicilinas semi-sintéticas

- Penicilinas de amplo espectro:
  - Amoxicilina
  - Ampicilina
- Penicilinas de espectro ampliado: com atividade anti-pseudomonas
  - Ticarcilina
  - Piperacilina



Penicillins are substituted 6-aminopenicillanic acids

R	NONPROPRIETARY NAME	MAJOR PROPERTIES		
		Absorption after Oral Administration	Resistance to Penicillinase	Useful Antimicrobial Spectrum
	Penicillin G	Variable (poor) <i>Streptococcus</i> species, <sup>a</sup> Enterococci, <sup>a</sup> <i>Listeria</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , many anaerobes (not <i>Bacteroides fragilis</i> ), <sup>b</sup> spirochetes, <i>Actinomyces</i> , <i>Erysipelothrix</i> spp., <i>Pasteurella multocida</i> <sup>b</sup>	No	
	Penicillin V	Good	No	

# Penicilinas naturais

# Farmacocinética:

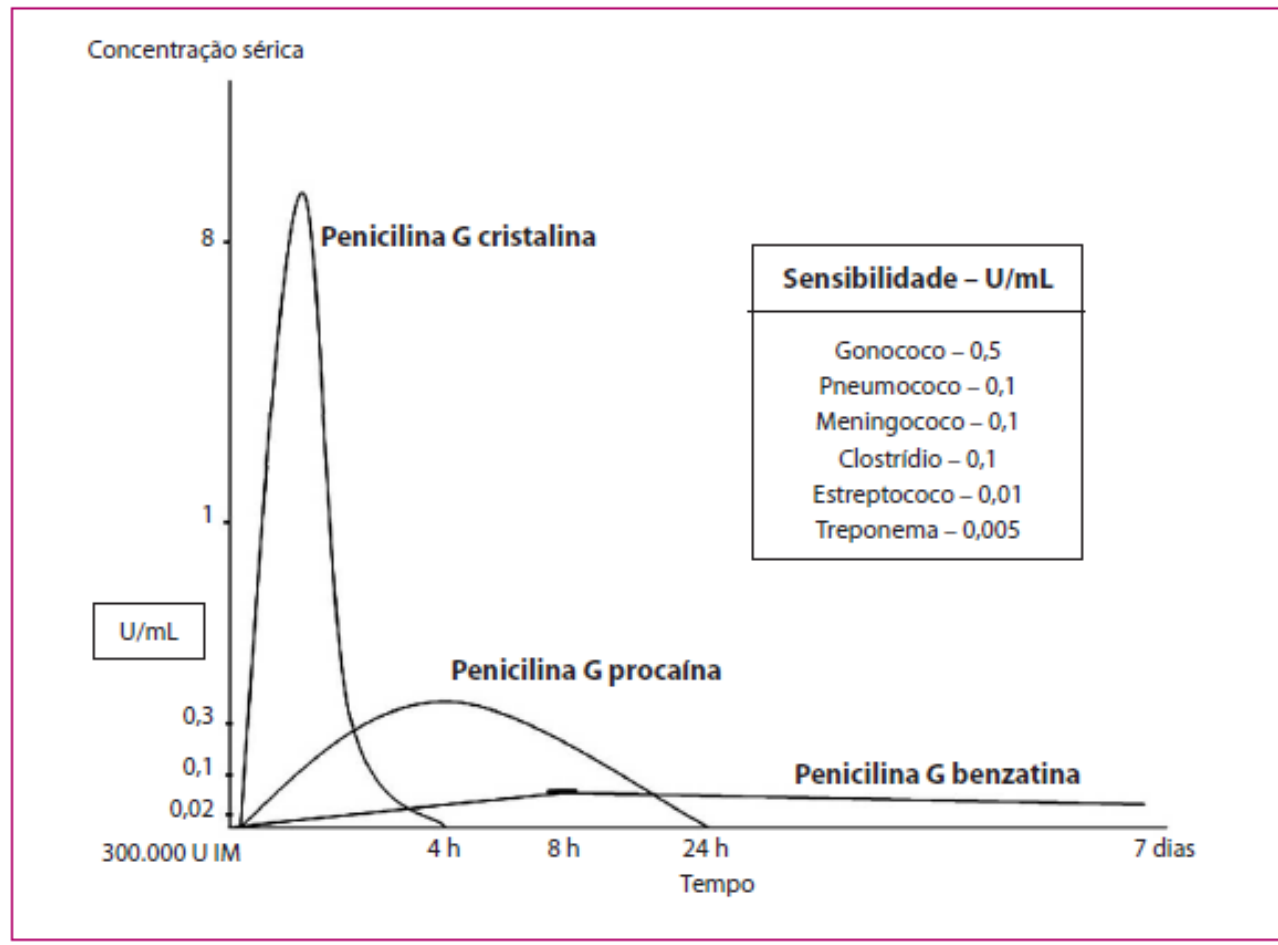
## Penicilinas naturais

- Absorção oral variável: melhor na penicilina V que é mais estável em pH ácido
- **Penicilinas são amplamente distribuídas pelos compartimentos corporais, com penetração nas cavidades pleural e pericárdica, bile, saliva e leite materno, cruzam a placenta**
- Não penetram nas células fagocíticas de forma significativa

# Farmacocinética

- Não cruzam a barreira hematoencefálica na ausência de inflamação
  - <1% do plasma;
  - com inflamação 5% => já é terapeuticamente eficaz
- Eliminação: rápida, renal, 90% secreção tubular
- Meia vida curta: problema para o uso clínico da benzilpenicilina (penicilina G)

Níveis séricos de penicilina circulante após administração IM de mesma dose das diferentes apresentações da penicilina G





# Espectro de ação: penicilinas naturais

- Espectro muito similar para bactérias gram positivas
- Penicilina G é 5-10 vezes mais ativa que penicilina V contra *Neisseria* spp. e anaeróbios sensíveis
- A Penicilina G **possui atividade** contra uma variedade de espécies de cocos gram-positivos e gram-negativos, **embora muitas bactérias anteriormente sensíveis ao agente são agora resistentes.**
- A maior parte dos **estreptococos** (mas não enterococos) são **muito sensíveis à droga**, concentrações de  $<0,01$  ng / mL são geralmente eficazes.
- No entanto, estreptococos viridans e *S. pneumoniae* resistentes à penicilina são cada vez mais comuns.

# Espectro de ação: penicilinas naturais

- *S.aureus*: > 90% das cepas de estafilococos isolados dentro ou fora de hospitais são agora resistentes à penicilina G
- *S. epidermidis* também resistente à penicilina.
- Gonococo: também resistente em geral
- **Menigococo**: mantém **sensibilidade**
- ***Corynebacterium diphtheriae***: maioria das cepas **sensíveis a penicilina G**
- A maior parte dos **anaeróbios**, incluindo *Clostridium* é **sensível**.
- *Bacteroides fragilis* é uma exceção, exibindo resistência a penicilinas e cefalosporinas, em virtude de expressar uma cefalosporinase de largo espectro.

# Espectro de ação: penicilinas naturais

- Mantém sensibilidade:
  - *Actinomyces israelii*
  - *Pasteurella multocida*
  - *Streptobacillus moniliformis*
  - *L. monocytogenes*
  - ***Treponema pallidum***
  - *Borrelia burgdoferi*

# Usos clínicos: penicilinas

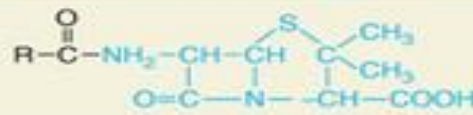
- **Infecções de partes moles: fasciite necrotizante**
- **Faringite**
- **Recorrências de febre reumática**
- **Sífilis**
- **Otite média**
- **Pneumonia**
- **Endocardite: em associação com aminoglicosídeo**
- **Infecção após mordedura**
- **Doença pneumocócica causada por capa sensível: droga de escolha**
- **Meningite bacteriana**
- **Infecções articulares**

# Fasciíte necrotizante



# Usos clínicos: penicilinas

- Sífilis: reação de Jarisch-Herxheimer, 70-90% dos pacientes com sífilis secundária
- Algumas horas após a primeira injeção de penicilina, calafrios, febre, cefaléia, mialgia e artralgias
- As lesões cutâneas sifilíticas podem se tornar mais proeminentes, edematosas e brilhantes
- As manifestações persistem por algumas horas e o rash regride em 48 hs.
- Não recorre com injeções subsequentes de penicilina



Penicillins are substituted 6-aminopenicillanic acids

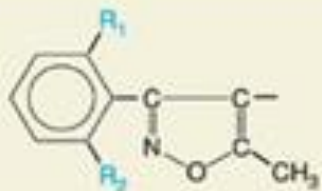
R	NONPROPRIETARY NAME	MAJOR PROPERTIES		
		Absorption after Oral Administration	Resistance to Penicillinase	Useful Antimicrobial Spectrum

# Penicilinas resistentes a penicilinas

Oxacilina

Cloxacilina

Dicloxacilina



Oxacillin  
( $R_1 = R_2 = H$ )  
Cloxacillin  
( $R_1 = Cl$ ;  $R_2 = H$ )  
Dicloxacillin  
( $R_1 = R_2 = Cl$ )

Good

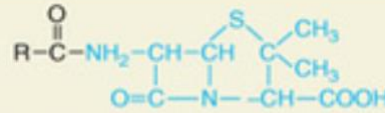
Yes

Indicated only for non-methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. Compared to other penicillins, these penicillinase-resistant penicillins lack activity against *Listeria monocytogenes* and *Enterococcus* spp.

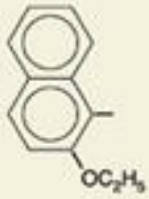
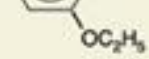
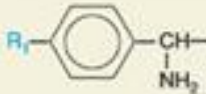
# Penicilinas resistentes a penicilinases

- Resistentes à hidrólise pela penicilinase estafilocócica
- Muito menos ativas que a penicilina G contra bactérias sensíveis, incluindo estafilos não-produtores de penicilinase
- Papel destas drogas está mudando com a frequência cada vez maior de MRSA
- Em uso no Brasil: apenas oxacilina
  - Uso apenas iv
  - Eliminação rápida renal/biliar





Penicillins are substituted 6-aminopenicillanic acids

R	NONPROPRIETARY NAME	MAJOR PROPERTIES		
		Absorption after Oral Administration	Resistance to Penicillinase	Useful Antimicrobial Spectrum
	Nafcillin	Variable	Yes	
	Ampicillin <sup>c</sup> (R <sub>1</sub> = H)	Good	No	
	Amoxicillin (R <sub>1</sub> = OH)	Excellent Extends spectrum of penicillin to include sensitive strains of Enterobacteriaceae. <sup>b</sup> <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <sup>b</sup> and <i>Helicobacter pylori</i> . Superior to penicillin for treatment of <i>Listeria monocytogenes</i> and sensitive enterococci. Amoxicillin most active of all oral β-lactams against penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>		

# As aminopenicilinas

Ampicilina

Amoxicilina

# Aminopenicilinas

- São bactericidas para bactérias gram positivas e gram negativas
- Meningococo e listeria: sensíveis
- Pneumococo:
  - níveis de resistência variáveis a ampicilina
  - Cepas resistentes a penicilina devem ser consideradas resistentes a amoxicilina/ampicilina
- *H. influenzae* e estreptococos do grupo viridans: graus variáveis de resistência
- Enterococos: bem mais sensíveis que a penicilina G
- **Gonococo, *E.coli*, *P. mirabilis*, *Salmonella* e *Shigella*: sensíveis na década de 60, atualmente cada vez mais resistentes**

# Aminopenicilinas

- Resistentes;
  - *Pseudomonas* sp., *Klebsiella* sp., *Serratia* sp., *Acinetobacter* sp.:
- **Adição de inibidor da  $\beta$  lactamase:** amplia o espectro destas drogas
  - *S.aureus*
  - *H.influenzae*
  - Enterobactérias

# Farmacologia

- Ampicilina:
  - absorção oral modificada pela alimentação
  - Excreção renal/biliar
- Amoxicilina:
  - boa absorção oral; principal diferença para a ampicilina;
  - Maior parte excretada ativa na urina
  - Probenecida: retarda excreção da droga

# Usos clínicos

- Infecções do trato respiratório superior: ampicilina e amoxicilina são ativas contra *S. pyogenes* e muitas cepas de *S. pneumoniae* e *H. influenzae*
  - Sinusite
  - Otite média
  - Exacerbações agudas de bronquite crônica
  - Epiglotite

**Geralmente serão utilizadas nestas situações com inibidor da  $\beta$ -lactamase**

**Faringite: usar penicilina**

# Usos clínicos

- ITU não complicada: aumento de resistência; opção para gestantes
- Meningite:
  - ampicilina cobertura para *Listeria*, agente em imunocomprometidos
  - Pneumococo é considerado resistente
- Febre tifóide: pode usar ampicilina em dose alta

# Penicilinas anti- pseudomonas

Carboxipenicilinas

Ureidopenicilinas

# Penicilinas anti-pseudomonas

- Carboxipenicilinas Não são utilizadas no Brasil
  - Carbenicilina (descontinuada nos EUA, muito SÓDIO na formulação)
  - Ticarcilina: usada nos EUA em combinação com clavulanato



# Penicilinas anti-pseudomonas

- Ureidopenicilinas
  - Mezlocilina (descontinuada nos EUA; não é utilizada no Brasil)
  - **Piperacilina**
    - Atividade superior contra
      - *Pseudomonas aeruginosa*,
      - enterobactérias não produtoras de  $\beta$ lactamase,
      - *Bacteroides*\*
      - *Enterococcus*.
    - **PIPERACILINA-TAZOBACTAM:**
    - **Em combinação com um inibidor da  $\beta$ lactamase, possui o espectro mais amplo das penicilinas**
    - Atinge altas concentrações na bile

# Usos clínicos

- Infecções graves por bactérias gram negativas
- Piperacilina-tazobactam
  - Pneumonia associada a ventilação
  - Bacteremia
  - Colangite

# Efeitos colaterais: penicilinas

- Principal: **reações de hipersensibilidade**  
Complicam 0,7-4% de todos os cursos de tratamento
- Em frequência decrescente:
  - Rash maculo-papular
  - Rash urticariforme
  - febre, broncoespasmo
  - Vasculite
  - doença do soro
  - dermatite exfoliativa
  - síndrome de Stevens-johnson
  - anafilaxia
- Alteração da microbiota intestinal, distúrbios gastrointestinais e superinfecção com *C. difficile*
- **Poucos efeitos tóxicos diretos**

# Alergia a betalactâmicos

- 10% dos pacientes relatam alergia a penicilina; só 10% alergia real
- Situação especial: síndrome de mononucleose

# Alergia a betalactâmicos: IMPORTANTE

- História adequada:
  - perguntar a respeito de reação consistente com
    - Anafilaxia
    - Angioedema
    - broncoespasmo e/ou urticaria
  - Há quanto tempo a reação ocorreu?
- Teste cutâneo: bom valor preditivo negativo, risco baixo

# Alergia a betalactâmicos

- Alternativa: dessensibilização para criar tolerância temporária
  - Administração de doses pequenas em ambiente monitorizado para gerar descarga de anafilática subclínica e ligação de toda a IgE
  - Funciona enquanto está administrando a droga
- História de Stevens-Johnson, dermatite exfoliativa ou eritrodermia **são contra-indicações absolutas**

## Classificação de reações imunológicas a B-lactâmicos: modificada de gel e coombs

<b>Tipo</b>	<b>Descrição</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>Clínica</b>
I imediata (1h)	Mediada por IgE	Histamina e mediadores vasoativos	Anafilaxia Angioedema Broncoespasmo urticaria
II	Lesão mediada por anticorpos	Antígeno ligado a hapteno e fixado nos tecidos	Síndrome de Goodpasture, anemia hemolítica relacionada a penicilina
III	Doença de imuno complexos	Deposição tecidual de imunocomplexos	Lupus sistêmico Doença do soro induzida pela penicilina
IV	Imunidade celular	Células T ativadas	Erupções morbiliformes Raramente graves; p. ex. Stevens Johnson







© 2003 Elsevier - Bologna, Jorizzo and Rapini: Dermatology - [www.dermtext.com](http://www.dermtext.com)





## Foot serum sickness



*Courtesy of Mark H Wener, MD.*

UpToDate®



## Urticarial rash as a consequence of a serum sickness reaction

---

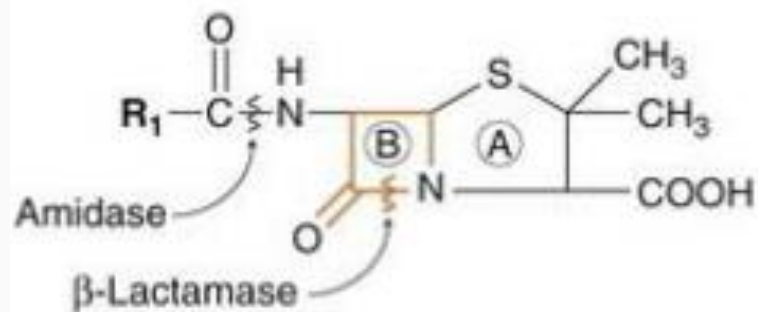


---

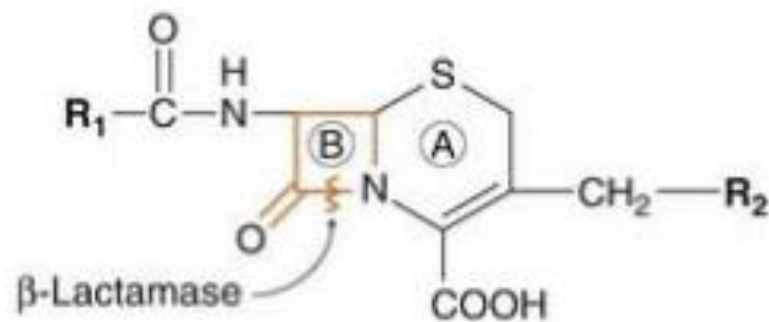
*Copyright 2007 from Case Studies in Immunology by Geha & Rosen.  
Reproduced by permission of Garland Science/Taylor & Francis LLC.*

# Reações adversas

- Neutropenia reversível
- **Febre isolada**
- Hepatite (rara), relaciona a oxacilina
- Penicilina G e piperacilina: defeito da agregação plaquetária
- Dor em sítio de injeção
- Náuseas/diarréia
- Colite pseudomembranosa: *C.difficile*
- Doses altas de penicilina G:
  - Letargia
  - Confusão
  - Mioclonia
  - Crises convulsivas generalizadas principalmente em pacientes com comorbidades



**Penicillin nucleus**



**Cephalosporin nucleus**

Cefalosporinas  
cefamicinas

# Cefalosporinas e cefamicinas

- Produzidas a partir das cefalosporinas N e C, isoladas do fungo *Cephalosporium acremonium*.
- As cefamicinas\* são antibióticos  $\beta$ -lactâmicos produzidos por *Streptomyces*

\*cefoxitina

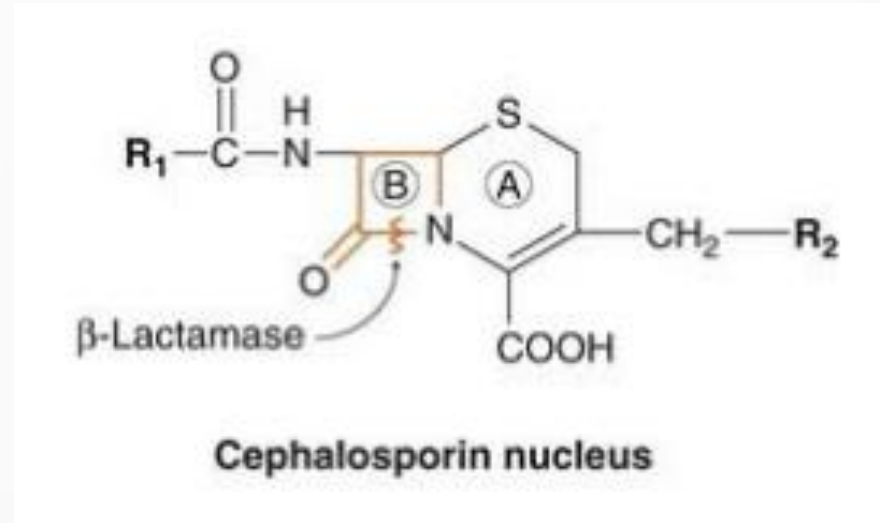




# Cefalosporinas

- As cefalosporinas semi-sintéticas de amplo espectro foram produzidas pela adição, ao núcleo C **de cadeias diferentes em R1 e/ou R2**
- São hidrossolúveis e estáveis em meio ácido
- Susceptibilidade variável às  $\beta$  lactamases
- Nenhuma das cefalosporinas possui atividade contra listeria, enterococo ou MRSA\*

\* exceto as de 5ª geração



# Cefalosporinas de 1ª geração:

- Cefradina      Boa atividade contra gram positivos
- **Cefalexina**      Exceção: enterococos, MRSA, e *S. epidermidis*
- **Cefadroxil**      Anaeróbios da cavidade oral sensíveis
- **Cefalotina**      *B. fragilis* resistente
- **Cefazolina**      Sem atividade contra *H. influenzae*  
Boa atividade contra
  - ❖ *Moraxella catarrhalis*
  - ❖ *E. Coli*
  - ❖ *K. Pneumoniae*
  - ❖ *P. mirabilis*

# Cefalosporinas de 2ª geração:

- **Cefuroxime**
  - **Cefaclor**
  - Cefoxitina\*
  - Cefotetan
  - Cefmetazol
- Atividade um pouco maior contra gram negativos
  - Em relação às de primeira geração, apresentam uma maior atividade contra:
    - *H. influenzae*
    - *Moraxella catarrhalis*
    - *Neisseria meningitidis*
    - *Neisseria gonorrhoeae*
  - Muito menor que as de terceira geração

\*Ativa contra *B. fragilis*

É uma Cefamicina

Produzida pela actinobacteria  
*Streptomyces lactamdurans*

# Cefalosporinas de 3ª geração

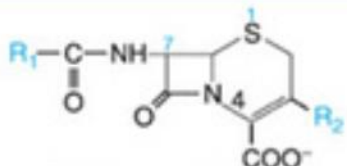
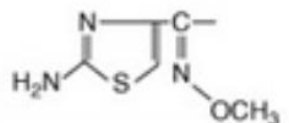
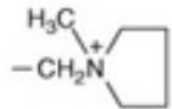
- **Cefotaxima**
- **Ceftazidima\***
- **Cefitizoxima**
- Cefpodoxima
- **Ceftriaxona**
- Mantém atividade contra cocos gram positivos
- Mais ativas contra as enterobactérias

\*ação anti-pseudomonas

# Cefalosporinas de 4<sup>a</sup> geração

# Cefalosporinas de 4ª geração

- Cefalosporinas de 4ª geração
  - **Cefepima**
  - Cefpiroma
- Maior estabilidade frente a betalactamases
- Utilizada em infecções hospitalares graves

 <p>Cephem nucleus</p>			
COMPOUND (TRADE NAMES)	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	DOSAGE FORMS, <sup>a</sup> ADULT DOSAGE FOR SEVERE INFECTION, AND $t_{1/2}$
<i>Fourth generation</i> <b>Cefepime</b> (MAXIPIME)			I: 2 g every 8 hours $t_{1/2} = 2$ hours

# Cefalosporinas de 5ª geração



# Cefalosporinas de 5ª geração

- Ceftarolina
- Ceftobiprole
- Eficazes para tratamento de infecções por MRSA
- Espectro para gram negativos semelhante às de terceira e quarta geração



# Cefalosporinas de geração avançada

- Cefoperazona-sulbactam
  - Em desenvolvimento
- Ceftolozona-tazobactam:
  - Estabilidade frente às ESBLs
- Ceftazidima-avibactam
  - Estabilidade frente a múltiplas enzimas de degradação
- Cefiderocol:
  - Atividade **apenas contra gram negativos**
  - Estabilidade frente às carbapenemases
  - Antimicrobiano sideróforo, utiliza o transporte de ferro para concentrar na bactéria

# Resistência

- $\beta$ -lactamase plasmidial ou cromossomial: aumento progressivo
- Quase todos o gram negativos possuem uma  $\beta$ -lactamase que é mais ativa contra cefalosporinas que penicilinas.
- Alguns expressam enzima com alto grau de atividade: ESBL ( $\beta$ -lactamase de espectro ampliado)

# Características gerais das cefalosporinas

- Boa absorção oral: Cefalexina, cefaclor, cefadroxil, cefuroxima
- Distribuição ampla
- Cruzam a barreira hemato-encefálica: cefotaxima, ceftriaxona e cefepima
- Atravessam a placenta, penetram no líquido sinovial e pericárdico
- Excreção renal, por secreção tubular
- 40% da ceftriaxona é eliminada pela bile

# Efeitos colaterais

- Reações de hipersensibilidade: iguais às das penicilinas
- Reatividade cruzada com penicilinas:
  - 20% estudos imunológicos; clinicamente bem menor 1% de reação cruzada
  - Reação antiga, de baixa intensidade X recente, grave
- Depressão medular: granulocitopenia
- Nefrotoxicidade com doses altas de cefalotina
- Diarréia comum: *C. difficile*

# Usos clínicos

- Padrão de sensibilidade variável
- Infecção de partes moles: Cefa de 1ª
- Pneumonia: Cefa de 3ª
- Meningite: Cefa de 3ª
- Infecção do trato biliar: Cefa de 3ª
- Infecção do trato urinário: Cefa de 3ª
- Sinusite: Cefa de 2ª
- Profilaxia cirúrgica: Cefa de 1ª
- Gonorréia: Ceftriaxona

# Usos Clínicos

- ITU complicada
- Pneumonia hospitalar
- Drogas de geração avançada:
  - Ceftazidima-avibactam
  - Ceftolozona-tazobactam
  - Cefiderocol

# Caso clínico 2

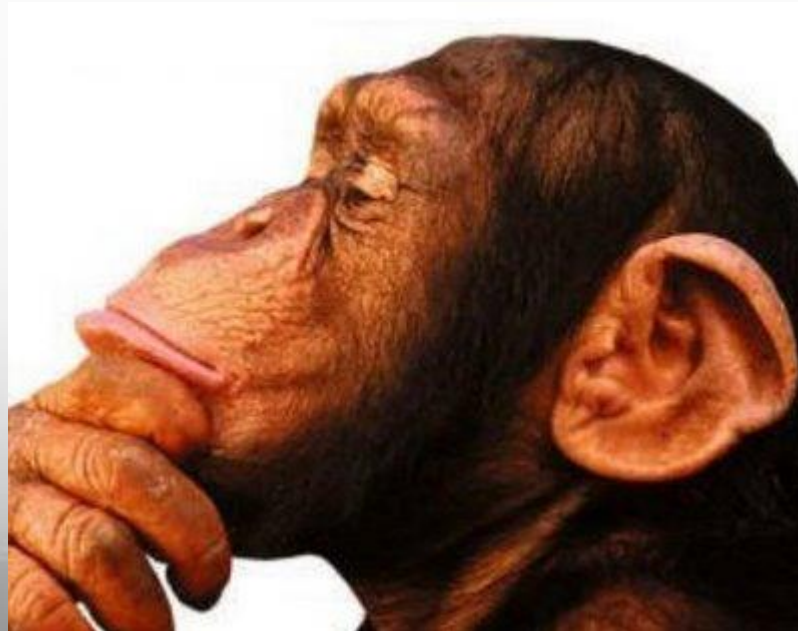
- Paciente de 33 anos, morador e natural de Boca do Acre-AM, trabalhador rural, solteiro.
- QP: Ferida na perna
- Há 30 dias trauma de m.inferior direito com terçado, em acidente no campo. Evoluindo com eritema e edema da região afetada. Há 10 dias procurou atendimento médico, sendo iniciada cefalexina 500 mg de 6/6 hs, com melhora parcial do quadro. Nega diabetes, HAS, ou o uso crônico de medicações.
- Internado no HC-Acre, médica assistente contacta SCIH para possível ampliação de espectro, sugerindo esquema de Ceftriaxona+vancomicina

## Caso Clínico 2





Síndrome clínica?  
Agentes prováveis?  
Região afetada?



# QUEM?



# Agentes

- *Streptococcus pyogenes* (grupos A, B, C e G)
- *Staphylococcus aureus*

Causas de falha de  
antibioticoterapia???

# Causas de falha de antibioticoterapia

- Dose errada
- Coleção
- Diagnóstico errado
- Resistência (espectro inadequado)

# Caso clínico 3

- Paciente de 33 anos, morador e natural de Boca do Acre-AM, trabalhador rural, solteiro.
- QP: dor no pulmão
- Há 3 semanas dor em hipocôndrio direito, febre não-aferida e tosse pouco produtiva.
- Rx de tórax evidenciou imagem sugestiva de abscesso hepático
- Médico assistente contacta SCIH sugerindo esquema de tratamento com ampicilina+sulbactam

Síndrome clínica?  
Agentes prováveis?  
Região afetada?  
Quem?



# Agentes prováveis

- Enterobactérias (especialmente *Klebsiella* sp.)
- *Bacteroides* sp.
- *Enterococcus* sp.
- *Entamoeba histolytica*
- *Yersinia enterocolitica* (raro)
- *Fusobacterium necrophorum*



# Terapia empírica

- Ceftriaxona + Metronidazol
- Piperacilina-tazobactam+ Metronidazol

# Metronidazol/tinidazol

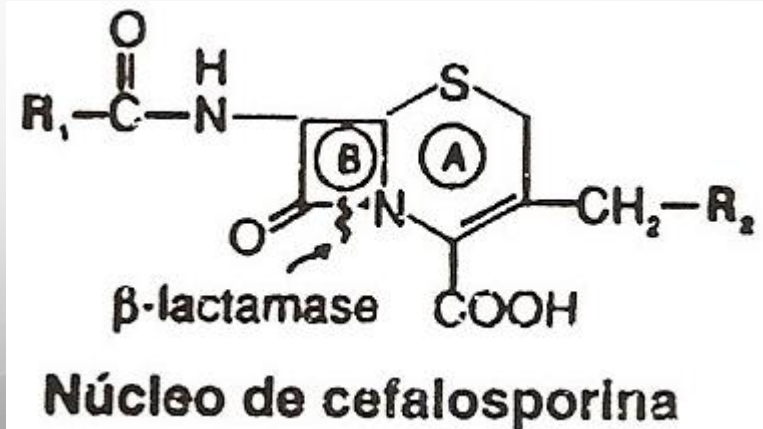
- Um nitroimidazol: O produto da redução do metronidazol **tem propriedades citotóxicas** interage com o DNA, inibindo a síntese do ácido nucléico, causando a morte da célula
  - É o medicamento preferencial para o tratamento da amebíase extraintestinal.
  - **Atividade contra anaeróbios inclusive *Bacteroides* sp.**
  - Ele mata os trofozoítos, mas não os cistos de *E. histolytica*,
  - Erradica efetivamente as infecções **teciduais** intestinais e extraintestinais.

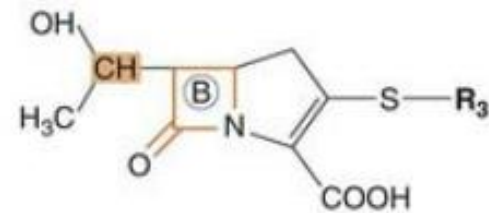
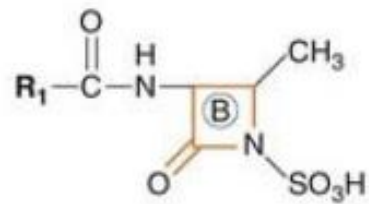
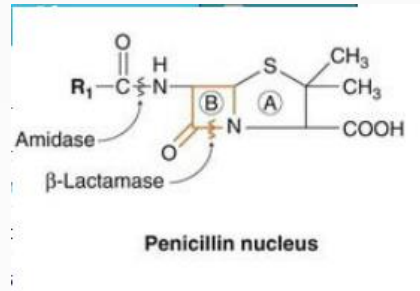
# Metronidazol: usos clínicos

- Abscesso cerebral
- Abscesso pulmonar
- Abscesso hepático
- Amebíase tecidual
- Doença inflamatória pélvica
- Tratamento de *H. pylori*
- Vaginose
- Colite pseudomembranosa

# Cefalosporinas

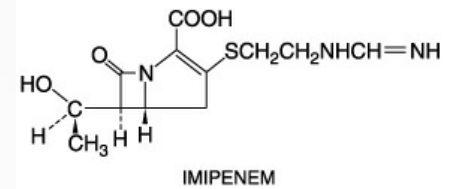
- 1ª geração: Cefalexina Cefadroxil Cefalotina Cefazolina
  - excelente ação contra gram positivos
  - modesta contra gram negativos
- 2ª geração: Cefuroxime Cefaclor
  - atividade melhor contra gram negativos
  - alguns agentes com ação anti-anaeróbios
- 3ª geração: Ceftriaxona Ceftazidima
  - atividade contra gram positivos
  - muito mais atividade contra enterobactérias
  - algumas com atividade contra *P. aeruginosa*
- 4ª geração: Cefepima
  - espectro dos agentes de terceira geração
  - aumento da estabilidade a hidrólise pela  $\beta$ -lactamase
- 5ª geração: Ceftarolina Ceftobiprole
  - atividade contra MRSA
  - cepas de *E. faecalis* sensíveis a ampicilina
  - Atividade contra gram negativos semelhante à dos compostos de terceira e quarta geração





# Carbapenemicos

# Imipenem



- Age da mesma forma que os outros  $\beta$ -lactâmicos
- Muito amplo espectro de ação, gram positivos e gram-negativos, aeróbios e anaeróbios
  - ***Staphylococci* resistentes a meticilina não são susceptíveis**
  - Atividade excelente contra enterobactérias **até o surgimento de cepas produtoras de carbapenemases**
  - Surgimento de cepas de *Pseudomonas* resistentes durante o tratamento
  - *S. maltophilia* resistente
- Em geral administrado com cilastatina, que inibe sua toxicidade e inativação renal

# Imipenem

- Náuseas e vômitos
- Crises convulsivas: altas doses e insuficiência renal
- Pode haver reação cruzada em pacientes alérgicos a outros  $\beta$ lactâmicos

# Usos clínicos

- Uso iv
- Rapidamente degradado pela dipeptidase na borda em escova do túbulo proximal=cilastatina
- Ampla variedade de infecções
- Bactérias nosocomiais resistentes a cefalosporinas
- Como monoterapia na Pseudomonas: risco de resistência durante o tratamento ?



# Meropenem

- Similar ao imipenem, mas não é metabolizado pelo rim
- Um pouco mais eficaz contra gram negativos
- Ação **variável** contra o enterococo

# Ertapenem

- Amplo espectro
- **Atividade inferior contra pseudomonas e acinetobacter**
- Infecções intra-abdominais e pélvicas

# Eventos adversos: Carbapenemicos

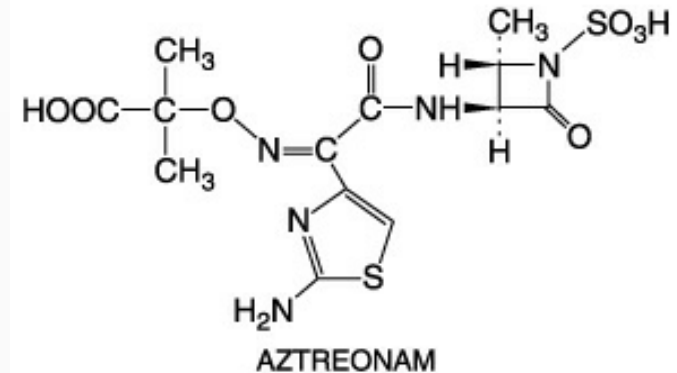


# Eventos adversos

- Reações cruzadas: 0-11% sem teste confirmatório de alergia a penicilina
- Rash
- Anafilaxia
- Hipersensibilidade
- **Crises convulsivas: mais comuns com imipenem que com meropenem, mas podem ocorrer com todos os carbapenêmicos**
- **Febre**
- Neutropenia
- Eosinofilia
- Trombocitopenia
- Alargamento TAP/PTT
- Flebite

# Monobactâmicos: aztreonam

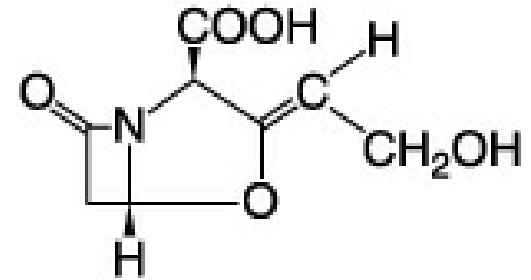
- Uso injetável apenas
- Eficaz apenas contra bacilos gram negativos aeróbios; não-fermentadores, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*
- Efeitos colaterais semelhantes a dos outros  $\beta$ -lactâmicos, reação cruzada somente com ceftazidima



# Inibidores da betalactamase

# Ácido clavulânico

- Atividade antimicrobiana ruim
- **Inibidor suicida: liga-se de forma irreversível à betalactamase**



CLAVULANIC ACID



# Amoxicilina-clavulanato: espectro

- Além do espectro da amoxicilina
- Estafilo produtor de betalactamase, *H.influenzae*, gonococos e *E.coli*

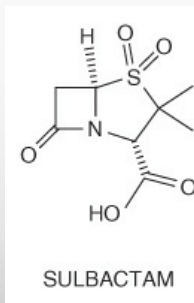


# Usos clínicos

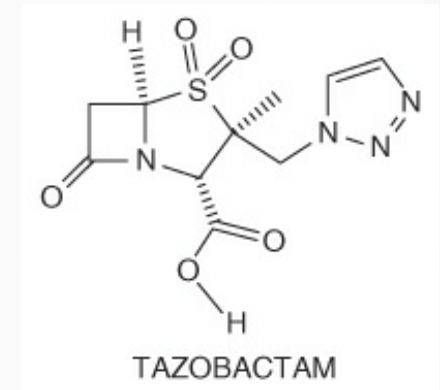
- Com ciprofloxacino: eficaz para tratamento oral de neutropenia febril de baixo risco
- Otite média, sinusite
- Mordeduras animais e humanas
- Celulite
- Pé diabético

# Sulbactam

- 6-desaminopenicilina sulfona
- Espectro mais amplo que o ácido clavulânico, mas menos potente
- Inibidor betalactâmico do tipo suicida e irreversível
- Eficácia in vitro contra *Acinetobacter baumannii*
- Ampicilina-sulbactam
  - Infecções intraabdominais: aumento na resistência dos bacilos gram negativos
  - Infecção de partes moles



# Tazobactam



- Ácido penicilânico sulfônico
- Estrutura similar ao sulbactam
- Espectro semelhante ao sulbactam, mas potência parecida com ácido clavulânico
- Não aumenta a atividade contra pseudomonas da piperacilina
- **Piperacilina-tazobactam**
- Em ensaios clínicos: atividade comparável e por vezes superior a de outras drogas de amplo espectro; p.ex carbapenemas, cefalosporinas de terceira geração

# Novas combinações

- Ceftazidima-avibactam: ITU, Infecção intra-abdominal associada a metronidazol
- Ceftolozona-tazobactam: em avaliação para PAV, atividade muito boa contra pseudomonas e enterobactérias
- Nenhuma das duas possui atividade contra MRSA

REVIEW ARTICLE

## Imipenem–Relebactam and Meropenem–Vaborbactam: Two Novel Carbapenem- $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations

George G. Zhanel<sup>1,4</sup> · Courtney K. Lawrence<sup>2</sup> · Heather Adam<sup>1,6</sup> · Frank Schweizer<sup>1,3</sup> · Sheryl Zelenitsky<sup>2</sup> · Michael Zhanel<sup>1</sup> · Philippe R. S. Lagacé-Wiens<sup>1,6</sup> · Andrew Walkty<sup>1,4,6</sup> · Andrew Denisuk<sup>1</sup> · Alyssa Golden<sup>1</sup> · Alfred S. Gin<sup>1,2,5</sup> · Daryl J. Hoban<sup>1,6</sup> · Joseph P. Lynch III<sup>7</sup> · James A. Karlowsky<sup>1,6</sup>

**Imipenem-relebactam:** aumenta atividade contra *Pseudomonas* e enterobacterias. Não modifica em relação a *Acinetobacter* e *Stenotrophomonas*

**Meropenem-vaborbactam:** Não modifica atividade contra *Pseudomonas* e *Acinetobacter*

Boa atividade contra *Klebsiella* produtora de carbapenemase



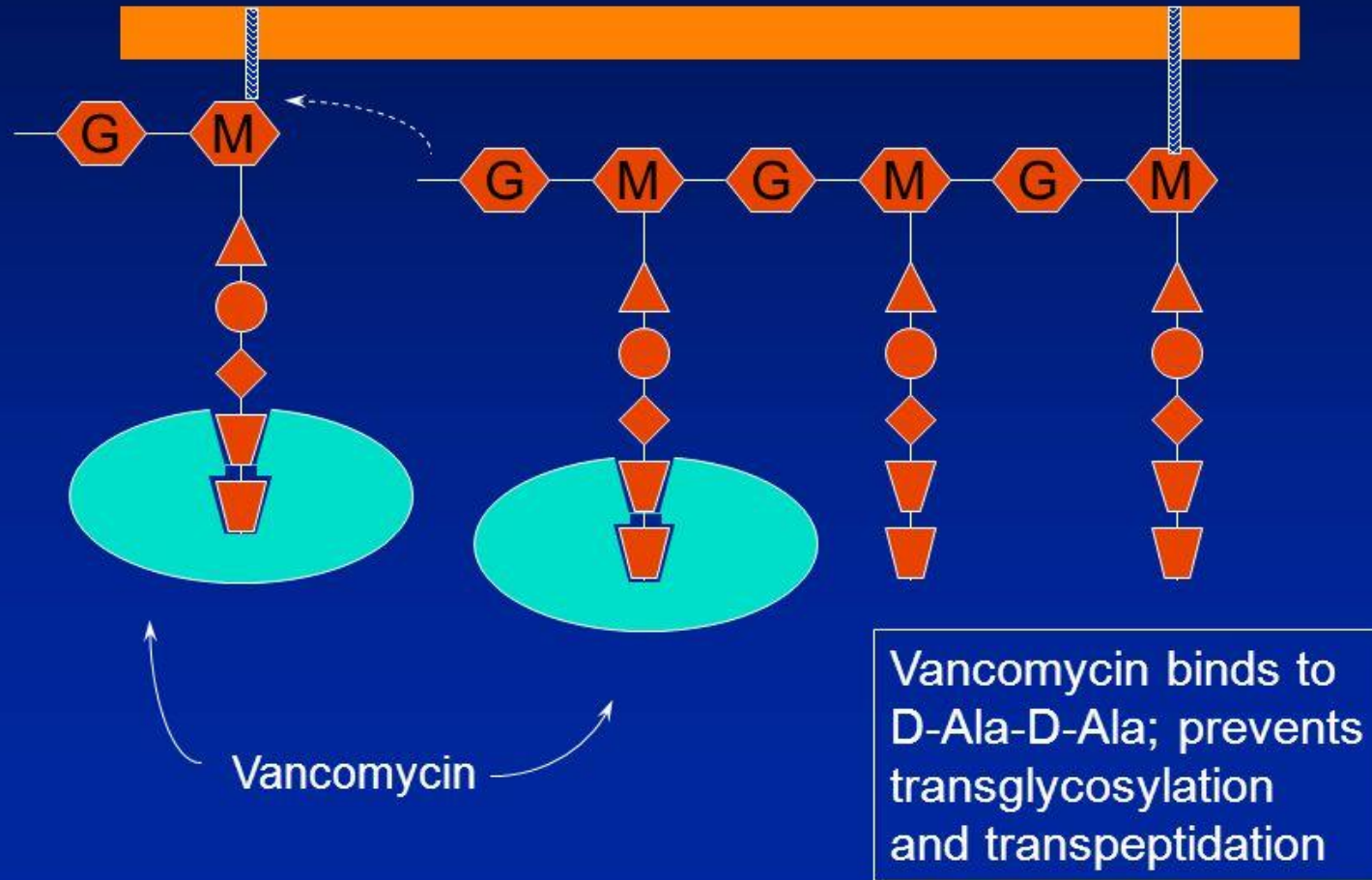
# Glicopeptídeos

Vancomicina  
Teicoplanina

# Vancomicina

- Inibe a síntese da parede celular: forma diferente dos betalactâmicos
- Eficaz contra bactérias gram positivas e MRSA
- Não é absorvida por via oral; é dada por esta via apenas para o tratamento de infecção pelo *C. difficile*
- Administrada iv, meia-vida plasmática de 8hs
- 2008: VRSA isolado nos EUA

# Mechanism of Action of Vancomycin





# Uso clínico

- Colite pseudomembranosa
- **Infecção por estafilococos multirresistente (MRSA)**
- Infecções estafilocócicas graves no paciente alérgico a penicilinas e cefalosporinas
- Bacteremia e Endocardite
- Meningite pneumocócica
- Infecções de shunts
- Pneumonia: problema altas taxas de falha
  - **AUC 400-600 independente do MIC**
  - Linezolida: resultados melhores

# Coleta de amostras para cálculo de AUC

- AUC:
- Amostra do vale coletada 30 minutos antes da 4ª dose
- Pico 1 hora após o término da infusão da 4ª dose

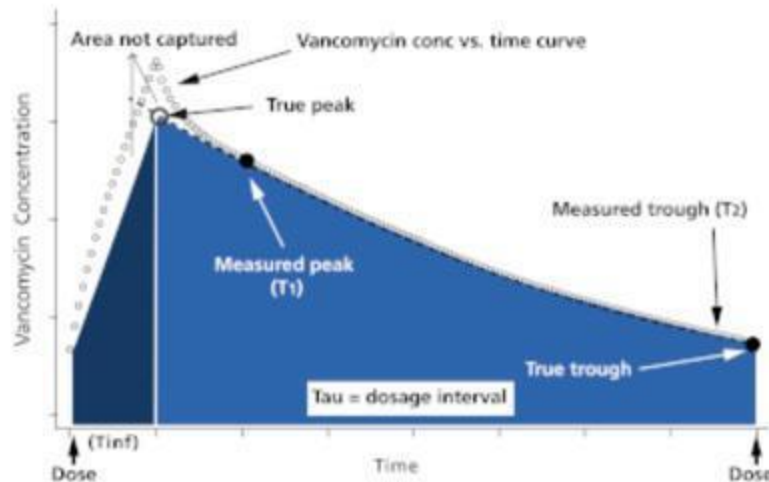
# Vancomycin AUC Dosing Fun...

## Contents ›



one dosage interval as possible.

- Calculating  $AUC_{24}$  in this manner inevitably slightly underestimates the true  $AUC_{24}$  because of a small area not captured by the two trapezoids.



Adapted from [Adv Drug Deliv Rev 2014;77:50](#),  
Fig. 5.

# Efeitos colaterais

- Febre
- Rash
- Flebite
- Ototoxicidade
- Nefrotoxicidade
- Reações de hipersensibilidade: síndrome do homem vermelho

## “RED MAN” OR “RED NECK” SYNDROME.

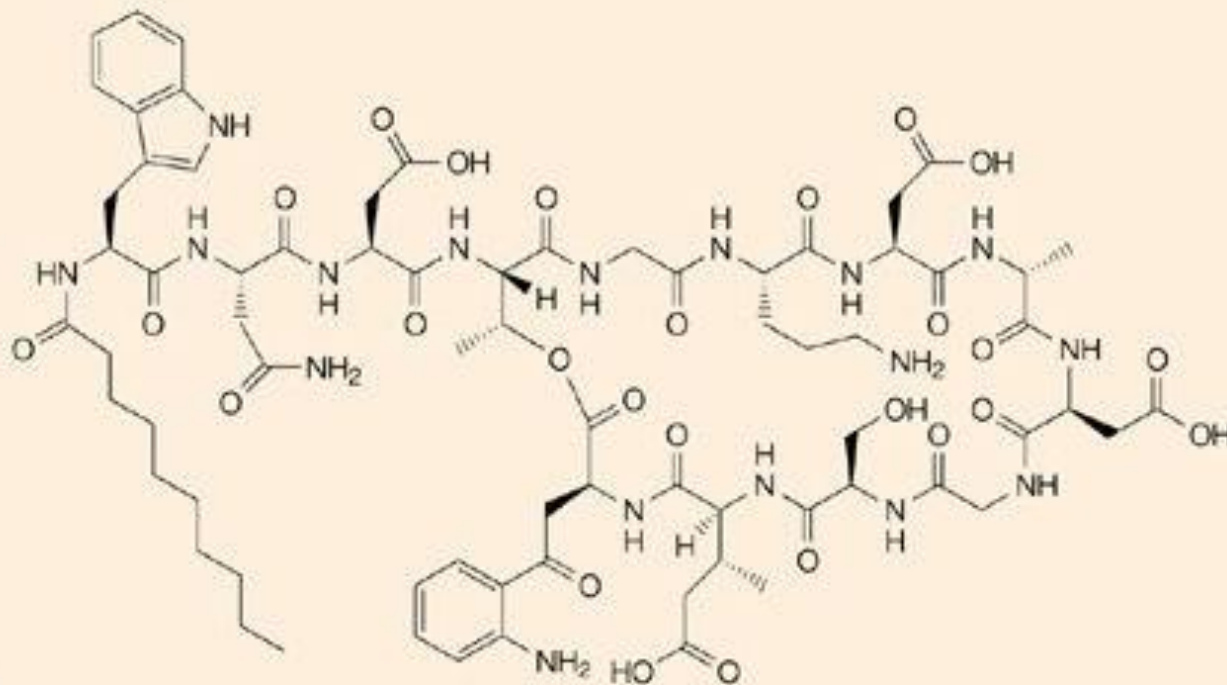
- This infusion-related flushing is caused by release of histamine.
- It can be largely prevented by prolonging the infusion period to 1–2 hours or pretreatment with an antihistamine such as diphenhydramine.



# Lipopeptídeos

Daptomicina

# Daptomicina



## Daptomycin

*N*-decanoyl-L-tryptophyl-L-asparaginyl-L-aspartyl-L-threonylglycyl-L-ornithyl-L-aspartyl-D-alanyl-L-aspartylglycyl-D-seryl-threo-3-methyl-L-glutamyl-3-anthraniloyl-L-alanine  $\epsilon_1$ -lactone;  $C_{72}H_{101}N_{17}O_{26}$ ;  $M_r = 1,620.67$ ; CAS registry number: 103060-53-3

# Daptomicina

- Primeiro de nova classe derivado de *Streptomyces roseosporos*
- Mecanismo de ação não é totalmente conhecido
- Possivelmente formação de poros na membrana, formando uma ligação dependente de cálcio
- Não cruza meninges não-inflamadas,
  - Inflamadas 6%



© Scott Chimileski



# Daptomicina

- Espectro semelhante a vancomicina
- Efeitos colaterais:
  - toxicidade muscular:
    - Dosagem de CPK semanal
    - Parar estatinas durante o tratamento
  - TGI:
    - Diarréia
    - Náuseas e vômitos
    - Colite pseudomembranosa
  - Raros casos de trombocitopenia e neutropenia
  - Aumento do TAP: artefato

# Daptomicina: Usos clínicos

- É inativada pelo surfactante pulmonar
- Não deve ser utilizada para tratamento de pneumonia **somente no caso de pneumonia 2ª**
- Infecções de pele e partes moles
- *S.aureus*: bacteremia e endocardite
- Infecções osteoarticulares
- Infecções enterocócicas
- Bacteremias por estafilococos coagulase negativo

# Antimicrobianos que afetam a síntese de proteína bacteriana

Oxazolidinonas  
Tetraciclinas  
Anfenicóis  
Aminoglicosídeos  
macrolídeos



# Oxazolidinonas: linezolida

- Primeira classe realmente nova de atbs em muitos anos
- Inibe a síntese de proteína por inibição da ligação do RNAt a subunidade 70S do ribossoma
- Linezolida: ativa contra uma grande variedade de gram positivos
- Útil no tto de:
  - MRSA
  - Enterococo resistente a vancomicina
  - Eficaz contra alguns anaeróbios, como o C.difficile
- **Gram negativos não são susceptíveis**

# Linezolida: Efeitos colaterais

- Anemia, leucopenia
- Trombocitopenia: 2-4% dos pacientes, relacionada a duração da terapia
- Diarréia , náusea
- Raramente rash e vertigem.
- Uso >8 semanas: neuropatia periférica

# Linezolida: Farmacocinética

- Boa absorção oral, sem relação com a alimentação
- Excretada principalmente como metabólito oxidado
- Não há ajuste na insuficiência renal
- Eliminada na diálise

# Linezolida:Uso clínico

- Pneumonia: superior a vanco em um estudo
- Sepses
- Infecções de pele e partes moles
- Infecções por *E.faecium* resistente
- Poucos relatos de resistência

# Linezolida: Interações medicamentosas

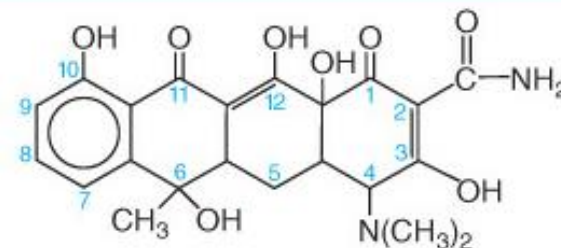
- Inibidor não-seletivo da MAO
- Agentes serotoninérgicos (incluindo inibidores seletivos da recaptação da serotonina):
  - síndrome serotoninérgica:
    - palpitações, cefaléia, crise hipertensiva



# Tetraciclina

# Tetraciclinas

- Atbs de amplo espectro
- Este grupo inclui:
  - Tetraciclina
  - Oxitetraciclina
  - Demeclociclina
  - Limeciclina
  - Doxiciclina
  - Minociclina
  - Tigeciclina

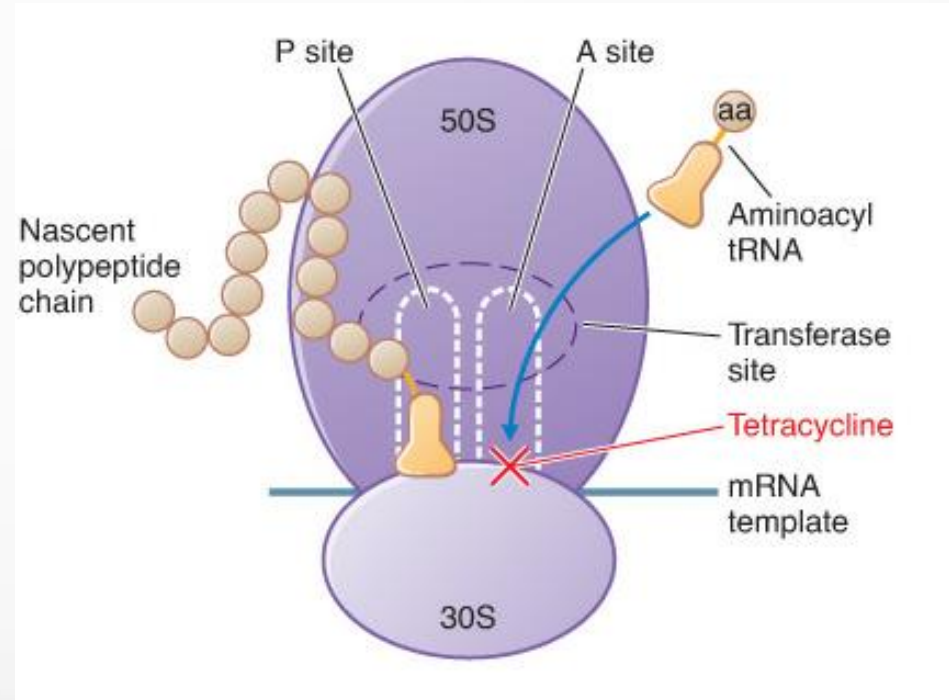


TETRACYCLINE

CONGENER	SUBSTITUENT(S)	POSITION(S)
Chlortetracycline	-Cl	7
Oxytetracycline	-OH, -H	5
Demeclocycline	-OH, -H; -Cl	6; 7
Methacycline	-OH, -H; CH <sub>2</sub>	5; 6
Doxycycline	-OH, -H; -CH <sub>3</sub> , -H	5; 6
Minocycline	-H, -H; -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	6; 7

# Tetraciclina: mecanismo de ação

- Inibição da síntese de proteína através da ligação a subunidade 30S e bloqueia a ligação do RNAt ao sítio A
- Bacteriostáticas, não bactericidas



# Espectro de ação

- Amplo
- Inclui:
  - **Bactérias gram positivas**
  - Bactérias gram negativas
  - **Minociclina e doxicilina: mantém atividade contra estafilococos mesmo MRSA**
  - *Mycoplasma*
  - *Rickettsia*
  - *Chlamydia* spp.
  - *Coxiella burnetii*
  - Espiroquetas
  - Alguns protozoários (p. ex. ameba)
  - Minociclina também é eficaz contra *N. meningitidis*
- Resistência disseminada
- Transmitida por plasmídeos, em conjunto com genes de resistência a múltiplos antimicrobianos

Bactérias intracelulares

# Farmacocinética

- Uso geralmente oral
- Minociclina e doxiciclina são completamente absorvidas
- Absorção em geral irregular, melhor em jejum
- Penetração no SNC mesmo na ausência de inflamação, atravessam para a placenta
- Altas concentrações no leite materno

# Farmacocinética

- Ampla distribuição pelo sistema reticuloendotelial
- Quelam íons (cálcio, magnésio, ferro, alumínio), formando complexos não absorvíveis
  - a absorção é reduzida na presença de leite, antiácidos, e preparações de ferro
- Excreção: bile e urina, variável de acordo com o composto
- Ajuste na insuficiência hepática: tigeciclina

# Tetraciclinas:

## Efeitos colaterais

- Gastrointestinais: irritação direta e modificação da microbiota intestinal
- Desconforto abdominal, náuseas, vômitos e diarreia
- Associadas a esofagite, úlceras de esôfago e pancreatite
- Absorção incompleta: alteram marcadamente a microbiota entérica
  - Deficiência de vitaminas do complexo B
  - Colite pseudomembranosa

# Tetraciclinas:

## Efeitos colaterais

- Como quelam cálcio, depositam-se em ossos em crescimento e dentes, causando pigmentação, algumas vezes hipoplasia dentária e deformidades ósseas
- Não devem ser dadas a crianças, gestantes e durante o aleitamento materno



# Tetraciclinas

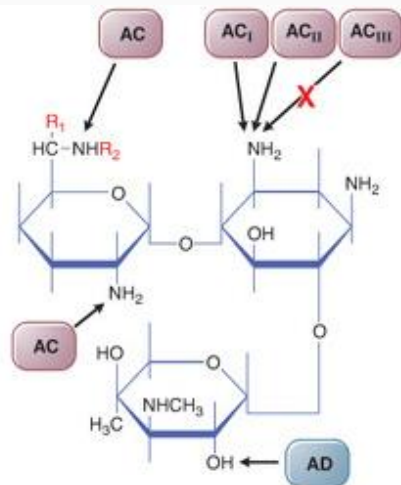
## Efeitos colaterais

- Em gestantes: hepatotoxicidade: **categoria D**
- Fototoxicidade/fotosensibilização
- Minociclina:
  - alterações vestibulares (vertigem e náuseas)
  - pigmenta a pele no uso a longo prazo
- Altas doses podem resultar em nefrotoxicidade
- Terapia a longo prazo pode gerar toxicidade medular (neutropenia, trombocitopenia)
- **Síndrome de pseudotumor cerebral em bebês, mesmo em doses normais; líquido normal, se resolve após a interrupção da droga**

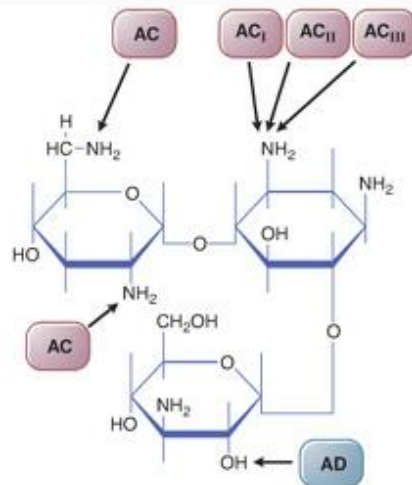
# Tetraciclinas

## Usos clínicos

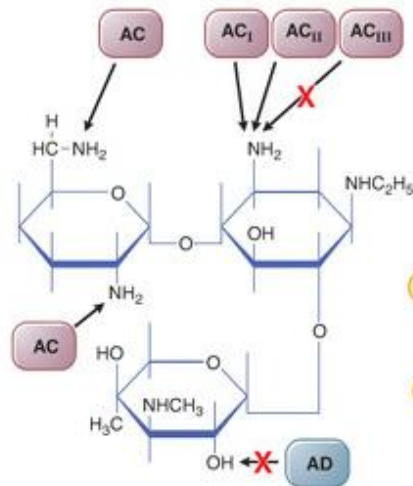
- Opção para infecção do trato respiratório superior: doxiciclina
- **Infecções de pele e partes moles**
- **Gram negativos são resistentes em geral**
- Infecções por riquetsias e clamídias, brucelose, antrax, doença de Lyme, actinomicose
- Profilaxia para leptospirose
- DSTs (clamídias); **não são eficazes contra o gonococo**
- Acne/hidradenite supurativa
- Opção para tratamento de sífilis primária, secundária ou latente. **Não pode usar para neurosífilis.**



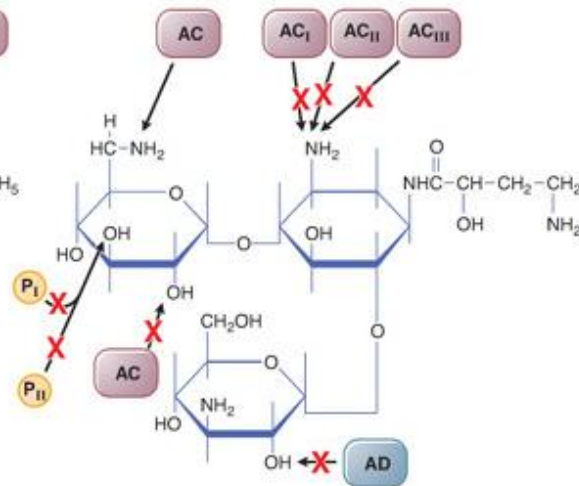
Gentamicin C



Tobramycin



Netilmicin



Amikacin



# Aminoglicosídeos

# Aminoglicosídeos

- Isolados a partir de actinomicetas do solo:

*Streptomyces griseus/Micromonospora*

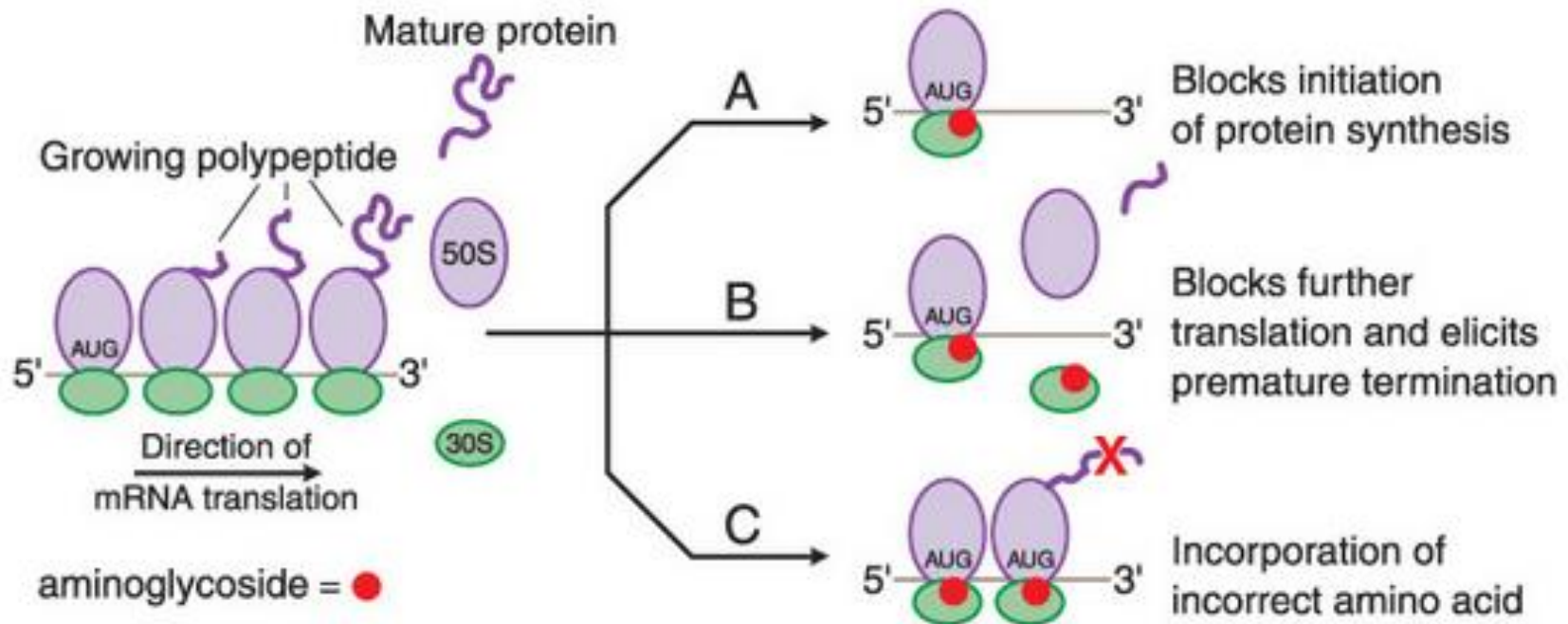
- Agentes principais:
  - **Gentamicina**
  - **Estreptomicina**
  - **Amicacina**
  - Tobramicina
  - **Neomicina**



# Aminoglicosídeos

- Mecanismo de ação: inibem a iniciação da síntese de proteínas
- Penetração na membrana bacteriana depende de um transporte ativo dependente de oxigênio
- Transporte reduzido em anaerobiose e pH baixo, condições que reduzem a capacidade da bactéria de manter a diferença de potencial da membrana
- Bactericidas: efeito acentuado por agentes que atuam na membrana

# Mecanismo de ação: aminoglicosídeos



Sítio intracelular primário de ação:  
subunidade ribossomal 30 S

# Resistência: Aminoglicosídeos

- Problema
- Geralmente: inativação, há vários tipos de enzimas microbianas
- Amicacina: mais resistente à inativação
- Resistência relacionada a falha na penetração pode ser vencida pelo uso concomitante de penicilina e/ou vancomicina

# Aminoglicosídeos: Espectro

- **Gram negativos aeróbios**
- Alguns gram positivos
- Podem ser utilizados juntamente com uma penicilina em infecções esptreocócicas, Listeria e Pseudomonas
- Gentamicina: mais comumente utilizado
- Tobramicina: preferencial deste grupo para uso contra pseudomonas
- Amicacina possui o espectro de ação antimicrobiana mais amplo



# Aminoglicosídeos

## Farmacocinética

- São policações, altamente polares
- Não são absorvidos por via oral
- Uso IM ou IV
- Cruzam a placenta, mas não a barreira hematoencefálica
- Baixa concentração em tecidos e secreções.
- Só concentram na endolinfa/perilinha do ouvido interno e córtex renal= toxicidade
- Não penetram no olho e no SNC (subterapêutico, limitação pela toxicidade)

# Aminoglicosídeos

## Farmacocinética

- Difusão lenta para líquido sinovial e pleural; mas acabam atingindo nível semelhante a do plasma
- **Penetração ruim nas secreções pulmonares**
- Eliminação inteiramente por filtração glomerular
- Farmacodinâmica
  - > Pico de concentração= >efeito
  - Efeito pós-antibiótico acentuado
- Uso inalatório
- Em neonatos: meia-vida prolongada significativamente
- Fibrose cística e queimados: meia-vida reduzida

# Aminoglicosídeos

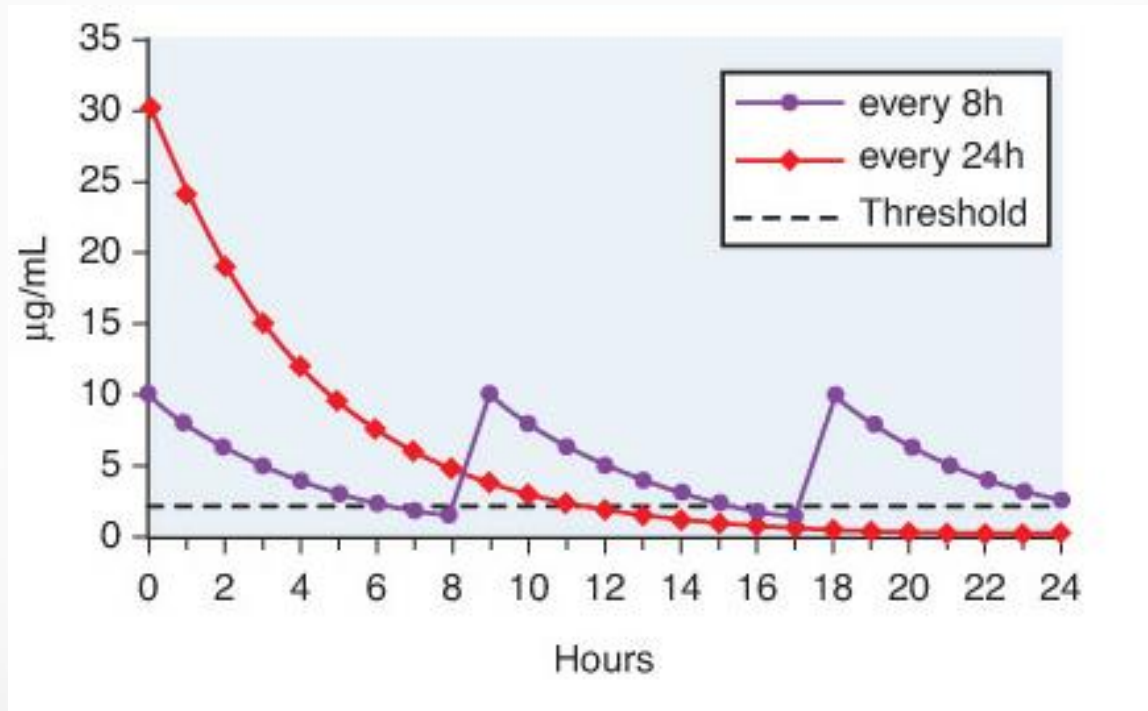
## Correção da dose

CREATININE CLEARANCE (mL/min)	% OF MAXIMUM DAILY DOSE*	FREQUENCY OF DOSING
100	100	Every 24 hours
75	75	
50	50	
25	25	
20	80	Every 48 hours
10	60	
<10	40	

\*The maximum adult daily dose for amikacin, kanamycin, and streptomycin is 15 mg/kg; for gentamicin and tobramycin, 5.5 mg/kg; and for netilmicin, 6.5 mg/kg.

# Aminoglicosídeos

## Farmacodinâmica



Limiar de toxicidade: droga fica mais tempo acima deste limiar com a administração frequente

# Aminoglicosídeos

## Efeitos colaterais

- Importante monitorar concentração sérica para ajuste da dose
- Ototoxicidade: dano progressivo e eventualmente destruição das células sensoriais da cóclea e aparelho vestibular
  - Vertigem, ataxia, e perda de equilíbrio (dano vestibular) geralmente **temporário**
  - **Primeiro sintoma: cefaléia**
  - Hipoacusia ou surdez (dano coclear) para sons de alta frequência **irreversível**
  - **Primeiro sintoma: tinido de alta frequência**

# Aminoglicosídeos

## Efeitos colaterais

- Estreptomicina e gentamicina=>dano vestibular
- Amicacina e neomicina=>dano auditivo
- Tobramicina: ambos
- A ototoxicidade é potencializada pelo uso concomitante diuréticos de alça (ppal ác etacrínico; furosemida sem dados em humanos)
- Pouca sensibilização
- Não causam diarreia: não agem nos anaeróbios

# Aminoglicosídeos

## Nefrotoxicidade

- Dano tubular
- Função recupera caso a droga seja interrompida
- Maior probabilidade:
  - **Disfunção renal pré-existente**
  - Uso concomitante de outros agentes nefrotóxicos: vancomicina, anfotericina B, ciclosporina, cisplatina, inibidores da ECA, cisplatina
  - Furosemida? Depleção de volume e hipokalemia
- Como eliminação renal=> disfunção => acúmulo =>disfunção=> acúmulo=>disfunção.....
- **Concentrações plasmáticas devem ser monitoradas regularmente e a dose ajustada**

# Aminoglicosídeos

## Bloqueio neuromuscular

- Reação rara mas grave
- Paralisia
- Ocorre quando utilizados concomitantemente a outros agentes bloqueadores neuromusculares ou em pacientes com miastenia gravis
- Resulta da inibição da captação de cálcio necessária para liberação da acetilcolina



# Aminoglicosídeos

## Usos clínicos

- Frequentemente em associação:
  - Ampliar espectro de regime empírico
  - Sinergismo na atividade bactericida com antimicrobianos que agem na parede celular (vanco/betalactâmicos): bem documentado na endocardite
  - Evitar surgimento de patógenos resistentes durante o tratamento
- Pneumonia hospitalar
- ITU hospitalar
- Endocardite
- Sepses na neutropenia: ação contra *Pseudomonas*

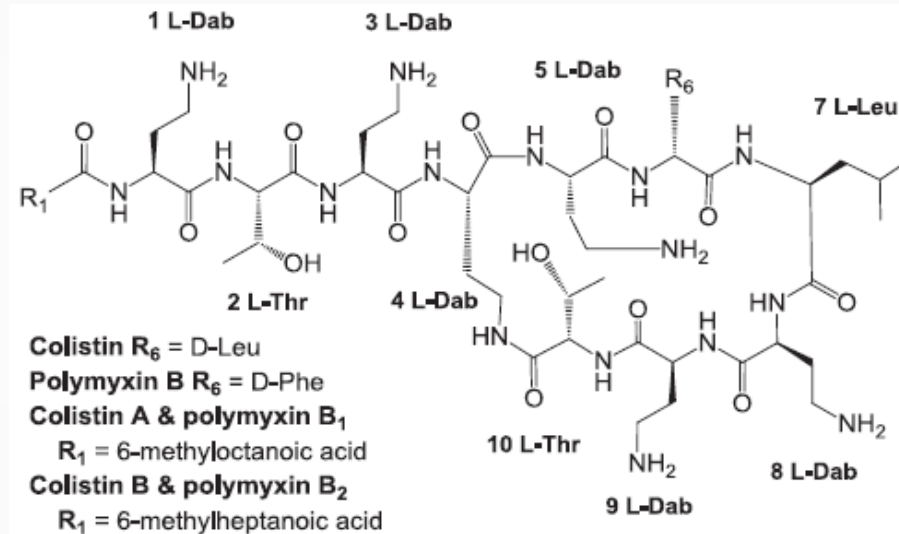


Fig. 1. Structures of colistin and polymyxin B. Dab =  $\alpha,\gamma$ -diaminobutyric acid; Thr = threonine; Leu = leucine; Phe = phenylalanine.

# Polimixinas

# Polimixinas

- Polimixina B
- Polimixina E: colistina
- Lipofílicas e lipofóbicas=anfipáticas
- Interação com fosfolipídios e rompem a membrana celular
- Ação rápida, seletiva, bactericida em bactérias gram negativas

# Espectro: Polimixinas

- **Ativas contra amplo espectro de bacilos gram negativos aeróbios**
- Exceção: *Proteus*, que é altamente resistente
- Gram positivos, cocos gram negativos e a maior parte dos anaeróbios são resistentes
- **Mantém atividade contra bacilos gram negativos como *P. aeruginosa* MDR e *Acinetobacter baumannii*.**
- Há resistência cruzada completa entre as polimixinas

# Polimixinas: Farmacocinética/ Preparações

- Não são absorvidas por via oral
- Polimixina B: uso tópico, IM e IV.
- Colistina:
  - sulfato de colistina para uso tópico e oral
  - Formulação de colismetato para uso IV e IM
  - também utilizada por via inalatória
- Uso intratecal e intraventricular
- Excreção renal

# Farmacodinâmica: Polimixinas

- In vitro, bactericidas de forma dependente da concentração
- Possuem efeito pós-antibiótico para *P. aeruginosa* mas não para *A. baumannii*
  - **Sempre devem ser utilizadas em combinação com outra droga ativa**
  - **Administração com intervalos curtos**

# Polimixinas:

## Eventos adversos

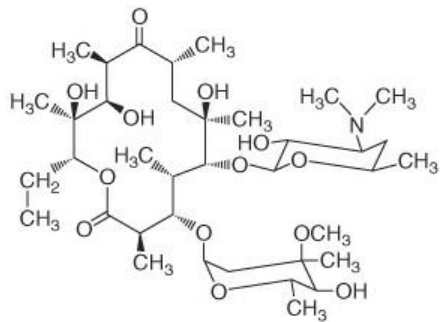
- Neurológicos: parestesias periorais e de extremidades, visão borrada, ataxia, sonolência, irritabilidade e vertigem
- Nefrotoxicidade: necrose tubular aguda reversível

# Polimixinas:Uso clínico

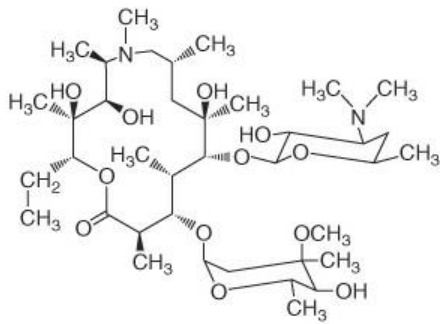
- Tópico
- Infecções graves em UTIs por não fermentadores: **muitas vezes são a única opção**
- Efeitos colaterais graves: nefrotoxicidade e neurotoxicidade



# Macrolídeos



ERYTHROMYCIN



AZITHROMYCIN

# Macrolídeos

- Nome=estrutura
- Principais agentes:
  - Eritromicina
  - Claritromicina
  - Azitromicina
  - Espiramicina
  - Telitromicina
- Mecanismo de ação:
  - Inibem a síntese de proteína por um efeito na translocação
  - Ligam-se a mesma subunidade 50S que o cloranfenicol e a clindamicina

# Macrolídeos: Espectro

- Eritromicina=penicilina
- Alternativa para pacientes alérgicos
  - eficaz contra gram positivos e espiroquetas
  - Em geral não gram negativos
  - Porém atividade contra estes gram negativos:
    - *H. influenzae*
    - *Mycoplasma pneumoniae*
    - *Legionella* spp.
    - alguns organismos clamidiais.

# Azitromicina

- Ação < contra gram positivos que a eritromicina
- Consideravelmente mais eficaz contra *H. Influenzae* e pode ser mais ativa contra *Legionella*
- Ação excelente contra *Toxoplasma gondii*

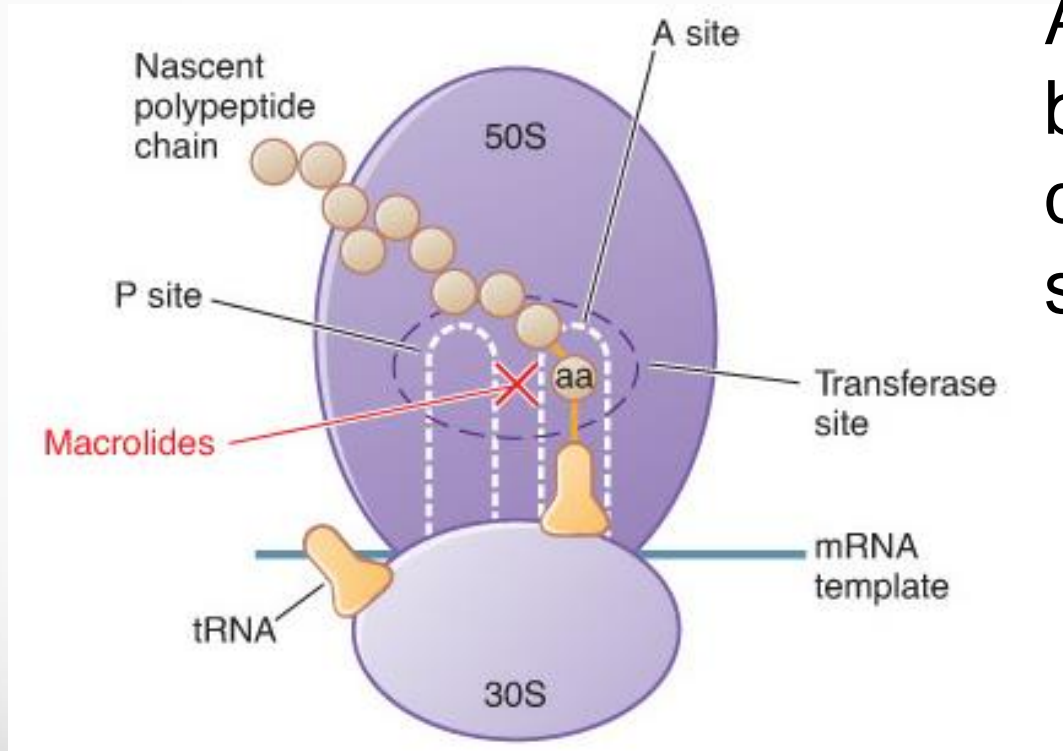
# Macrolídeos: Espectro

- Claritromicina: tão ativa contra *H.influenzae* quanto a eritromicina
- Azitromicina e claritro: Também eficazes contra o *Mycobacterium avium intracellulare*, *M.catarrhalis*, *Chlamydia* spp., *L. pneumophila*, *B.burgdoferi*, *H.pylori*
- Claritromicina:
  - Pode ser utilizada contra *Helicobacter pylori*
  - Atividade contra o *M.leprae*

# Macrolídeos

## Mecanismo de ação

Agentes bacteriostáticos que se ligam a subunidade 50S



# Macrolídeos

## Farmacocinética

- Uso oral
- Eritromicina também pode ser dada de forma parenteral
- Claritromicina: com alimento aumenta biodisponibilidade
- Azitromicina não deve ser administrada com alimentos
- Todos os macrolídeos se difundem amplamente pelos tecidos, mas não cruzam a barreira hematoencefálica
- **Entram e se concentram nos fagócitos, podendo aumentar sua eficiência**

# Farmacocinética: Macrolídeos

- A eritromicina
- Metabolismo hepático
  - não corrige na insuficiência renal
- Azitro é mais resistente a inativação hepática
- Claritromicina é convertida em um metabólito ativo
- Inibem o citocromo P450, o que gera potencial de interações medicamentosas



# Macrolídeos

## Usos clínicos

- Infecções de trato respiratório superior e inferior
- Tratamento e profilaxia de *M.avium*
- Azitromicina: DSTs; cancroíde, uretrite não-gonocócica, linfogranuloma venereo, granuloma inguinal
- Infecções de pele
- Difteria
- Coqueluche
- *Helicobacter pylori*
- MAC: claritro com etambutol

# Macrolídeos

## Efeitos colaterais

- Eritromicina: hipersensibilidade(rash e febre)
- Distúrbios auditivos transitórios
- Icterícia colestática após tratamento prolongado (maior que 2 semanas) principalmente com estolato de eritromicina:
  - dor semelhante a colecistite aguda, seguida por icterícia, febre, leucocitose, eosinofilia, aumento de transaminases.
  - Regride com a interrupção da droga.
- Dor epigástrica, eritromicina. Aumenta a peristalse
- **Prolongamento do intervalo QT**
- Hipersensibilidade: febre, rash
- Infecções oportunistas do TGI ou vagina

# Macrolídeos

## Interações

- Eritromicina: aumenta efeito de carbamazepina, corticóides, ciclosporina, digoxina, alcalóides do ergot, teofilina, valproato e warfarina ao interferir com o metabolismo CYP
- Claritromicina: perfil semelhante de interação
- Azitromicina: livre de interações

# Lincosamida: Clindamicina

- Ativa contra
  - cocos gram positivos inclusive muitos estafilococos resistentes a penicilina
  - muitas bactérias anaeróbias como *Bacteroides* spp.
    - Resistência progressiva: não é mais recomendada para tratamento de infecções intra-abdominais
    - Mantém atividade atividade contra 80% das cepas de *Clostridium*, *Peptostreptococcus* e *Fusobacterium*
    - Sem atividade contra *enterococci*, *H.influenzae* e *N. meningitidis*
- Age também na síntese protéica (subunidade 50S)

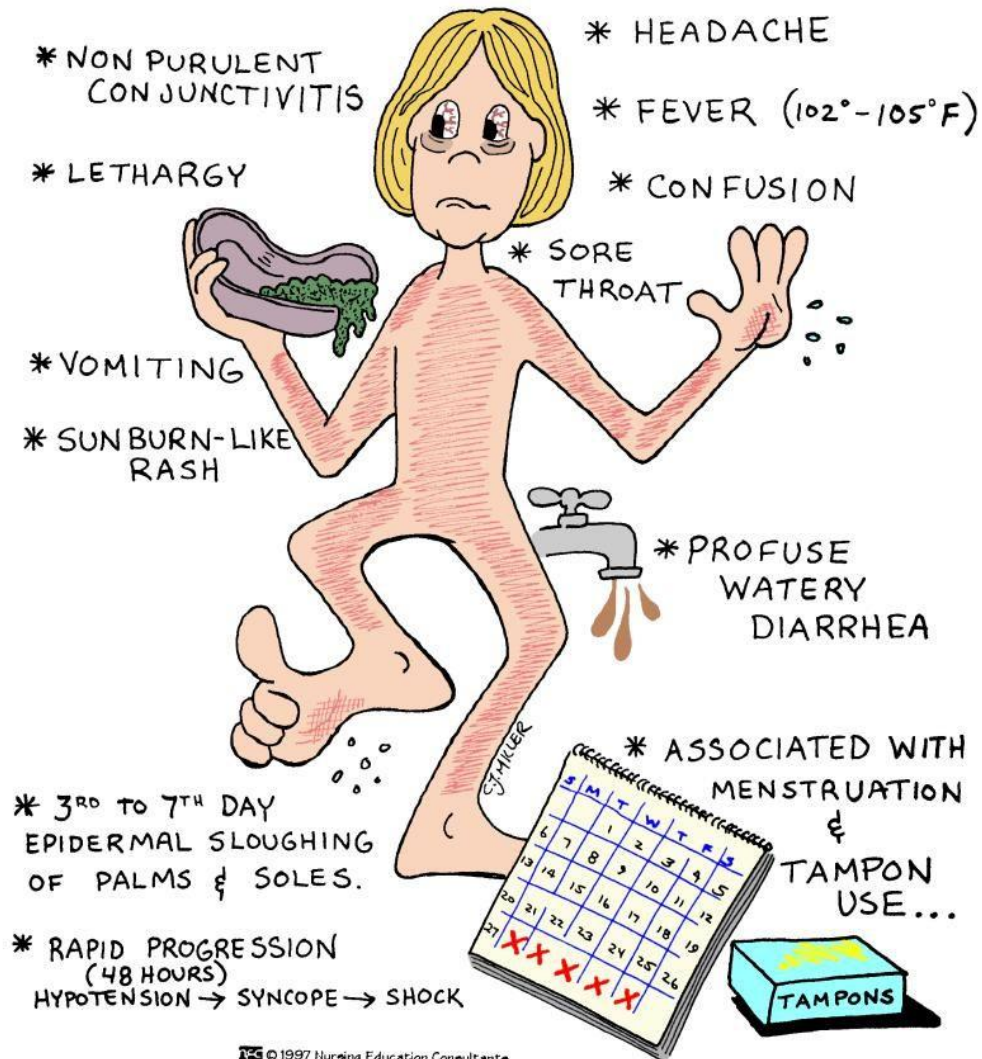
# Clindamicina: farmacocinética

- Boa absorção oral
- Amplamente distribuída, inclusive para o osso
- SNC: penetra mal, mas o suficiente para tratar toxoplasmose
- Cruza a placenta
- Inativada no fígado, é excretada na urina e fezes, acumula na insuficiência hepática grave.
- Atividade nas fezes até 2 semanas após interrupção do tratamento

# Clindamicina: Uso clínico

- Infecções de pele e partes moles; principalmente no alérgico a betalactâmicos. **Problema: diarreia**
- Infecções por anaeróbios envolvendo cabeça, pescoço e pulmões
- *P.jirovecii* em associação a primaquina
- Tratamento de infecções por ca-MRSA
- Toxoplasmose cerebral em associação a pirimetamina
- Infecções estafilocócicas de ossos e articulações
- Tópico: acne e conjuntivite; vaginose
- Abscesso cerebral: **não serve**, devido a sua penetração inadequada
- Inibição da síntese de proteínas na síndrome do choque tóxico

## TOXIC SHOCK SYNDROME (TSS)



## Síndrome clínica

- Início súbito
- Febre
- Exantema
- Hipotensão
- Envolvimento de múltiplos órgãos
- *Staphylococcus aureus* Produtor de toxina

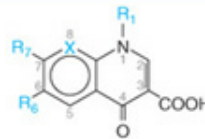
# Clindamicina: efeitos colaterais

- Diarréia: 2-20% dos pacientes
- Colite pseudomembranosa: 0,01 -10%. *C. difficile*
  - Inflamação aguda causada por esta bactéria
  - Diarréia, febre leucocitose
  - Pode ser fatal
- Rash
- Eritema multiforme
- Aumento de transaminases
- Granulocitopenia, trombocitopenia
- Reações anafiláticas



# Agentes antimicrobianos que afetam a topoisomerase

## quinolonas



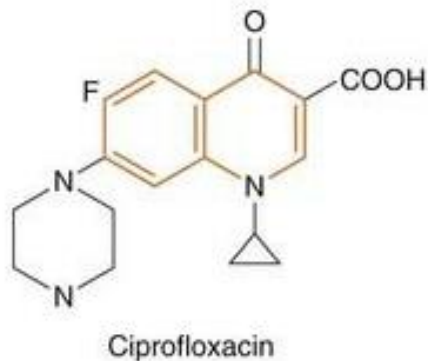
CONGENER	R <sub>1</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	X
Nalidixic acid	—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—H	—CH <sub>3</sub>	—N—
Cinoxacin (N replaces C2)	—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(Fused dioxolo ring)*		—CH—
Norfloxacin	—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—F		—CH—
Ciprofloxacin		—F		—CH—
Ofloxacin		—F		—CH—

# Quinolonas

- Agentes:
  - **Ciprofloxacino**
  - **Levofloxacino**
  - **Ofloxacino**
  - **Norfloxacino**
  - Moxifloxacino
  - Ácido nalidíxico
- As células eucariotas não possuem DNA girase, mas contém uma topoisomerase II
- Inibem duas enzimas da classe das topoisomerases:
  - DNA girase bacteriana que produz o superespiralamento negativo do DNA e assim permite a transcrição ou replicação=> principal alvo nos gram negativos
  - Topoisomerase IV: separa moléculas filhas de DNA: alvo nos gram positivos

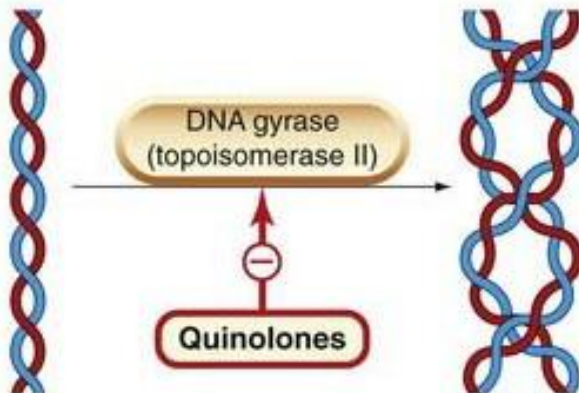
# Diagrama simplificado do mecanismo de ação das quinolonas

A



- A. Exemplo de uma quinolona: radical quinolona laranja
- B. Diagrama esquemático da dupla hélice a esquerda e a direita da dupla hélice superespiralada. Essencialmente, a DNA girase desenrola e enrola de novo permitindo a replicação/leitura

B



# Espectro antibacteriano

- Cipro=mais usado, típico do grupo
- Amplo espectro, eficaz contra:
  - Gram negativos, inclusive bacilos gram negativos entéricos, *H. influenzae*, não-fermentadores, *N. gonorrhoeae*, *Campylobacter* sp.
  - Gram positivos: estreptococos e pneumococos apenas fracamente inibidos; **alta incidência de resistência estafilocócica**
  - A atividade contra estreptococos: quinolonas respiratórias
- Também possuem alguma atividade contra anaeróbios
  - Levofloxacin
  - Gatifloxacin
  - Moxifloxacin

# Espectro antibacteriano

- Atividade contra várias bactérias intracelulares :  
*Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Brucella*, e  
Micobactérias (incluindo *Mycobacterium tuberculosis*)
- Ofloxacin: *M.leprae*
- *Pseudomonas*: resistência

# Resistência

- Mutações nos genes bacterianos que codificam a DNA girase ou a topoisomerase IV
- Transporte ativo para fora da bactéria
- Não há enzimas inativadoras

# Farmacocinética

- Boa absorção oral
- Acumulam em vários tecidos, particularmente rim, próstata e pulmão
- Todas as quinolonas se concentram nos fagócitos
- Não cruzam a barreira hematoencefálica (exceção: ofloxacino)
- Farmacodinâmica: concentração e tempo/dependente

# Farmacocinética

- Antiácidos a base de alumínio e magnésio interferem com a absorção das quinolonas
- Eliminação de cipro e norfloxacino é parcialmente por metabolismo hepático (P450) e parte por excreção renal
- Norfloxacino: baixos níveis séricos, utilizado principalmente para infecção urinária



# Efeitos colaterais

- Uso em crianças <16 anos: não é aprovado devido a lesão em cartilagem em animais jovens
- **Toxicidade no SNC: mal compreendida, pode ser acentuada pelos anti-inflamatórios**
  - Leve (alteração de equilíbrio)
  - Moderada (confusão)
  - Grave (crises convulsivas)
- Exantemas
- Toxicidade pela teofilina
- Miastenia gravis: podem piorar a fraqueza

# Efeitos colaterais

- **Tendinopatia: após 60 anos, 2-6% das rupturas de tendão de Aquiles atribuídas ao uso de quinolonas.** >risco com
  - Uso concomitante de esteróides
  - Doença renal
  - Pós-transplante
- Prolongamento do intervalo QT; risco baixo com as drogas em uso, aumentado por hipokalemia, hipomagnesemia e bradicardia
- **As quinolonas são as causas mais frequentes de colite pseudomembranosa**
- Quelação é um problema; ligam-se ao cálcio, magnésio, alumínio, ferro, etc reduzindo a absorção quando administradas juntamente antiácidos e multivitaminas

# US FDA Issues New Warnings [Posted 05/12/2016]



## Fluoroquinolone Antibacterial Drugs: Drug Safety Communication – FDA Advises Restricting Use for Certain Uncomplicated Infections

### ISSUE:

- FDA is advising that the serious side effects associated with fluoroquinolone antibacterial drugs generally outweigh the benefits for patients with sinusitis, bronchitis, and uncomplicated urinary tract infections who have other treatment options
  - For patients with these conditions, fluoroquinolones should be reserved for those who do not have alternative treatment options
- An FDA safety review has shown that fluoroquinolones when used systemically (ie tablets, capsules, and injectable) **may be** associated with disabling and potentially permanent serious side effects that can occur together
  - These side effects can involve the tendons, muscles, joints, nerves, and central nervous system

# Aviso FDA: Quinolonas

- Risco pode ser maior que o benefício em pacientes que possuam outra opção terapêutica para tratamento:
  - Sinusite
  - Bronquite
  - ITU não complicada

# Uso clínico

- Infecção do trato urinário
- Infecção respiratória
- Otite externa invasiva por *pseudomonas*
- Diarréia do viajante: *E. coli* enterotoxigênica
- Osteomielite crônica
- Erradicação de *Salmonella typhi* em carreadores
- Gonorréia: resistência
- Prostatite
- Cervicite
- DSTs: eficácia contra *C. trachomatis* e *H. ducreyi*.

# Agentes para infecções do trato urinário

# Antissépticos do trato urinário

- São concentrados nos túbulos renais
- Não podem ser utilizados para o tratamento de infecções sistêmicas pois concentrações plasmáticas eficazes não são atingidas
- Terapia local

# Metenamina

- Sepurin®, Cystex®
- Capaz de gerar formaldeído
- Necessita de pH ácido para que esta reação ocorra
- Todas as bactérias são sensíveis: desnatura proteínas e ácidos nucleicos
- Não há resistência descrita



# Farmacologia: Metenemina

- Absorção oral
- Excreção renal (95%)
- pH urinário < 6 é necessário

# Uso clínico: Metenemina

- Eficácia não foi estabelecida para a cistite
- Não é eficaz para o tratamento de pielonefrite
- **Eficaz para supressão ou profilaxia de infecções recorrentes do trato urinário**
- Sepurin®: Metenamina 120 mg; Cloreto de metiltionínio (azul de metileno) 20 mg;
- Não funciona no caso de infecção relacionada ao uso de cateter vesical
- Não funciona no cateterismo intermitente

# Metenemina: Efeitos adversos

- Bem tolerada
- Náuseas e vômitos
- Rashes e prurido
- Sintomas de irritação vesical em pacientes em terapia supressiva
- Evitar na insuficiência hepática pela formação de amônia

# Nitrofurantoína

## (= Macrofantina® )

- Mecanismo de ação não é estabelecido; derivados reduzidos ligam-se a proteínas ribossomais
- Ativo contra gram positivos e gram negativos
- *Proteus* e *Pseudomonas*: resistentes
- Boa absorção oral
- Usado somente para tratamento de infecções urinárias

# Nitrofurantoína: Efeitos colaterais

- Alterações gastrointestinais comuns
- Reações de hipersensibilidade pele e medula (leucopenia)
- Hepatotoxicidade
- Pneumonite aguda: febre, tosse, dispnéia
- Neuropatia periférica
- Não utilizar no 1º nem no 3º trimestre da gestação: mal formações, estudos contraditórios/ anemia hemolítica no recém nascido

# Nitrofurantoína: Uso terapêutico

- Tratamento de ITU baixa
- Supressão de infecção do trato urinário
- Atenção: não dispomos de Macrobid no Brasil, então posologia adequada é de 6/6 hs

# Fosfomicina

- Derivado do ácido fosfônico de baixo peso molecular
- Disponível há 20 anos
- Nos EUA apenas oral
- Brasil e Europa: oral e parenteral
- Mecanismo único de ação: Inibição da síntese do peptidoglicano: componente chave da parede de gram positivos e gram negativos
- Bactericida, tempo dependente

# Atividade in vitro

- Bactéria gram positivas: *S.aureus* (inclusive MRSA), *S.epidermidis*, *Strep. pneumoniae*, *E. faecalis*, VRE
- Bactérias gram negativas:
  - *E.coli*, espécies de *Proteus*,
  - *Klebsiella/Enterobacter* sp., *Serratia* sp. *Salmonella* sp.
  - *Citrobacter* sp., *Providencia* sp.
  - **Atividade inclusive contra enterobactérias produtoras de ESBL e resistentes a carbapenemicos**
  - Atividade aumentada quando combinado p.ex. carbapenemicos
  - ***Acinetobacter* sp e *Bacteroides* resistentes**



# Resistência

- Principalmente cromossomial
- Rara

# Usos Clínicos

- Terapia oral para ITU complicada e não-complicada
- Parenteral para ampla variedade de infecções
  - Pielonefrite
  - Pneumonia nosocomial
  - Infecções de pele e partes moles
  - Osteomielite
  - Infecções intra-abdominais
  - Meningite
  - Infecção da corrente sanguínea associada ao cateter

# Eventos adversos

- Diarréia
- Cefaléia
- Eosinofilia, náusea (5%), neutropenia e hipokalemia: (26%)

# Bibliografia

- Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 2009
- Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 74 (2012) 213–223. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 'old' polymyxins: what is new?
- Sanford Guide of Antimicrobial Therapy, web edition