



Cobertura do Simpósio da Dr. Reddy's

Infecto 2019

XXI Congresso Brasileiro de Infectologia

Belém • PA

Dr. Sérgio Cimerman

CRM-SP 79.386



Infecto 2019

XXI Congresso Brasileiro de Infectologia

Dr. Sérgio Cimerman

CRM-SP 79.386

Presidente da Sociedade Brasileira de Infectologia;
Médico Infectologista no Instituto Emílio Ribas

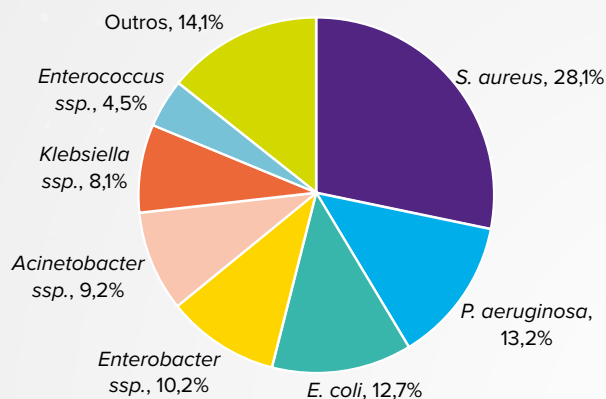
Introdução

Durante o XXI Congresso Brasileiro de Infectologia, que ocorreu em Belém do Pará, os participantes tiveram a oportunidade de presenciar um simpósio satélite com dois professores importantes na especialidade que abordaram uma revisão de literatura e a experiência de vida real no uso da daptomicina em duas situações clínicas bem definidas como pode-se observar abaixo. A primeira exposição foi realizada pelo Dr. Alberto Chebabo, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e membro da diretoria executiva da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), que evidenciou aos presentes o uso da daptomicina no tratamento de infecções de pele e partes moles. Logo a seguir, o Dr. Clovis Arns da Cunha, professor da Universidade Federal do Paraná (UFPR) e diretor científico da SBI, discorreu sobre tratamento das endocardites e bacteremia. Abaixo é feito um relato do que de melhor aconteceu na apresentação de ambos para que este material possa ser útil na prática diária do médico infectologista e generalista.

Uso de daptomicina no tratamento de infecções complicadas de pele e partes moles

Relevância epidemiológica, etiologia e resistência bacteriana

As infecções de pele e partes moles complicadas (IPPMc) compõem um importante percentual do total de indivíduos atendidos na rotina dos consultórios e emergências e de pacientes hospitalizados em nosso país e também em todo o mundo. Dentre os principais patógenos relacionados a essas infecções no Brasil, o *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) se destaca como mais prevalente, sendo responsável por mais de 28% das ocorrências desse tipo de infecção, como mostra a figura 1.



Adaptada de Gales et al., 2009.¹

Figura 1. Ocorrência de patógenos causadores de IPPMc no Brasil (2005-2008).

Nos EUA, o *S. aureus* também lidera o *ranking* dos patógenos causadores de IPPMc, podendo chegar a 80% dos casos e sendo, principalmente, isolado através de hemocultura. O *S. aureus* resistente à metilicina (MRSA, do inglês *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) é identificado em cerca de 50% das amostras de pacientes, com importante aumento da incidência a partir do início dos anos 2000.² No Brasil, o MRSA, em especial, as cepas adquiridas na comunidade (denominadas de MRSA adquirida na comunidade [CA-MRSA, do inglês *community-acquired MRSA*]), vêm sendo cada vez mais isoladas em culturas de vigilância, podendo estar presentes na quase totalidade das ocorrências de isolamento de *S. aureus* em algumas populações específicas.³

Importância do tratamento antibiótico adequado

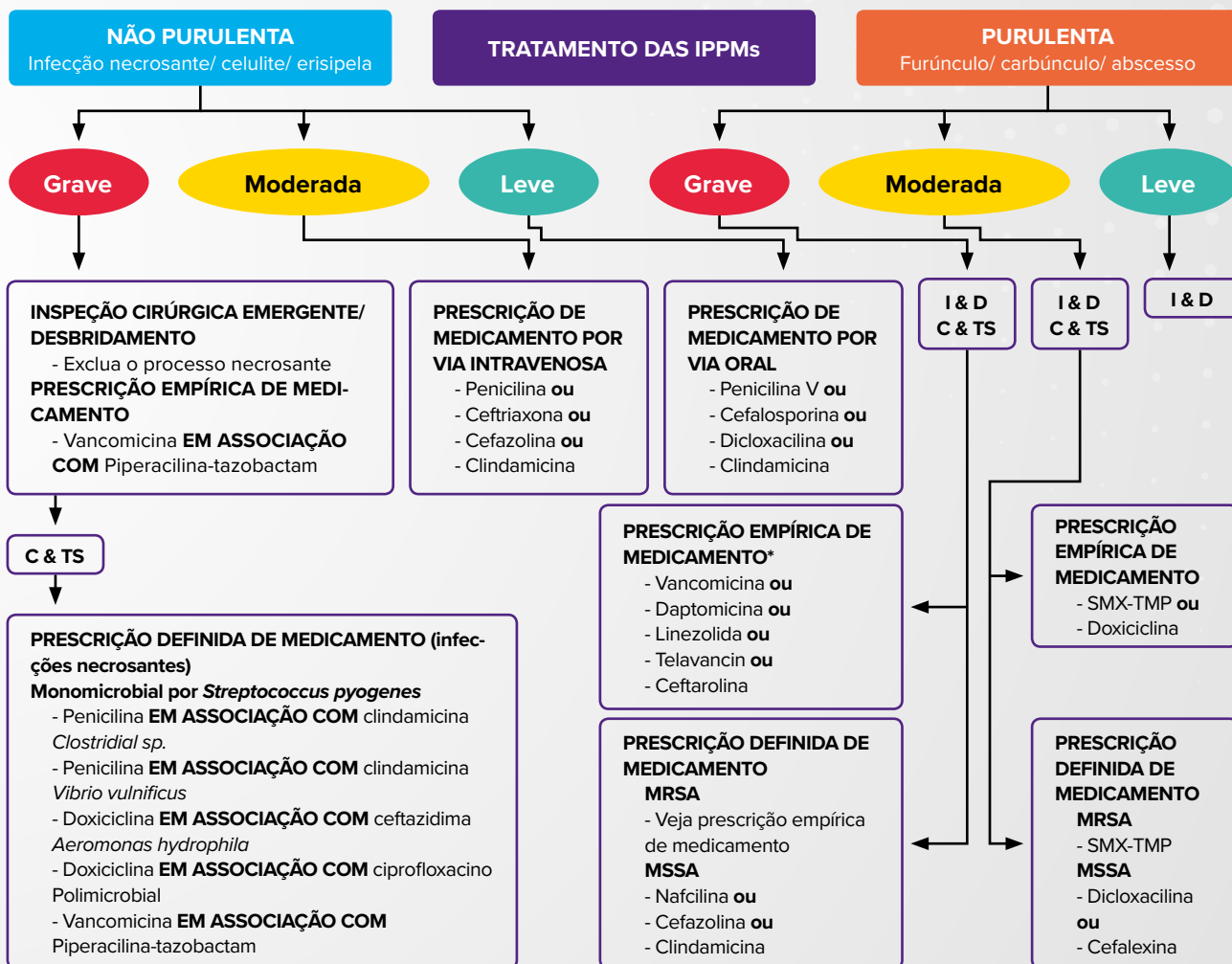
As consequências da terapia antibiótica inapropriada na IPPMc podem ser catastróficas, principalmente porque essa categoria de infecção reúne muitas situações clínicas distintas, classificadas pela Agência Americana de Administração de Alimentos e Medicamentos

(FDA, do inglês *Food and Drug Administration*) como erisipelas, celulites, infecções de feridas e abscessos cutâneos de grandes dimensões, que podem levar a graves complicações como necrose e perda do tecido afetado, infecções de tecidos adjacentes, como articulações, tendões e osteomielites, além do risco de sepse e óbito.⁴ Portanto, para a escolha adequada do antibiótico é fundamental observar alguns parâmetros:⁵

- Aspectos clínicos:** presença ou não de pus ou necrose, extensão e/ ou profundidade da infecção, intensidade da infecção e sinais ou sintomas sistêmicos;
- Comorbidades:** doenças vasculares periféricas, diabetes, dermatopatias, obesidade etc.;
- Imunodeficiências:** locais ou sistêmicas;
- Perfil epidemiológico microbiano local:** principais bactérias associadas e padrões de resistência;

- Absorção do antibiótico;**
- Difusibilidade do antibiótico no local da infecção;**
- Dose e tempo de tratamento antibiótico;**
- Facilidade de indução de resistência do antibiótico;**
- Eventos adversos do antibiótico;**
- Custo do tratamento.**

A mais recente diretriz da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA, do inglês *Infectious Diseases Society of America*) foi publicada em 2014 e, apesar de ter 5 anos de sua publicação, ainda é um material de referência e que congrega uma extensa revisão sobre a temática das IPPMc, se configurando como um dos materiais mais completos e, ao mesmo tempo, práticos disponíveis. Nela, encontra-se o fluxograma de ação na rotina das IPPMc que está reproduzido na figura 2.⁵



C & TS: cultura e antibiograma; I & D: incisão e drenagem; MRSA: *S. aureus* resistente à meticilina; MSSA: *S. aureus* sensível à meticilina; *: Visto que a daptomicina e telavancin não estão aprovados para uso em crianças, a vancomicina é recomendada; clindamicina pode ser usada se a resistência à clindamicina for inferior a 10-15% por ocasião da instauração.

Adaptada de Stevens et al., 2014.⁵

Figura 2. Fluxograma para manejo das IPPMc pela IDSA (2014).

Empiricamente, no primeiro atendimento do paciente com IPPMc, a escolha de antibiótico se dá por medicamentos com boa ação contra Gram-positivos (*S. aureus* e *Streptococcus sp.*), sendo necessário usar medicações injetáveis e de maior espectro para tratar possíveis cepas resistentes, além de cobrir também os Gram-negativos em quadros mais graves e/ ou com manifestações sistêmicas. Nesse cenário de IPPMc moderada a grave, em que o MRSA seja uma preocupação vigente, se destaca a possibilidade de uso da daptomicina como antibiótico recomendado na diretriz da IDSA. Ainda no primeiro momento, se destaca a importância da coleta de cultura do local e de sangue, além da incisão e drenagem de coleções purulentas.⁵

Em um segundo momento, em que o quadro clínico do paciente esteja estabilizado e as culturas efetuadas tenham se positivado, é necessário readequar os esquemas anteriormente indicados empiricamente, notadamente no isolamento microbiológico do *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA, do inglês *methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*) ou do MRSA.

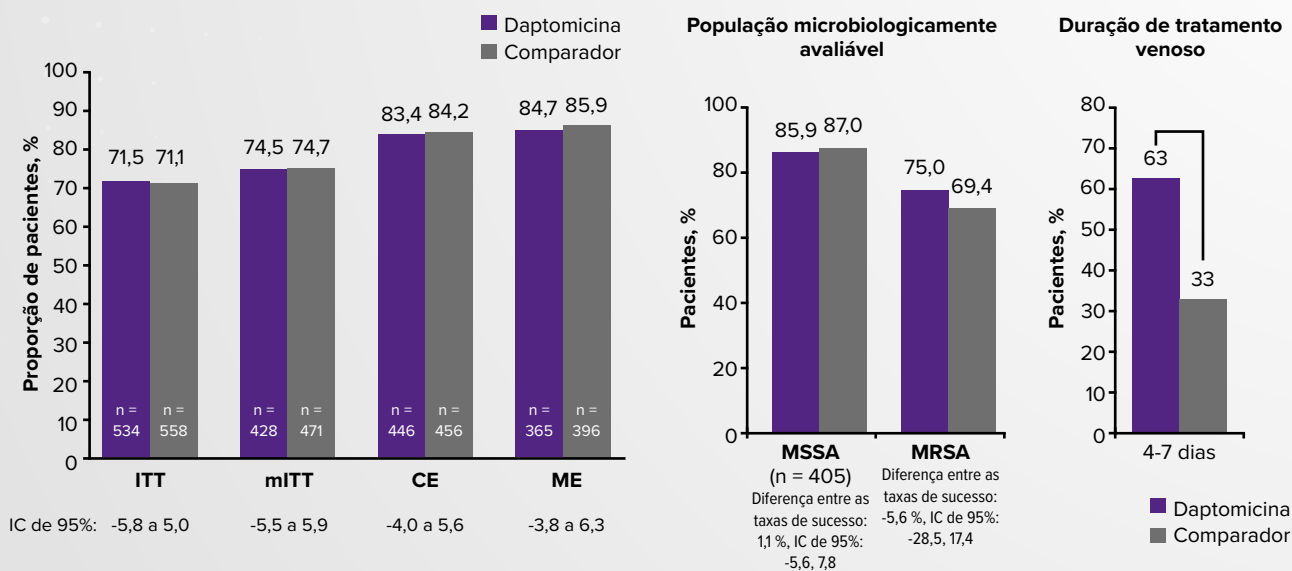
A daptomicina é um potente antibiótico da classe dos lipoglicopeptídeos, atuando em distintos sítios de ação, levando principalmente ao desequilíbrio da função e rompimento da membrana citoplasmática do patógeno Gram-positivo, além de inibir a síntese proteica, do ácido ribonucleico (RNA, do inglês *ribonucleic acid*) e do ácido desoxirribonucleico (DNA, do inglês *deoxyribonucleic acid*). Com isso, se torna um medicamento classificado como bactericida e de ação muito rápida, além de possuir atividade em biofilmes.⁶

Além do *S. aureus*, a daptomicina tem ação sobre outros Gram-positivos susceptíveis, principalmente estreptococos e enterococos (incluindo o enterococo resistente à vancomicina [VRE, do inglês *vancomycin-resistant enterococcus*]). A eficácia da daptomicina foi demonstrada na terapia da IPPMc, bacteremias e endocardite em câmaras direitas, além de meningites, sepse e infecção do trato urinário.⁷

Dessa forma, no tratamento da IPPMc causada por germes Gram-positivos, a daptomicina apresenta resultados de eficácia similares (não inferiores) aos obtidos com o tratamento comparador (meticilina/oxacilina ou vancomicina) tanto em Gram-positivos sensíveis quanto nos resistentes à vancomicina.⁸ Chama a atenção que mesmo comparada aos beta-lactâmicos, a daptomicina mantém a mesma eficácia, o que não ocorre com a vancomicina (Figura 3).⁸

Em vida real, a daptomicina também exibe altas taxas de sucesso terapêutico no tratamento da IPPMc, como demonstrou a subanálise dos estudos CORE e EU-CORE, com níveis de sucesso acima de 80%, sendo que doses até 6 mg/kg/dia tiveram a mesma eficácia que doses maiores (Figura 4).⁹

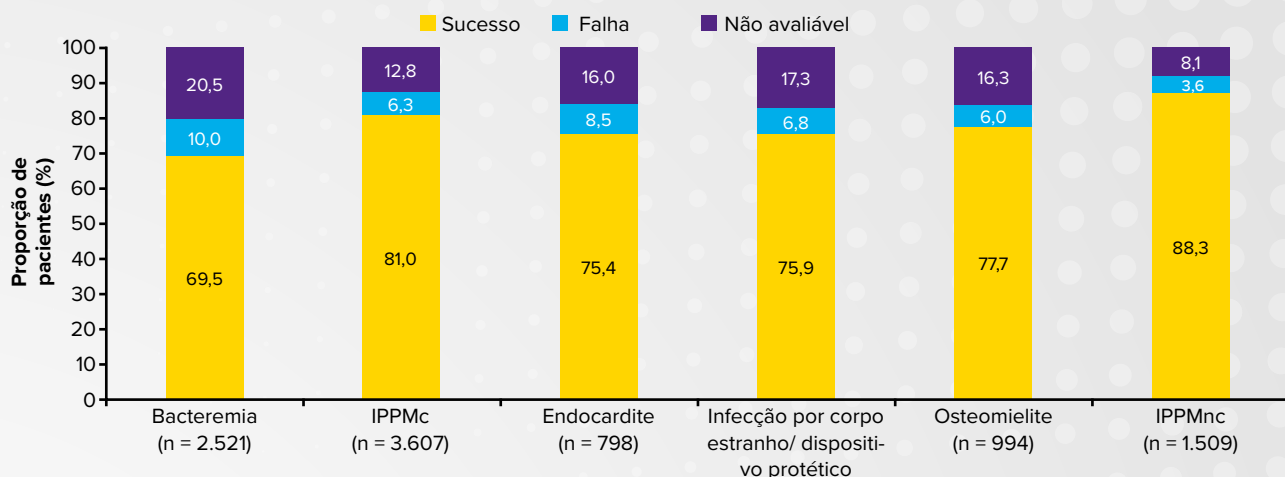
O uso da daptomicina, portanto, é importante ferramenta no tratamento das IPPMc, visando ação sobre *S. aureus* (incluindo MRSA), estreptococos e enterococos (incluindo VRE). É importante lembrar que a dose de daptomicina deve ser ajustada em relação à situação clínica: dose única diária de 4 mg/kg/dia (infecções de pele e partes moles), 6 mg/kg/dia (bacteremia) e até 8-10 mg/kg/dia (endocardite infecciosa), podendo chegar a uma dose máxima de 12 mg/kg.⁷



ITT: população com intenção de tratamento; mITT: ITT modificado; CE: clinicamente avaliável; ME: microbiologicamente avaliável; MRSA: *S. aureus* resistente à meticilina; MSSA: *S. aureus* sensível à meticilina.

Elaborada a partir de Arbeit et al., 2004.⁸

Figura 3. Eficácia em ensaios clínicos de daptomicina no tratamento da IPPMc.



IPPMc: infecção da pele e partes moles complicada; IPPMnc: infecção da pele e partes moles não complicada. Adaptada de Seaton et al., 2016.⁹

Figura 4. Eficácia em vida real da daptomicina no tratamento da IPPMc.

Uso de daptomicina no tratamento de bacteremias e endocardite infecciosa por MRSA

Bacteremia e endocardite por *S. aureus*

Os cocos Gram-positivos representam mais de 50% das infecções de corrente sanguínea (ICS), com destaque para o *S. aureus*, que tem uma taxa de mortalidade de 20% a 30%, agravada por comorbidades do paciente, ou ainda ICS por *MRSA*.¹⁰⁻¹³ Do ponto de vista prático, devem ser obtidas sempre duas hemoculturas na suspeição diagnóstica de ICS, sendo obtidas a partir de duas veias periféricas (VP), ou ainda uma de VP e outra de um acesso central (AC), se houver.

No manejo das ICS, é imperioso respeitar três regras:¹¹

1. Investigar qual é a fonte da bacteremia. Diagnosticar a IPPMc e verificar os acessos vasculares, ou próteses (é fundamental drenar abscessos e retirar ACs e próteses e outros);
2. Orientar o tratamento para MSSA (oxacilina ou cefazolina) ou para MRSA (vancomicina, teicoplanina ou daptomicina);
3. Investigar a presença de endocardite infecciosa (EI). Avaliar a indicação de ecocardiograma (necessidade de prolongamento do tratamento e/ou intervenção cirúrgica nos casos de EI).

Outra informação fundamental é conhecer a epidemiologia de resistência do *S. aureus* no serviço de saúde no qual o paciente está sendo atendido, ou seja, qual a incidência local de MRSA (versus MSSA), sendo que no Brasil, em geral, a taxa hospitalar de MRSA recentemente verificada pelo estudo SENTRY foi de 38%.¹⁴ Em algumas unidades de terapia intensiva (UTIs) brasileiras, esse índice de MRSA chega a 60%, aponta o Dr. Clóvis, já em hospitais dos EUA esse número gira em torno de 47% e a média mundial é de 40%.¹⁴

Racional terapêutico das ICS e endocardite por *S. aureus*

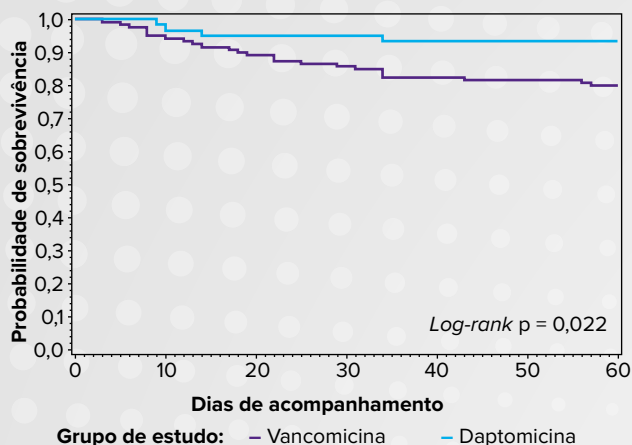
Em casos de ICS causada por MSSA, a escolha de antibióticos recai sobre os beta-lactâmicos (oxacilina ou cefazolina), que têm maior eficácia no tratamento dessas cepas sensíveis em comparação com a vancomicina. Ou seja, o uso de vancomicina no tratamento de MSSA exibe maior mortalidade nos pacientes quando comparada aos beta-lactâmicos, que são, portanto, mais potentes contra cepas sensíveis de *S. aureus*.¹⁵

Já as ICS causadas por MRSA, obviamente, não podem ser tratadas com beta-lactâmicos (com exceção da ceftarolina e ceftobiprol), sendo que a vancomicina é a escolha de referência nesses casos, mas algumas questões clínicas podem limitar seu uso:¹¹

1. Disfunção renal (depuração de creatinina menor que 50 mL/min)
2. Concentração inibitória mínima (CIM) > 1 µg/mL para vancomicina (maior mortalidade em alguns trabalhos)
3. Falha terapêutica após o uso de vancomicina
4. Nefrotoxicidade
5. Ototoxicidade
6. Reações alérgicas documentadas à vancomicina

A daptomicina é uma importante opção no tratamento de MRSA na ICS, e um estudo prospectivo e randomizado realizado para comparar a eficácia de daptomicina versus vancomicina nessa situação mostrou menor mortalidade em quem recebeu daptomicina (8%) em comparação à vancomicina (20%), justamente naqueles pacientes em que foi isolado MRSA com CIM > 1 µg/mL (Figura 5).¹⁶

Dessa forma, as principais diretrizes mundiais, entre elas as da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA, do inglês *Infectious Diseases Society of America*), apontam a vancomicina ou daptomicina como principais antibióticos no arsenal terapêutico



Adaptada de Moore et al., 2012.¹⁶

Figura 5. Ensaio prospectivo randomizado mostrando menor mortalidade de daptomicina (8%) versus vancomicina (20%) na ICS por MRSA com CIM > 1 µg/ML.

para MRSA na ICS, sempre em monoterapia, não sendo recomendado, como anteriormente, adicionar gentamicina ou rifampicina, estratégias que somente causavam maior potencial de reações adversas e de interações medicamentosas.¹⁷

Na avaliação da eficácia da daptomicina na ICS e na endocardite, um importante estudo randomizado mostrou que a daptomicina teve um desempenho de sucesso terapêutico similar ao dos beta-lactâmicos em MSSA (o que não ocorre com a vancomicina), bem como também obteve sucesso comparável ao da vancomicina em MRSA (Figura 6).¹⁸

Em estudos de vida real, a daptomicina foi avaliada no estudo EU-CORE (inclusive em pacientes brasilei-

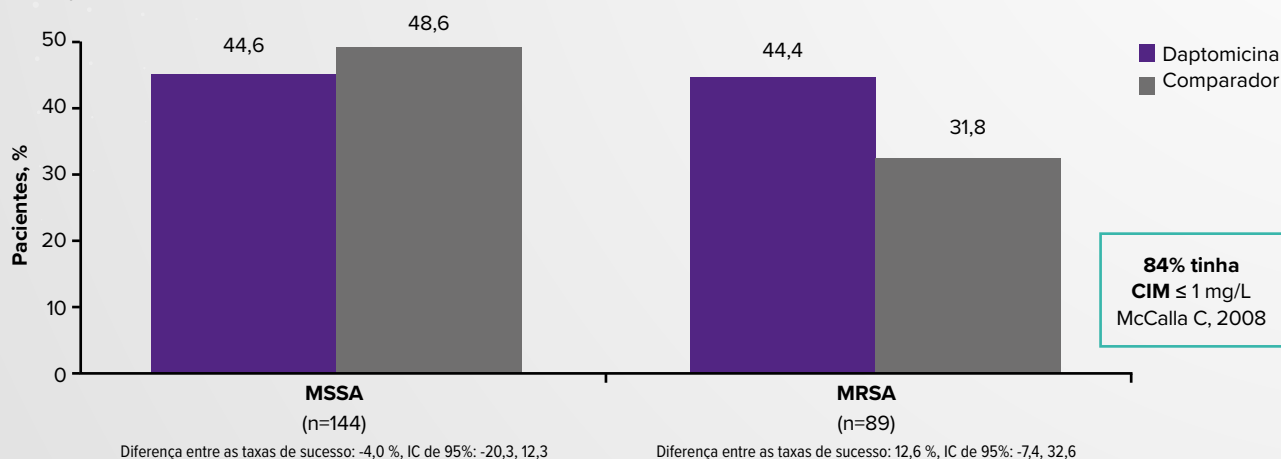
ros) no tratamento da endocardite tanto de câmaras direitas quanto de câmaras esquerdas, exibindo taxa global de sucesso de mais de 75%, podendo chegar a quase 89% dependendo da localização, o que permite usar a daptomicina nas mais variadas apresentações de EI.¹⁹

Em endocardites, a dose de daptomicina deve ser igual ou maior que 8 mg/kg/dia, podendo chegar a 12 mg/kg/dia, ou seja, doses maiores que a de 6 mg/kg/dia preconizada para a ICS em geral. Especialmente em situações de endocardite com CIM > 0,25 µg/mL para daptomicina, a dose deve ser igual ou maior que 10 mg/kg/dia.¹⁹

Portanto, é importante lembrar que a dose de daptomicina deve ser ajustada em relação à situação clínica: dose única diária de 4 mg/kg/dia (infecções de pele e partes moles), 6 mg/kg/dia (bacteremia) e até 8-10 mg/kg/dia (EI), podendo chegar a uma dose máxima de 12 mg/kg. Em casos de falha de vancomicina, a dose recomendada é de ao menos 8 mg/kg/dia.^{20,21}

Os eventos adversos de daptomicina são comuns e incluem raros casos de miosite, razão pela qual a creatina fosfoquinase (CPK, do inglês *creatinine phosphokinase*) deve ser avaliada semanalmente. A daptomicina não tem indicação clínica em pneumonias, pois é inibida pelo surfactante pulmonar, e, se surgirem manifestações pulmonares durante o uso desse antibiótico, é necessário investigar pneumonite pelo medicamento, evento raro, mas possível.^{20,21}

População ITT modificada



*Sucesso clínico avaliado 6 semanas após o final do tratamento. Falência definida como falência clínica, microbiológica, morte, não obtenção da hemocultura, administração de outro antibiótico que não o do estudo, descontinuação prematura dos antibióticos; MRSA: *S. aureus* resistente à meticilina; MSSA: *S. aureus* sensível à meticilina; CIM: concentração inibitória mínima.

Adaptado de Fowler et al., 2016.¹⁸

Figura 6. Daptomicina tem eficácia similar aos beta-lactâmicos em MSSA e à vancomicina em MRSA em pacientes com ICS e EI.

Referências

1. Gales AC, Sader HS, Ribeiro J, Zoccoli C, Barth A, Pignatari AC. Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria isolated in Brazilian hospitals participating in the SENTRY Program (2005-2008). *Braz J Infect Dis*. 2009 Apr;13(2):90-8.
2. Ray GT, Suaya JA, Baxter R. Incidence, microbiology, and patient characteristics of skin and soft-tissue infections in a U.S. population: a retrospective population-based study. *BMC Infect Dis*. 2013 May 30;13:252.
3. Cavalcante FS, Abad ED, Lyra YC, Saintive SB, Ribeiro M, Ferreira DC, et al. High prevalence of methicillin resistance and PVL genes among *Staphylococcus aureus* isolates from the nares and skin lesions of pediatric patients with atopic dermatitis. *Braz J Med Biol Res*. 2015 Jul;48(7):588-94.
4. Food and Drug Administration. Guidance for industry: acute bacterial skin and skin structure infections developing drugs for treatment. 2013. Disponível em: <<https://www.fda.gov/files/Acute-Bacterial-Skin-and-Skin-Structure-Infections---Developing-Drugs-for-Treatment.pdf>>.
5. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014 Jul 15;59(2):e10-52.
6. García-López L, Fernández-Reyes MJ, Criado-Illana MT, et al. Intraperitoneal administration of daptomycin in recurrent peritonitis with suspected biofilm. *Nefrología*. 2012;32(2)
7. Heidary M, Khosravi AD, Khoshnood S, Nasiri MJ, Soleimani S, Goudarzi M. Daptomycin. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Jan 1;73(1):1-11.
8. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI; Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis*. 2004 Jun 15;38(12):1673-81.
9. Seaton RA, Gonzalez-Ruiz A, Cleveland KO, Couch KA, Pathan R, Hamed K. Real-world daptomycin use across wide geographical regions: results from a pooled analysis of CORE and EU-CORE. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2016 Mar 15;15:18.
10. Rodríguez-Créixems M, Alcalá L, Muñoz P. Bloodstream infections: evolution and trends in the microbiology workload, incidence, and etiology, 1985-2006. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(4):234-49.
11. Holland TI, Arnold C, Fowler VG Jr. Clinical Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *JAMA*. 2014; 312(13):1330-41.
12. Benfield T, Espersen F, Frimodt-Moller N, Jensen AG, Larsen AR, Pallesen LV, et al. Increasing incidence but decreasing in-hospital mortality of adult *Staphylococcus aureus* bacteraemia between 1981 and 2000. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(Suppl 1):S47-S53.
13. Laupland KB, Ross T, Gregson DB. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: risk factors, outcomes, and the influence of methicillin resistance in Calgary, Canada, 2000-2006. *J Infect Dis*. 2008;198(3):336-43.
14. Diekema DJ, Pfaller AM, Shortridge D, Zervos, M, Jones RN. Twenty-year trends in antimicrobial susceptibilities among *Staphylococcus aureus* from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Open Forum Infectious Diseases*®. 2019;6(S1):S47-53.
15. Kim SH, Kim KH, Kim HB, Kim NJ, Kim EC, Oh MD, et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Jan;52(1):192-7.
16. Moore CL, Osaki-Kiyari P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2012 Jan 1;54(1):51-8.
17. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 1;52(3):285-92.
18. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355(7):653-65.
19. Guleri A, Utili R2, Dohmen P, et al. Daptomycin for the Treatment of Infective Endocarditis: Results from European Cubicin® Outcomes Registry and Experience (EU-CORE). *Infect Dis Ther*. 2015;4(3):283-96.
20. Vilhena C, Bettencourt A. Daptomycin: a review of properties, clinical use, drug delivery and resistance. *Mini Rev Med Chem*. 2012 Mar;12(3):202-9.
21. Nakhate PH, Yadav VK, Pathak AN. A review on daptomycin; the first US-FDA approved lipopeptide antibiotics. *J Sci Innov Res*. 2013;2(5):970-80.



Anúncio
21 x 28 cm
(+5 mm sangria)
CMYK e 300 DPI