

Antimicrobianos de uso restrito

Estabelecido em: 18/07/2013

Autores organizadores / Unidade

Adriana Carla de Miranda Magalhães – Médica | DIRASS

Colaboradores

Aline de Oliveira Mano – Médica | HAC

Bernadete Cattete Blom – Médica | HJXXIII

Elisa Caroline Pereira Assa – Médica | HEM

Flávio de Souza Lima – Médico | DIRASS

Lígia Maria Bedeschi Costa – Farmacêutica | HJXXIII

Paula Cristina Pinto Valadares – Médica | HJPII

Rodney Martins Neto – Médico | HJK

Sérgio França Lara – Farmacêutico

Validadores

Flávio de Souza Lima – Médico | DIRASS

Médicos auditores e farmacêuticos das Comissões de Controle de Infecção Hospitalar, demais infectologistas e médicos prescritores da rede FHEMIG

Disponível em www.fhemig.mg.gov.br
e intranet

INTRODUÇÃO / RACIONAL

Considerando o fenômeno mundial de resistência microbiana como desafio à terapêutica eficaz das infecções, o surgimento de novas drogas antimicrobianas e com necessidade de avaliação das evidências científicas disponíveis quanto à efetividade, segurança e estudos farmacoeconômicos, bem como a utilização responsável de recursos públicos e incorporação tecnológica criteriosa no Sistema Único de Saúde, a Presidência da Fundação Hospitalar de Minas Gerais (FHEMIG) constituiu, através da Portaria Nº 685 de 17 de julho de 2010, Comissão Especializada para construção das diretrizes de uso clínico de antimicrobianos de uso restrito aos profissionais da rede. Os antimicrobianos considerados de uso restrito na FHEMIG são:

- I - Tigeciclina;
- II - Linezolida;
- III - Ertapenem;
- IV - Voriconazol;
- V - Equinocandinas;
- VI - Formulações lipídicas de anfotericina B.

OBJETIVOS

Definir critérios de utilização de antimicrobianos de uso restrito na rede FHEMIG, baseados nas melhores evidências científicas disponíveis e favorecendo o uso racional de medicamentos.

SIGLAS

AMB-CL - Anfotericina B Complexo Lipídico

AMB-L - Anfotericina B Lipossomal

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AUC - Area Under the Curve

c-AMB - Anfotericina B convencional

CICr - Clearance de Creatinina

CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute

Cmax - Concentração máxima

DIRASS - Diretoria Assistencial

ESBL - Beta Lactamase de Espectro Estendido

FDA - Food and Drug Administration

I – Sensibilidade Intermediária

IH - Insuficiência Hepática

IR - Insuficiência Renal

ITU - Infecção do Trato Urinário

MIC - Concentração Inibitória Mínima

MR - Multirresistentes

MRSA - Staphylococcus Aureus Resistente à Meticilina

MS - Ministério da Saúde

PK – Farmacocinética

R - Resistente

RN - Recém-Nascido

S - Sensível

SCIH - Serviço de Controle de Infecções Hospitalares

VHOSP - Vigilância Hospitalar

VISA - Staphylococcus Aureus Sensibilidade Intermediária à Vancomicina

VRE - Enterococo Resistente a Vancomicina

MATERIAL / PESSOAL NECESSÁRIO

- Laboratório de microbiologia;
- Médicos prescritores;
- Formulário de antimicrobianos não-padronizados;
- Formulário de solicitação de antimicrobianos (impresso ou SIGH);
- Serviço de Controle de Infecção Hospitalar com médico auditor;
- Comissão de farmácia e terapêutica;
- Farmacêuticos das Unidades;
- Vigilância Hospitalar;
- Supervisão de Farmácia;
- DIRASS - Diretoria Assistencial.

ATIVIDADES ESSENCIAIS

Caberá, ao médico assistente e ao SCIH, o julgamento baseado em critérios clínico-laboratoriais, para diferenciar colonização e infecção pelos microrganismos isolados.

ÍTEM DE CONTROLE

1. Percentual de solicitações adequadas de acordo com as Diretrizes de uso de Antimicrobianos de uso restrito pelas equipes assistenciais.
2. Percentual de conformidade da auditoria dos antimicrobianos pelo SCIH.

REFERÊNCIAS

-
1. World Health Organization .Antimicrobial resistance surveillance. Disponível em http://www.wpro.who.int/health_topics/antimicrobial_resistance/
 2. MINAS GERAIS. Diário do Executivo, Legislativo e Publicação de Terceiros. Caderno 1, página 70. Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais. Portaria Presidencial Nº 685, de 30 de junho de 2010. Publicada em 17 de julho de 2010.
 3. FHEMIG. Portaria Presidencial Nº 257 de 25 de setembro de 2005. Programa de Saúde Pública Mundial
-

1 - Tigeciclina

Aspectos farmacológicos:

- Primeiro antibiótico da classe das gliciliclinas;
 - É um derivado da minociclina;
 - Foi aprovado pelo FDA em junho de 2005 para uso em adultos;
 - A adição de um grupo butilglicilamida na posição 9 do anel da minociclina vence 2 mecanismos de resistência comuns às tetraciclina: bomba de efluxo e proteção ribossômica (Tet-M);
 - É inativada através de bombas transportadoras multidrogas;
 - Somente disponível na forma injetável;
 - Meia vida: 36 horas;
 - Tem farmacocinética linear (aumenta a concentração sérica com o aumento da dose);
 - Ação dependente de tempo e concentração;
 - Farmacocinética não é afetada por idade, raça ou doença renal;
 - Não é dialisável;
 - Excreção: biliar nas fezes – forma não metabolizada;
 - Somente 10 a 15% da droga é excretada na forma não metabolizada na urina;
 - Efeito pós antibiótico: 1,8 a 4,1 h;
 - Não é metabolizada pelo citocromo P450;
 - Pouca interação com outras drogas;
 - Monitorar coagulograma em pacientes em uso de varfarin;
 - Tem alto volume de distribuição;
 - Ligação proteica de 78%;
 - Tem alta concentração intracelular em polimorfonucleares – 20 a 30 vezes maior que o nível sérico;
 - Grande penetração na pele, intestinos, pulmões;
 - AUC alvéolos e fluido pulmonar é 77,5 e 32 vezes a sérica, respectivamente;
 - AUC/MIC=12,5 em infecções cutâneas complicadas e 7 para Enterobacteriaceae e anaeróbios em infecções intra-abdominais o que significa excelente concentração nesses locais;
 - Boa penetração em líquido de ratos de laboratório;
 - Boa penetração no interior de vesículas (74% da concentração sérica);
 - Nota: Ainda é controverso o uso de Tigeciclina no tratamento de infecções osteoarticulares. Estudos em animais mostram grande ligação deste antimicrobiano a matriz óssea, mas ainda não há consenso se o antibiótico ligado mantém a sua atividade antimicrobiana.
- **Dose de ataque 100 mg seguida por 50 mg 12/12 horas, infusão 30 a 60 min;**
- **Duração do tratamento: 5 a 14 dias. Geralmente bem tolerada;**
- **Doença hepática grave (Child C): 1ª dose 100 mg seguida por 25 mg 12/12 h.**

Efeitos adversos

- Náuseas, vômitos e diarreia são os efeitos adversos mais comuns;
- Outros efeitos adversos: distúrbios de coagulação, tonteira, flebite, dispepsia, dor abdominal, prurido cutâneo, cefaléia, alteração de enzimas hepáticas.

Espectro de ação

- Antibiótico de largo espectro;
- Ação contra Gram positivos e Gram negativos, aeróbios e anaeróbios; micobactérias de crescimento rápido, micoplasmas e clamidophila;
- Liga-se a porção 30s do ribossomo bacteriano impedindo a ligação do RNA mensageiro;
- É ativa contra microorganismos sensíveis ou resistentes às tetraciclínas;
- *Legionella* apresenta MIC alto – possível ação do íon ferro no meio de cultura;
- Gram positivos – MIC 0,25 - 0,5µg/ml;
- Gram negativos – MIC 2 µg/ml;
- MRSA, VISA, VRE são sensíveis;
- ***Pseudomonas* é naturalmente resistente;**
- *Proteus*, *Morganella* e *Providencia* podem ser resistentes;
- Demais enterobactérias, incluindo as produtoras de ESBL e carbapenemases são sensíveis;
- *Acinetobacter*: sensibilidade variável;
- *Stenotrophomonas*: sensíveis.

Testes de sensibilidade, resistência microbiana, particularidades no laboratório de microbiologia

- Teste de sensibilidade - metodologia padronizada pelo CLSI:
 - Disco-difusão em ágar (método de Kirby-Bauer) - disponível nos laboratórios da FHEMIG;
 - Métodos automatizados.
- Resistência microbiana:
 - Em caso de resistência deve ser realizado MIC (nos laboratórios de rotina E-test);
 - Persistindo a resistência, enviar para laboratório de referência para ser confirmado por MIC (por microdiluição).
- Interpretação do antibiograma
 - Usar os pontos de corte estabelecidos pelo FDA;
 - Não há pontos de corte estabelecidos para *Acinetobacter*: usar os pontos de corte de *Enterobacteriaceae*.

Tabela 01: Halos de inibição e MICs padronizados:

Microorganismo	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	19mm	15-18mm	≤14mm	2 mgc/ml	4mcg/ml	8mcg/ml
<i>Staphylococcus</i>	≥19mm	-	-	0,5mcg/ml	-	-
<i>Streptococcus</i>	≥19mm	-	-	≤0,25mcg/ml	-	-
<i>Enterococcus</i>	≥19mm	-	-	≤0,25mcg/ml	-	-
<i>Acinetobacter</i>	≥19mm	15-18mm	≤14mm	≤2 mcg/ml	4mcg/ml	8mcg/ml

Indicações aprovadas na literatura internacional

- Infecções cutâneas complicadas;
- Infecções intra-abdominais complicadas;
- Pneumonia comunitária – liberada pelo FDA em 2009. Indicação ainda não citada na bula do medicamento na ANVISA.

Contraindicações, uso neonatal, pediátrico, gestantes e idosos

- Contra indicada a pacientes com alergia a tigeciclina (bula do medicamento na ANVISA);
- Pode ocorrer aparecimento de microorganismos multirresistentes e fungos;
- Medicamento é eliminado pelo leite materno;
- Categoria D para as gestantes;
- A farmacocinética da tigeciclina, em menores de 18 anos, ainda não foi estabelecida;
- Não há relato de diferenças de eficácia e segurança do uso de tigeciclina em idosos em relação à população jovem. A maior sensibilidade de alguns idosos aos efeitos adversos não pode ser descartada.

Indicações para prescrição na FHEMIG (baseadas em evidências e custo-efetividade)

1. Pacientes com quadros de infecções cutâneas ou intra-abdominais complicadas, provocadas por microorganismos com sensibilidade somente à tigeciclina;
2. Infecções cutâneas ou intra-abdominais complicadas, por microorganismos multirresistentes, com melhor relação de risco-benefício ou custo-benefício do tratamento com tigeciclina em relação aos tratamentos alternativos;
3. Infecções respiratórias causadas por *Acinetobacter* multirresistente com sensibilidade somente a Polimixina e Tigeciclina em pacientes no qual o risco-benefício do uso de Polimixina não se mostrar favorável.

REFERÊNCIAS

1. MacGowan AP. Tigecycline pharmacokinetic/pharmacodynamic update. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2008) 62, Suppl1:11-16
2. Dunn CJ. Tigecycline: an evidence-based review of its antibacterial activity and effectiveness in complicated skin and soft tissue and intraabdominal infections. *Core Evidence* 2006;1(3):181-193
3. Garcia P, Porte L, Curcio D. Estudio de susceptibilidad a tigeciclina: Influencia del agar Mueller-Hinton em el método de difusión em agar y validación del método E-test® para *Acinetobacter baumannii*. *Rev Chil Infect* 2009;26 (Supl 1):13-16.
4. Food and Drug Administration. Tigecycline: Full prescribing information. Revised: 03/2009.
5. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Tigeciclina: bula. Aprovada pela ANVISA em 20/04/2008.
6. Vasilev K, Reshedko G, Orasan R et al. A phase 3, open-label, non-comparative study of tigecycline in the treatment of patients with selected serious infections due to resistant Gram-negative organisms including *Enterobacter* species, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008; 62 (Suppl. 1): i29-i40.
7. Karageoropoulos DE, Kelesidis T, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of

multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) Acinetobacter infections: a review of the scientific evidence. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008; 62 :45-65.

8. Mullangi PK, Pankey GA. Tigecycline in critical care. *Crit Care Clin* 2008, 24:365-375.

9. Martindale. *The Extra Pharmacopoeia*. 36^o ed. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2009. ISBN 978 0 85369 840 1

10. Micromedex® Healthcare Series: MICROMEDEX, Greenwood Village Colorado, USA. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com> (acessado: 03/08/10).

11. AHFS drug information 2009. Bethesda, MD: American Society of Health - System Pharmacists, c2009 xvi, 3824 p. ISBN 9781585282272 (broch).

2- Linezolid

Aspectos farmacológicos

- Classe: oxazolidinonas;
- Disponível na forma oral ou venosa;
- Farmacocinética semelhante das duas formas;
- Por via oral, é absorvida intensa (biodisponibilidade ~ 100%) e rapidamente (em 1 a 2h). A absorção não é alterada pela administração com alimentos ou através de sonda enteral;
- A eficácia terapêutica está relacionada à razão AUC/MIC em 24h;
- O efeito pós-antibiótico é ainda pouco conhecido;
- A ligação proteica plasmática é de 31%, independente da concentração plasmática;
- Atinge concentração adequada na maioria dos tecidos, incluindo fluido epitelial pulmonar, células alveolares, secreção pancreática, pele, músculo, osso e líquido;
- É metabolizada por oxidação em dois metabólitos inativos;
- Sem interação com o citocromo P450;
- É eliminada por via urinária e fecal. A principal é a urinária (83 a 84%), na forma de linezolid (30 a 35% da dose administrada) e de seus metabólitos. A excreção fecal (10 a 11%) ocorre através dos seus metabólitos;
- Não é necessário ajuste de dose para insuficiência renal ou hepática;
- Linezolid e seus metabólitos são eliminados através de hemodiálise. Assim, uma das doses diárias deve ser administrada após a hemodiálise;
- Não necessita de ajuste de dose em pacientes em uso de varfarina;
- Meia vida: 5,5h.

Mecanismo de ação:

- Inibe a síntese proteica bacteriana através de um mecanismo único – liga-se ao componente 23S do RNA ribossomal na subunidade 50S do ribossomo, evitando a formação do complexo de iniciação 70S;
- A resistência observada em microorganismos Gram positivos está associada a mutações no componente 23S do RNA ribossomal.

Posologia:

- Adulto: 600 mg 12/12h;
- Crianças:
 - RN pré-termo (<34 semanas de gestação): 10 mg/ kg 12/12h - aumentar para 10 mg/ kg 8/8h após o 7º dia de vida ou caso não ocorra resposta clínica satisfatória;
 - RN a termo até 12 anos de idade: 10 mg/ kg 8/8h;
 - De 5 a 12 anos de idade com infecção não complicada de pele e partes moles: 10 mg/ kg 12/12h;
 - Maiores de 12 anos: 600 mg 12/12h.

Espectro de ação:

- Ativa contra todos os microorganismos Gram positivos, incluindo VRE (*E. faecium* e *E. faecalis*), MRSA e VRSA. Bacteriostática contra estafilococos e enterococos. Bactericida contra estreptococos;
- Ativa contra anaeróbios, incluído *Clostridium perfringens*, *C. fragilis*, *Peptostreptococcus spp*, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella spp*, *Fusobacterium nucleatum* e *F. meningosepticum*;
- Possui atividade limitrofe contra *Haemophilus influenzae*.

Testes de sensibilidade, resistência microbiana, particularidades no laboratório de microbiologia

- Teste de sensibilidade pode ser realizado por:
 - Metodologia manual (Kirby-bauer), metodologia padronizada pelo CLSI 15 - disponível em todos os laboratórios de microbiologia da FHEMIG;
 - Metodologia automatizada.
- Resistência microbiana:
 - Rara, deve ser confirmada por MIC - utilizar E-test nos laboratórios de rotina. Resistência confirmada enviar para laboratório de referência.

Interpretação do antibiograma

Para leitura, utilizar os pontos de corte estabelecidos pelo CLSI:

Tabela 02: Halos de inibição e MICs padronizados:

Patógeno	MIC (MCG/mL)			Zona de Inibição (mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterococcus</i>	≤2	4	≥8	≥23	21-22	≤20
<i>Staphylococcus sp</i>	≤4	-	≥8	≥21	-	≤20
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤2	-	-	≥21	-	-
<i>Streptococcus sp</i>	≤2	-	-	≥21	-	-

Efeitos adversos

- Geralmente bem tolerada;
- <5%: Náusea, diarreia, vômitos, cefaleia;
- <1%: vertigem, insônia, fadiga, boca seca, descoloração da língua, dor abdominal, exantema, flebite ou dor em local da infusão;
- Alterações hematológicas: trombocitopenia reversível (2,4 a 48%), principalmente a partir de 2 semanas de tratamento. Menos freqüentes: anemia e leucopenia;
- Monitorar hemograma semanalmente – principalmente para pacientes em uso por mais de duas semanas, com mielossupressão prévia ou com uso prévio ou concomitante de antibióticos;
- Relatos após tratamento prolongado: acidose láctica, neuropatia periférica, neuropatia ótica.

Interações

- Drogas serotoninérgicas e adrenérgicas: podem provocar hipertensão e síndrome serotoninérgica (febre, agitação, confusão mental, tremores, rigidez muscular), pois a linezolida é um inibidor fraco e inespecífico da monoaminoxidase (MAO). **Evitar coadministração;**
- Compostos simpaticomiméticos (fenilpropanolamina e pseudoefedrina): podem provocar hipertensão. **Uso criterioso;**
- Alimentos que contêm tiramina – um precursor de catecolamina. **Evitar o uso em grande quantidade, pois podem provocar hipertensão.**

Contra-indicações

- Hipersensibilidade a linezolida ou a qualquer componente da sua fórmula.

Indicações aprovadas pela ANVISA e FDA

- Infecções complicadas e não-complicadas de pele e de partes moles;
- Pneumonia comunitária (droga de segunda linha) e hospitalar;
- Infecções provocadas por VRE.

Indicação de utilização na FHEMIG (baseadas em evidências e custo-efetividade)

- Infecções com isolamento de VRE ou Staphylococcus resistente a glicopeptídeos, sem sensibilidade aos antimicrobianos padronizados;
- Infecções do SNC com isolamento de MRSA.

REFERÊNCIAS

1. Moellering Jr, RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med.* 2003;138:135-142.
2. Vardakas KZ, Kioumis I, Falagas ME. Association of pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of linezolid with infection outcome. *Curr Drug Metab.* 2009 Jan;10(1):2-12.
3. Junghbluth GL, Welshman IR, Hopkins NK. Linezolid pharmacokinetics in pediatric patients: an overview. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:S153-7.
4. Chiappini E, Conti C, Galli L, Martino M. Clinical efficacy and tolerability of linezolid in pediatric patients: a systematic review. *Clinical Therapeutics.* 2010;32 (1):66-88.
5. Linden PK. Treatment options for vancomycin resistant enterococcal infections. *Drugs.* 2002;62(3):425-441.
6. Vihn DC, Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability. *Journal of Infection.* 2009;59(S1):S59-S74.
7. Falagas ME, Vardakas KZ. Benefit-risk assessment of linezolid for serious gram-positive bacterial infections. *Drug Safety.* 2008;31(9):753-68.
8. Tverdek FP, Crank WC, Segreti J. Antibiotic therapy of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in critical care. *Crit Care Clin.* 2008;24:249-260
9. Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or β -lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:53-66.
12. Beibei L, Yun C, Mengli C, Nan B, Xuhong Y, Rui W. Linezolid versus vancomycin for the treatment of gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35(1):3-12.
10. Pfizer Indústria Farmacêutica Ltda. Linezolida: bula. Aprovada pela ANVISA em 25/08/2009.
11. Food and Drug Administration. Linezolid: Full prescribing information. Revised: 03/2009.
12. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 36^o ed. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2009. ISBN 978 0 85369 840 1
13. Micromedex® Healthcare Series: MICROMEDEX, Greenwood Village Colorado, USA. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com> (acessado: 03/08/10).
14. AHFS drug information 2009. Bethesda, MD: American Society of Health - System Pharmacists, c2009 xvi, 3824 p. ISBN 9781585282272 .
15. Clinical Laboratory Standards Institute Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. Documento M-100, S-20. CLSI, Wayne, PA, 2010.

3 - Ertapenem

Aspectos Farmacológicos

- É um antibiótico beta-lactâmico sintético da classe dos carbapenemas;
- Baixo potencial de seleção de bactérias multirresistentes e desenvolvimento de resistência durante a sua terapia;
- Ação bactericida sobre as bactérias sensíveis, por inibir a síntese da parede celular. Esta é mediada pela ligação do ertapenem às proteínas ligadoras de penicilina (PBPs).
- A ação do ertapenem é tempo-dependente. O parâmetro farmacocinético/farmacodinâmico que mais se correlaciona com sua eficácia é a proporção do tempo em que a concentração da droga livre fica acima do MIC, entre o intervalo das doses (T>MIC). Para o ertapenem o T > MIC de 30-40% do intervalo da dose é efetivo para sua atividade bactericida.

Absorção e distribuição:

- As vias de administração são: IV e IM;
- Boa absorção após administração IM, com biodisponibilidade média de 92% após administração de 1g/dia IM;
- Apresenta elevada ligação às proteínas plasmáticas (92 – 95%);
- Tem ampla distribuição pelos líquidos e tecidos orgânicos;
- Não há dados consistentes sobre penetração no sistema nervoso central;
- Penetração no osso: 13-19%, e no líquido sinovial: 41%.

Metabolismo e eliminação:

- É primariamente metabolizada pelos rins e pouco metabolizado no fígado;
- Não inibe o metabolismo mediado pelas isoenzimas do citocromo P450;
- O metabolismo, assim como a excreção, não sofre alterações significativas baseado na idade, sexo ou presença de doença hepática;
- Possui meia-vida sérica prolongada, mantendo longa ação, com sua administração em dose única diária por via parenteral;
- A meia-vida plasmática média em adultos jovens e pacientes de 13 a 17 anos é de cerca de 4 horas, e em pacientes pediátricos (3 meses a 12 anos de idade) de 2,5 horas;
- É eliminado principalmente pelos rins (cerca de 80% da dose) e por via biliar/fecal (cerca de 10% da dose). Aproximadamente 30% da dose é eliminada pela hemodiálise.

Posologia:

- Vias de administração: IM, IV;
- Infusão IV com pelo menos 30 minutos de duração;
- Pacientes entre 3 meses e 12 anos de idade: 15 mg/ kg/dose a cada 12 horas (não exceder 1g/dia);
- Pacientes acima de 13 anos de idade: 1g/dia a cada 24 horas;
- Pacientes com insuficiência renal:
 - Clearance Creatinina > 30 mL/min/1,73 m²: não é necessário ajuste posológico;
 - Clearance Creatinina ≤30 mL/min/1,73 m² e em hemodiálise: 500 mg/dia;
 - Pacientes em hemodiálise cuja dose de 500 mg foi administrada no período de até 6 horas antes da diálise: administrar dose suplementar de 150 mg após a hemodiálise. Se a dose de ertapenem foi administrada no mínimo 6 horas antes da hemodiálise, não é necessário dose suplementar;

- Não há dados em pacientes pediátricos com insuficiência renal e em pacientes submetidos a diálise peritoneal ou hemofiltração.
- Pacientes com insuficiência hepática: não é recomendado ajuste posológico.

Espectro de ação

- É ativo in vitro contra um amplo espectro de bactérias gram-positivas e gram-negativas, aeróbias e anaeróbias;
- Gram-positivos: estafilococos sensíveis a oxacilina e estreptococos (incluindo *S. pneumoniae* sensíveis e com sensibilidade intermediária às penicilinas);
- Gram-negativos: enterobactérias com ou sem beta-lactamases plasmidiais ou cromossômicas (ESBLs e AmpC beta-lactamases), *Haemophilus influenzae* e *Moraxella spp.*
- Anaeróbios, excluindo o *Clostridium difficile*;
- Não apresenta boa atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*; estafilococos resistente a oxacilina, enterococos, *S. maltophilia* e *B. cepacia*. Não apresenta atividade contra bactérias atípicas;
- É inativado pelas carbapenemases.

Testes de sensibilidade, resistência microbiana, particularidades no laboratório de microbiologia realizados por:

- Metodologia manual, disco-difusão em ágar (método de Kirby-Bauer), disponível em todos os laboratórios de microbiologia da FHEMIG;
- Métodos automatizados: antimicrobiano disponível nos cartões de sensibilidade de bastonetes gram negativos.

Interpretação do antibiograma:

Tabela 03: Os pontos de corte são estabelecidos pelo CLSI-2010, documento M-100, S-20

Patógeno	HALO (mm)			MIC (mcg/ml)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	>23	20-22	<19	<0,25	0,5	>1
<i>Staphylococcus</i>	>19	16-18	<15	<2	4	>8
<i>Streptococcus</i>	-	-	-	<1	2	>4

Resistência microbiana:

Para bastonetes gram negativos Enterobacteriaceae, deve ser considerada a possibilidade de ESBL ou resistência a carbapenêmicos.

ESBL:

- Observar os novos pontos de corte para cefalosporinas padronizados pelo CLSI 2010;
- A realização de testes fenotípicos para pesquisa de ESBL, embora não obrigatória pelo CLSI, é recomendável para fins epidemiológicos. No laboratório de rotina pode ser utilizada a disco aproximação (método de Jarlier).

Resistência a carbapenêmicos:

- Verificar no antibiograma o halo de sensibilidade ao Ertapenem (melhor marcador);
- Confirmar com o teste de Hodge modificado;
- Teste de Hodge positivo: cepa produtora de carbapenemase. O laboratório deve realizar o MIC do Imipenem e Meropenem. Caso solicitado realizar o MIC do Ertapenem.

Indicações aprovadas pelo FDA e ANVISA

Aprovado pelo FDA e ANVISA para uso em adultos e crianças \geq 3 meses de idade nas seguintes situações:

- Tratamento de pacientes com infecções moderadas a graves causadas por cepas sensíveis dos microorganismos e para o tratamento empírico inicial anterior à identificação do patógeno causador das infecções relacionadas a seguir:
 - Infecções Intra-abdominais Complicadas;
 - Infecções Complicadas de Pele e Anexos (incluindo pé diabético sem osteomielite);
 - Pneumonia Adquirida na Comunidade;
 - Infecções Complicadas do Trato Urinário (incluindo pielonefrite);
 - Infecções Pélvicas Agudas (incluindo endometriíte pós-parto, aborto séptico e infecções ginecológicas pós-cirúrgicas);
 - Sepses bacterianas;
 - Profilaxia de infecção em cirurgia colo-retal (apenas no FDA);
 - Outras indicações: tratamento de infecções causadas por enterobactérias produtoras de ESBL e AmpC.

Contra-indicações, uso neonatal, pediátrico, gestantes e idosos

- É contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer um de seus componentes ou a outros medicamentos da mesma classe ou para pacientes que já tenham apresentado reações anafiláticas a betalactâmicos;
- A apresentação IM é contra-indicada para pacientes com hipersensibilidade conhecida a anestésicos locais do tipo amida e para pacientes com choque ou bloqueio cardíaco grave, em razão do cloridrato de lidocaína ser utilizado como diluente do ertapenem. Também é contra indicado a administração IM em pacientes com coagulopatias graves devido ao risco de formação de hematoma;
- Para crianças com menos de 3 meses de idade, seu uso não é recomendado pela falta de dados nesta faixa etária;
- Gestante: categoria de risco B;
- É excretado no leite materno;
- Não há necessidade de ajuste posológico para pacientes idosos.

Eventos adversos:

- Geralmente é bem tolerada;
- Ocasional: diarreia, colite por *C. difficile*, flebite, cefaléia, náuseas e vômitos, alteração de ALT e AST;
- Raro: tonteira (aproximadamente 0,5% dos pacientes).

Indicações para prescrição na FHEMIG (baseadas em evidências e estudos fármaco-econômicos)

Tratamento de infecções, em sítios aprovados pelo FDA e ANVISA, por microorganismos sensíveis ao ertapenem, em situações em que seja possível a desospitalização.

REFERÊNCIAS

1. Nix DE, Majumdar AK, DiNubile MJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics ofertapenem: an overview for clinicians. *J Antimicrob Chemother.* 2004 Jun;53 Suppl 2:ii23-8.
2. Burkhardt O, Derendorf H, Welte T. Ertapenem: the new carbapenem 5 years after first FDA licensing for clinical practice. *Expert Opin Pharmacother.* 2007
3. Keating GM, Perry CM. Ertapenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs.* 2005;65(15):2151-78.
4. Food and Drug Administration. Ertapenem. Disponível em:http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021337s034lbl.pdf
5. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, Noreddin AM, Karlowsky JA. Comparative review of the carbapenems.*Drugs.* 2007;67(7):1027-52.
6. Wexler HM. In vitro activity of ertapenem: review of recent studies. *J Antimicrob Chemother.* 2004 Jun;53 Suppl 2:ii11-21.
7. Congeni BL. Ertapenem. *Expert Opin Pharmacother.* 2010 Mar;11(4):669-72.
8. Teppler H, Gesser RM, Friedland IR, Woods GL, Meibohm A, Herman G, Mistry G, Isaacs R. Safety and tolerability of ertapenem. *J Antimicrob Chemother.* 2004 Jun;53 Suppl 2:ii75-81.
9. Merck Sharp e Dohme. Ertapenem: bula.
10. Clinical Laboratory Standards Institute Performance standard for antimicrobial susceptibility testing.Documento M-100, S-20. CLSI, Wayne,PA,2010.

4 - Voriconazol

Aspectos Farmacológicos

- Voriconazol é um derivado triazólico (assim como o fluconazol) sintético, de 2ª geração, de amplo espectro de ação;
- Apresentação: comprimidos de 50 mg e 200 mg e ampola para uso EV de 200 mg;
- Droga dose dependente.

Mecanismo de ação:

Inibe o citocromo P450, através da inibição da enzima 14-alfa-esterol desmetilase, impedindo a biossíntese do ergosterol e inibindo a formação da membrana celular do fungo. É fungicida sobre fungos filamentosos e fungistático sobre algumas espécies de *Candida*.

Absorção:

- Biodisponibilidade oral da droga de 96%; similar à venosa (adultos). Crianças: pode chegar a 44-51%;
- Concentração máxima sérica (Cmax) alcançada com 1-2 h após a administração da droga. A Cmax é diminuída quando a droga é administrada junto a refeições gordurosas;
- Concentrações plasmáticas estáveis são alcançadas após cerca de 5 dias de tratamento oral/venoso. Quando uma dose de ataque é utilizada, atinge-se uma concentração plasmática estável com 24 h de tratamento;
- Alterações no pH gástrico não alteram a absorção da medicação;
- PK não linear por saturação do metabolismo.

Distribuição:

- Distribuição ampla pelos tecidos corporais (4,6 L / kg);
- Ligação proteica de 58%;
- Alcança concentrações terapêuticas em todos sítios corporais, principalmente no SNC, humor vítreo e aquoso, tecido ósseo;
- Meia-vida: dose dependente. Adultos:6-9 horas.

Metabolismo:

- Hepático, através de enzimas do citocromo P450, que apresentam grande polimorfismo genético (CYP2P2C19);
- Metabólito (N-óxido) tem atividade antifúngica mínima;
- Excreção: Renal em 80-83%, via metabolismo hepático com menos de 2% excretado inalterado na urina.

Posologia

Uso Adulto

- Uso EV: Dose de ataque 6 mg/kg 12-12h no 1º dia e 3-4 mg/kg 12-12h a partir do 2º dia;
- Uso Oral: **>40 kg**: Dose de Ataque 400 mg 12-12h no 1º dia e 200 mg 12-12h a partir do 2º dia. **<40 kg**: Dose de Ataque de 200 mg 12-12h no 1º dia e 100 mg 12-12h a partir do 2º dia.

Uso em crianças: 2-12 anos:

- Não se recomenda a dose de ataque;
- Dose EV: 7 mg/ kg/dose 12-12 h;
- Dose VO: 200 mg 12-12 h. Se <25 kg, utilizar 5 mg/kg 12-12 h;
- Não há estudos em pacientes pediátricos com Insuficiência hepática ou Renal;
- Uso em Pacientes com insuficiência Renal:

- PK não se altera com a insuficiência renal; não é necessário ajustes se $ClCr > 50 \text{ ml/min}$;
- Droga é hemodialisável com Cl 121ml/min. Sessão de hemodiálise de 4 h de duração não remove quantidade significativa de droga que necessite ajuste posológico;
- Se $ClCr < 50 \text{ ml/min}$: Dose oral não necessita ajustes. Se uso EV: mudar para via oral, pois solução endovenosa contém beta-ciclodextrina que é tóxica e se acumula nestes pacientes.
- Uso em Pacientes com insuficiência hepática:
 - Pacientes com cirrose hepática classe A e B de Child Pugh deve receber dose de ataque padrão, mas somente metade da dose de manutenção;
 - Sem estudos em pacientes Child-Pugh classe C;
 - Observação: Voriconazol foi associado a alterações nos testes de função hepática (icterícia, elevação de AST/ALT) e deve ser utilizado nos pacientes com cirrose Child-Pugh C somente quando o benefício superar o risco potencial;
 - Os pacientes devem ser monitorizados quanto à toxicidade da droga.

Resistência:

- Não é comum;
- Bombas de efluxo de droga (*Candida* sp);
- Mutação na 14-alfa-esterol desmetilase (*Aspergillus*);
- Resistência inferior em relação a outros antifúngicos.

Espectro de Ação

- Ação contra espécies de *Candida*, inclusive contra *C. glabrata* e *C. krusei* - resistentes ao fluconazol; *Aspergillus*, *Fusarium* e *Penicillium*;
- *Cryptococcus neoformans*, *C. gatti*, *Histoplasma capsulatum*, *H. coccidioides imminis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*), contra os dermatófitos e *Prototheca wickerhamii*;
- Apresenta pouca ação sobre *Sporothrix schenckii* e, portanto, não deve ser usado para esporotricose;
- Sem ação contra zigomicetos.

Testes de sensibilidade, resistência microbiana, particularidades no laboratório de microbiologia:

Identificação de espécies de Candida:

Em caso de isolamento de *Candida*, é importante, para a seleção do antifúngico a ser utilizado no tratamento, a identificação da espécie.

Os laboratórios de microbiologia da FHEMIG estão capacitados para realizar a prova do tubo germinativo, que diferencia a *Candida albicans* das espécies não albicans.

Nos laboratórios de rotina podem ser utilizados meios cromogênicos, que fornecem uma identificação presuntiva da espécie, ou galerias, que contêm várias provas bioquímicas e proporcionam uma identificação mais precisa da espécie. As galerias estão disponíveis na lista de itens padronizados para os laboratórios da FHEMIG.

Teste de sensibilidade pode ser realizado por:

- Diluição em caldo (MIC), padronizada somente para espécies de *Candida sp* e *Cryptococcus neoformans*: não disponível nos laboratórios de rotina;
- Metodologia manual: disco-difusão em ágar Mueller Hinton com 2% de glicose, padronizada pelo CLSI somente para espécies de *Candida sp*, utilizando disco de 1 mcg de voriconazol. **Obs.:** metodologia que pode ser utilizada também para fluconazol;
- Métodos automatizados: antifúngico disponível nos cartões de antifungigrama.

Tabela 04: Diretrizes da interpretação dos testes de sensibilidade in vitro das espécies de *Candida*

Antifúngico	Susceptível	Sensibilidade dose dependente	Resistente
Voriconazol	< 1 mcg/ml	2 mcg/ml	>4 mcg/ml

Particularidades do laboratório de microbiologia:

- Susceptibilidade in vitro pode não implicar em sucesso terapêutico;
- Resistência in vitro geralmente associa-se a falha terapêutica.

Indicações aprovadas

- Aspergilose invasiva (1ª linha tratamento);
- Candidemia em pacientes não neutropênico;
- Infecções por *Candida spp* resistentes ao fluconazol (tratamento de casos refratários);
- Infecções por *Scedosporium e Fusarium*.

Contra-Indicações, Uso Neonatal, Pediátrico, Gestantes e Idosos

Fator risco na Gestação:

- Droga classe D;
- Excretado no leite materno;
- Não recomendado/ efeitos desconhecidos;
- Não recomendado para crianças menores de 2 anos.

Uso em Paciente Idoso:

- Não é necessário ajuste de dose.

Contra-indicações:

- Hipersensibilidade ao voriconazol. Uso concomitante com rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, sirolimus, terbinafina, astemizole, cisaprida, pimozida, ritonavir, quinidina, ergotamina e derivados e rifabutina. Ajustes podem ser necessários se o benefício da associação superar os riscos.

Interação do Voriconazol e demais drogas:

- Associações onde há aumento da meia vida da outra droga, tornando necessária diminuição da dose e monitorização: ciclosporina, tracólmo, metadona, opióides de curta duração, varfarina e outros anticoagulantes orais;
- Sulfoniluréias, estatinas, benzodiazepínicos, alcalóides da vinca (vincristina, vimblastina), AINES- aumento da meia vida, com possível aumento dos efeitos colaterais.

Adaptações se benefício superar riscos:

- Coadministração voriconazol-efavirenz: Dose de manutenção do voriconazol deve ser de 400 mg 12-12 h e do efavirenz deve ser reduzida em 50%. A dose deste deve ser reestabelecida ao término do tratamento;
- Coadministração com fenitoína: a dose de voriconazol endovenosa deve ser de 5 mg/kg a cada 12 h e por via oral: 400 mg 12-12 h se >40 kg e 200 mg 12-12 h se < 40 kg. Recomenda-se monitorização cuidadosa da concentração sérica de fenitoína;
- Coadministração com rifabutina: dose de manutenção de voriconazol deve ser de 5 mg/kg 12-12 h e, para tratamento VO, se > 40 kg: 350 mg 12-12 h e se < 40 kg: 200 mg 12-12 h. Monitorizar os efeitos hematológicos e eventos adversos da rifabutina (uveíte);
- Omeprazol: Recomenda-se diminuir pela metade a dose de omeprazol quando um tratamento for iniciado em paciente em tratamento com voriconazol;
- Contraceptivos orais: Atividade contraceptiva não é afetada. Monitorizar eventos adversos dos contraceptivos orais (estudos com 1 mg de noretisterona e 0,035 mg de etinilestradiol).

Diretrizes para utilização na FHEMIG (baseadas em evidências, e custo-efetividade):

- Aspergilose invasiva;
- Infecções por *Fusarium* e *Scedosporium*;
- Terapêutica sequencial oral em infecções invasivas por espécies de *Candida* com resistência provável ou confirmada ao fluconazol (*C. krusei*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, outras).

REFERÊNCIAS

1. Herbrecht, Raul et al. Voriconazole versus Amphotericin B for Primary Therapy of Invasive Aspergillosis. N.Engl.J.Med.2002; 347:408-15
2. Scott, Lesley; SIMPSON, Dene. Voriconazole: A Review of Its Use in The Management of invasive Fungal Infections. Drugs. 2007;67(2), 267-298.
3. Freifeld, Alisson et al. Voriconazole use for endemic fungal infections. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.2009; 53(4), 1648-1651.
4. Karlsson, Mats O et al. Population Pharmacokinetic Analysis of Voriconazole Plasma on Concentration Data from Pediatric Studies. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.2009.53(3).935-944.
5. Guinea, Jesus et al. Clinical Isolates of Aspergillus Species remain Fully Susceptible to Voriconazole in Post-Voriconazole Era. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.2008.52(9) 3444-3446.
6. Walsh Thomas J. et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical practice Guideline of Infection Diseases Society of America. Clin Inf. Disease. 2008. 46: 327-60.
7. Takamoto, Carol K et al. Pediatric Dosage Hand Book with International Trade Names INDEX. 15ªED. LEXI-COMP. Voriconazole 1792-1795.
8. Vfend IV/Tablets/Oral Suspension (voriconazole) Bula FDA
9. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 36º ed. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2009. ISBN 978 0 85369 840 1
10. Micromedex® Healthcare Series: MICROMEDEX, Greenwood Village Colorado, USA. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com> (acessado: 10/09/10).
11. AHFS drug information 2009. Bethesda, MD: American Society of Health - System Pharmacists, c2009 xvi, 3824 p. ISBN 9781585282272 (broch).
12. VFEND. Voriconazol. São Paulo: Pfizer, 2008. Bula de remédio. ANVISA.
13. Clinical Laboratory Standards Institute Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. Documento - M27- A3-2008
14. Clinical Laboratory Standards Institute Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. Documento - M44- A-2004

5 - Equinocandinas

Introdução:

- Antifúngicos de amplo espectro;
- Lipopeptídeos sintetizados a partir de fermentação de fungos ambientais, com mecanismo de ação único;
- Baixa toxicidade;
- Excelente tolerabilidade, com dose única diária;
- Poucas interações medicamentosas;
- São três equinocandinas aprovadas pelo FDA e ANVISA: caspofungina, micafungina, anidulafungina.

Farmacologia:

- Todos são disponíveis para administração endovenosa e não disponíveis por via oral;
- Farmacocinética linear e moderadamente não linear;
- Sem participação no sistema enzimático citocromo P 450;
- Tem efeito pós antifúngico - PAFE (12 horas para *Candida spp*);
- Tem baixa concentração na urina, humor vítreo e líquido;
- Não é necessário ajuste de dose na insuficiência renal - IR, diálise e insuficiência hepática - IH, exceto a caspofungina em pacientes com IH moderada a grave (Child- Pugh score 7 a 9). A dose deve ser reduzida a 35 mg/dia. Entretanto a dose deve ser mantida em 70 mg/dia, se administrada simultaneamente com medicamentos como rifampicina, efavirenz, nevirapina, dexametasona, fenitoína e carbamazepina;
- A caspofungina é metabolizada lentamente por hidrólise e N-acetilação, no fígado por via não oxidativa e seus metabólitos excretados na urina, bile e fezes. Farmacocinética linear e excreção lenta. Apenas 2% da caspofungina inalterada tem eliminação renal;
- A Micafungina é metabolizada (anilsulfatase e catecol-O-metil transferase) no fígado, farmacocinética linear com distribuição rápida e eliminação lenta por via biliar e fecal. Apenas 1% por via renal;
- Anidulafungina tem degradação plasmática lenta, farmacocinética linear. Excretada na bile sem passar por metabolismo hepático, com eliminação fecal principalmente de metabólitos, sendo que, de 10% e 1% do fármaco, administrado inicialmente, é excretado nas fezes e urina respectivamente;
- A resistência a equinocandinas é rara. Mutações em genes FKS1 e FKS2, subunidades do 1,3 β -D-glucana sintetase, tem sido identificadas como possíveis mecanismos de resistência.

Tabela 05: Farmacocinética das Equinocandinas

Parâmetros	Caspofungina	Micafungina	Anidulafungina
Dose	70 mg EV dose de ataque seguida de 50 mg EV em dose diária	50 – 75 mg EV em dose diária	200 mg EV em dose de ataque seguida de 100 mg EV de dose diária
CMax(µg h/ml)	9,5 – 12 (70 mg dose)	5 (50 mg dose) 8 (75 mg/ dose)	7,8 (200 mg dose) 2 (50 mg dose)
AUC (µg h/ml)	98	66 (75 mg dose)	110 (200/100 mg dose) 51 (50 mg dose)
Volume de distribuição(L/kg)	0,15	0,2	0,6
Lig Protéica(%)	97	99,85	84
Meia vida (h)	9 - 11	11 – 15	40
Clearance (ml/min)	10 - 12	12 - 14	1

OBS.: Administrar as equinocandinas lentamente EV por 1 hora.

Mecanismo de ação

As equinocandinas são potentes inibidores da 1,3. Beta D-glucana sintetase, enzima fundamental para a síntese de polissacarídeo vital (glucana da parede celular) do fungo. Especificamente as equinocandinas tem como alvo o gene FKS1 que codifica componentes da sintetase glucano.

Espectro de ação

1. Ação fungicida para *Candida albicans* e não albicans, incluindo: *C. dubliniensis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. Krusei*. Tem MIC maiores para *C. parapsilosis*, *C. guilhiermondii*. Relato de poucos casos de resistência *C. Krusei*, *C. albicans* e *C. parapsilosis*;
2. Ação fungistática para *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus* e *A. terreus*;
3. Ação para *Pneumocystis carinii* e *Saccharomyces*;
4. Não tem ação para *Zigomycetes*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon spp*;
5. Possuem atividade limitada para *Fusarium spp*, *Coccidioides spp*, *Scedosporium spp*, *Blastomyces spp*, *Histoplasma spp*, e não indicadas na terapêutica.

Testes de sensibilidade, resistência microbiana, particularidades no laboratório de microbiologia:

Identificação de espécies de *Candida*: Em caso de isolamento de *Candida* é importante para o tratamento a identificação da espécie. Nos laboratórios de rotina deve ser realizada a prova do tubo germinativo, podem ser utilizados meios cromogênicos, que fornecem uma identificação presuntiva da espécie, ou galerias que contêm várias provas bioquímicas e proporcionam uma identificação mais precisa da espécie. As galerias estão disponíveis na lista de itens padronizados para os laboratórios da FHEMIG.

Testes de sensibilidade:

- Microdiluição em caldo: Padronizado pelo CLSI somente para espécies de *Candida* para anidulafungina, caspofungina e micafungina. Não disponível nos laboratórios de rotina;
- Automatizado: Não disponível nos cartões de antifungigrama.

Tabela 06: Diretrizes da interpretação dos testes de sensibilidade

Antifúngico	Susceptível	Não susceptível
Anidulafungina	<2 mcg/ml	> 2 mcg/ml
Caspofungina	<2 mcg/ml	> 2 mcg/ml
Micafungina	<2 mcg/ml	> 2 mcg/ml

Indicações aprovadas:

- Candidemia e candidíase invasiva de moderada a grave em pacientes neutropênicos e não neutropênicos (é segunda opção em pacientes não neutropênicos);
- Pacientes com exposição recente a azólicos ou com fungo resistente a fluconazol ou intolerância ou interação a drogas;
- Em pacientes com candidíase esofágica resistentes a azólicos;
- A caspofungina, na falência de tratamento de aspergilose com anfotericina e azólico; ou presença de intolerância a outros antifúngicos;
- A Equinocandina é preferida para *C. glabrata*;
- A Micafungina é aprovada na profilaxia e tratamento de infecção por *Candida* pós transplante de células tronco, em paciente neutropênico, mostrando-se superior ao fluconazol^{6,7};
- Em candidemia neonatal, a indicação de Micafungina é limitada às situações em que a resistência ou toxicidade impedem o uso de anfotericina deoxicolato;
- A resistência a equinocandinas não é comum, mas tem sido registrada para *C. glabrata* e *C. parapsilosis*;
- A resistência cruzada entre as equinocandinas é usual;
- É terapêutica alternativa para endocardite, osteomielite, artrite séptica, endoftalmia, tromboflebite, pericardite, miocardite, implante de marca-passo/DAV e DCI infectado (nível de evidência BIII);
- Sem indicação para tratamento de infecção de vias urinárias e SNC.

Tabela 07: Indicações clínicas aprovadas para equinocandinas

Droga	Indicação	Dose	Duração
Caspofungina	Candidíase esofágica	50 mg EV/dia	Média de duração 9 dias, de 7 a 21 dias.
	Candidemia e candidíase invasiva	50 mg EV/dia	Continuar por 14 dias após a última cultura positiva.
	Neutropênico febril	70 mg EV dose / dia, seguida de 50 mg/dia EV	Continuar até a resolução da neutropenia. Mínimo de 14 dias se ocorrer infecção fúngica. Pode ser continuado até 7 dias após resolução dos sintomas.
	Aspergilose invasiva	70 mg EV dose / dia, seguida de 50 mg/dia EV	Baseado na severidade da doença.
Micafungina	Candidíase esofageana	150 mg EV/dia	Média de duração em pacientes tratados com sucesso: 15 dias (10 – 30 dias).
	Profilaxia pós-transplante de células tronco	50 mg EV/dia	Média de duração em pacientes tratados com sucesso: 19 dias (6 – 51 dias).
	Candidemia, candidíase disseminada, peritonite e por <i>Candida</i> e abscesso	100 mg EV/dia	Média de duração em pacientes tratados com sucesso: 15 dias (10 – 47 dias).
Anidulafungina	Candidíase esofageana	100 mg EV 1º dia, seguida de 50 mg /EV/dia	Mínimo de 14 dias e pelo menos 7 dias seguidos após resolução dos sintomas.
	Candidemia e candidíase invasiva	200 mg EV/1º dia seguido de 100 mg EV/dia	14 dias após a última cultura positiva.

Contra-indicações:

- Paciente com intolerância a equinocandinas e frutose;
- Cuidado no uso de pacientes diabéticos (contém açúcar);
- Gravidez e amamentação;
- Na insuficiência hepática grave a caspofungina é contra indicada.

Interação medicamentosa:

- Ciclosporina com caspofungina leva ao aumento das enzimas hepáticas;
- Nifedipina aumenta a concentração da micafungina;
- O nível de concentração sanguínea de Tacrolimus reduz com uso concomitante de caspofungina;
- Concentração de Caspofungina diminui em pacientes portadores de HIV, recebendo efavirenz;
- A rifampicina aumenta a concentração da caspofungina plasmática, efeito que parece ser transitório;
- A micafungina pode aumentar a concentração da nifedipina, itraconazol e sirolimus;
- A anidulofungina não revelou interação medicamentosa.

Reações adversas:

- Trombocitopenia, hipocalcemia, hipomagnesemia e eosinofilia;
- Convulsão, cefaléia, náusea e vômitos;
- Trombose, hipertensão arterial;
- Diarréia, aumento de transaminases hepáticas, aumento de bilirrubinas;
- Rash, rubor, prurido, broncoespasmo, (sintomas relacionados a infusão);
- Aumento de creatinina;
- Prolongamento do intervalo QT;
- Febre;
- Reações adversas relacionadas a infusão e a nefrotoxicidade são menores que as mencionadas em outros antifúngicos.

Uso neonatal, pediátrico e gestantes:

- A caspofungina e Micafungina são aprovadas para uso pediátrico;
- Não é necessário o ajuste de doses em idosos;
- Categoria C no risco de gravidez. Não indicada na amamentação.

Diretrizes de utilização na FHEMIG (indicações baseadas em evidências e estudos farmacoeconômicos:

- Candidemia e candidíase invasiva, em paciente neutropênico ou não neutropênico, grave ou moderadamente grave, ou exposto recentemente a um azólico (nível de evidência AII);
- Pacientes com alto risco de infecção por *C. glabrata* (nível de evidência BIII);
- Pacientes com alto risco de infecção por *C. Krusei* (nível de evidência BII);
- Terapia de resgate na aspergilose invasiva;
- Alergia, resistência ou intolerância a azólicos e anfotericina;
- Considerar na falência terapêutica a outros antifúngicos.

REFERÊNCIAS

1. Dennig DW. Echinocandins: a new class of antifungal. *J Antimicrob. Chemother*, 49 (6):389-91, 2002.jun.
2. Dennig DW. Echinocandins and pneumocandins--a new antifungal class with a novel mode of action.*J Antimicrob Chemother*. 40(5):611-4, nov, 1997
3. PigattoMC, Uchoa FT, Costa TD. Farmacocinética dos novos antifúngicos de uso sistêmico utilizados em pacientes imunocomprometidos. *Rev. Bras. Farm.*, 90(4), 2009.
4. Bennett JE. Echinocandins for Candidemia in Adults without Neutropenia. *N Engl J Med*; 355:1154-1159, sept. 2006
5. Zaas Ak. Echinocandins: a wealth of choice--how clinically different are they? *Curr Opin Infect Dis*.21(4):426-32, Aug. 2008.
6. BAL AM. The echinocandins: three useful choices or three too many? *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Jan;35(1):13-8. Epub. Nov, 2009.
7. VANDENBUSSCHE HL, VAN LOO DA. A clinical review of echinocandins in pediatric patients.*Ann Pharmacother*. 2010 Jan;44(1):166-77. Epub. Dec, 2009.
8. Nailor MD, SobelJD. Avanços a terapia antifúngica: equinocandinas versus azólicos. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*. 30(20), 2006.
9. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 48:503-35, March. 2009.
10. Grover ND. Echinocandins: A ray of hope in antifungal drug therapy. *Indian J Pharmacol*, 42:9 -11. 2010. Available from: <http://www.ijp-online.com/text.asp?2010/42/1/9/62396>
11. SUCHER AJ, CHAHINE EB, BALCER HE. Echinocandins: the newest class of antifungals. *Ann Pharmacother*.43(10):1647-57. Oct; 2009
12. Theuretzbacher U. Pharmacokinetics / pharmacodynamics of echinocandins. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*.23(11):805-12, Nov. 2004.
13. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 36° ed. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2009. ISBN 978 0 85369 840 1
14. Micromedex® Healthcare Series: MICROMEDEX, Greenwood Village Colorado, USA. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com> (acessado: 28/09/10).
15. AHFS drug information 2009. Bethesda, MD: American Society of Health - System Pharmacists, c2009 xvi, 3824 p. ISBN 9781585282272 (broch).
16. ECALTA. Anidulafungina. São Paulo: Pfizer, 2008. Bula de remédio.
17. Clinical Laboratory Standards Institute Performance standard for antimicrobial susceptibility testing.Documento - M27- A3-2008

6 - Formulações Lipídicas de Anfotericina B

Introdução

- Amplo espectro de ação;
- Apresentam alto custo e existem drogas alternativas;
- Mantém efeitos indesejáveis à infusão **comparáveis** com a anfotericina deoxicolato;
- Os ensaios clínicos das diversas formulações são difíceis de comparação devido à população heterogênea, ao uso concomitante de diversas medicações, às doses variadas, à diversidade de infecções em cada ensaio e ao número restrito de casos em algumas infecções.

Tabela 8: Farmacologia

Droga	Anfotericina B	Anfotericina B Lipossomal	Complexo Lipídico de Anfotericina B
Estrutura Química	Anfotericina B	Mistura de anfotericina B com fosfolipídios e colesterol formando lipossomo	Anfotericina B complexada com dois fosfolipídios, L- α -dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC) e L- α -dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG)
Mecanismo de Ação	Ligação aos esteróides da membrana celular de fungos suscetíveis, resultando em alteração da permeabilidade da membrana e morte celular		
Administração	Endovenosa		
Posologia	0,6 a 1,0 mg/kg/d	3 a 6 mg/kg/d	1 a 5 mg/kg/d
C _{máx} (mcg/ml)	1,1 \pm 0,2	57,6 \pm 21	1,7 \pm 0,8
AUC (mcg*h/ml)	17,1 \pm 5	269 \pm 96	14 \pm 7
T _{1/2} (h)	91,1 \pm 40,9	6,4 \pm 2,1	173,4 \pm 78
Volume de distrib	5 \pm 2,8	0,16 \pm 0,1	131 \pm 57,7
Clearance	38 \pm 15	21 \pm 14	436 \pm 188,5
Excreção urinária após 24h (% da dose)	9,6 \pm 2,5	?	0,9 \pm 0,4
Concentração nos Tecidos (mcg/g)		(Cérebro) 1.84 \pm 0,12	Baço 290; Pulmão 222; Fígado 196; Linfonodos 7.6; Rim 6.9;Coração5; Cérebro 1.6(0.35 \pm 0.06)
Metabolismo	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido

Tabela9: Farmacocinética em Populações Especiais

Farmacocinética em Populações Especiais			
Insuficiência Renal	Sem recomendação de ajuste de dose	Sem recomendação de ajuste de dose	Sem recomendação de ajuste de dose
Insuficiência Hepática	Sem recomendação de ajuste de dose	Sem recomendação de ajuste de dose	Sem recomendação de ajuste de dose
Pacientes Pediátricos e Idosos		Não estudados	Não estudados

Espectro de ação

- A maioria das cepas são inibidas com concentração entre 0.03 – 1.0 mcg/ml;
- A atividade in vitro pode não corresponder à atividade in vivo;
- Possui atividade fungicida in vitro, fungicida ou fungistático in vivo;
- Apresentam efeito pós-antifúngico para várias espécies;
- Atividade in vitro:
 - *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*);
 - *Candida* (*C. albicans*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*);
 - *Cryptococcus neoformans*;
 - *Blastomyces dermatitidis*;
 - *Rhodotorula sp*;
 - *Sporothrix schenckii*;
 - *Sacharomyces cerevisiae*;
 - *Fusarium sp*, *Cladosporium sp*, *Scytalidium sp*;
 - *Scedosporium SP*;
 - *Zygomycetes*.
- Atividade in vivo :
 - *Aspergillus fumigatus*;
 - *C. albicans*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*;
 - *Fusarium sp*;
 - *Cryptococcus neoformans*;
 - *Zygomycosis*;
 - *Blastomyces dermatitidis*;
 - *Coccidioides immitis*;
 - *Hystoplasma capsulatum*;
 - *Paracoccidioides brasiliensis*;
 - *Leishmania donovani*, *L. infantum*.

Resistência

- Teste de microdiluição em caldo;
- Etest (*Candida sp*);
- Não há padronização de técnicas para testes de suscetibilidade;
- *Candida sp* : MIC > 1 mg/ml;
- *C. glabrata* e *C. krusei*: necessitam de doses maiores;
- *Candida lusitaniae* : resistência documentada;
- *Aspergillus terreus*: resistência in vitro e in vivo;
- Pequena ou nenhuma atividade contra vírus e bactérias.

Testes de sensibilidade, resistência microbiana, particularidades no laboratório de microbiologia

- Identificação de espécies de *Candida*:
 - Em caso de isolamento de *Candida* é importante para a seleção do antifúngico a ser utilizado no tratamento a identificação da espécie;
 - Nos laboratórios de rotina deve ser realizada a prova do tubo germinativo, podem ser utilizados meios cromogênicos, que fornecem uma identificação presuntiva da espécie, ou galerias que contêm várias provas bioquímicas e proporcionam uma identificação mais precisa da espécie. As galerias estão disponíveis na lista de itens padronizados para os laboratórios da FHEMIG;
- Teste de sensibilidade pode ser realizado por:
 - Diluição em caldo (MIC), somente para espécies de *Candida sp* e *Cryptococcus neoformans*: não disponível nos laboratórios de rotina;
 - Metodologia manual: E-test parece ser uma boa opção. Correlação entre 60-90% com resultados do CLSI. Não disponível nos laboratórios da rede;
 - Métodos automatizados: antifúngico disponível nos cartões de sensibilidade.
- Resistência microbiana:
 - Resultados de CIM obtidos para Anfotericina B geralmente estão entre 0,25- 1 mcg/ml. Microorganismos com CIM > 1 mcg /ml têm sido considerados resistentes.
 - Particularidades do laboratório de microbiologia;
 - Susceptibilidade in vitro pode não implicar em sucesso terapêutico;
 - Resistência in vitro geralmente associa-se a falha terapêutica.

Tabela 10: Indicações

Indicações Clínicas aprovadas pela ANVISA e FDA		
	Anfotericina B Liposomal (AMB-L)	Complexo Lipídico de Anfotericina B (AMB-CL)
Terapia empírica para infecções fúngicas presumidas em pacientes neutropênicos febris	X	X
Meningite criptocócica em pacientes infectados pelo hiv	X	X
Infecções por aspergillus, candida e cryptococcus refratárias ao tratamento com desoxicolato de anfotericina b	X	X
Zigomicose, fusariose, coccidioidomicose, paracoccidioidomicose, histoplasmose, blastomicose		X
Comprometimento renal ou toxicidade que impeçam o uso de deoxicolato de anfotericina b	X	X
Leishmaniose visceral	X	X
Leishmaniose cutânea	X	X

Indicações Clínicas e Doses

	Estudos clínicos	Anfotericina b liposomal (amb-l)	Complexo lipídico de anfotericina b (amb-cl)	Comentário	Grau de recomendação/nível de evidência
Terapia empírica para infecções fúngicas presumidas em pacientes neutropênicos febris	Wingard et al 2000 (randomizado, duplo-cego, multicêntrico)	3 a 5 mg/kg/d	5 mg/kg/d	Eficácia semelhante	A/1A
	Walsh et al 1999 (randomizado, duplo-cego, multicêntrico)	3 mg/kg/d		AMB-L X c-AMB Eficácia semelhante	
	Leenders et al 1998 (randomizado, multicêntrico)	5 mg/kg/d		AMB-L X c-AMB Eficácia superior da AMB-L	
	Krogh JH 2010 (revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados)	Formulações Lipídicas de Anfotericina B (FL-AMB) X Anfotericina B convencional (c-AMB) Conclusão: Mortalidade semelhante; diminuição de infecções fúngicas e de nefrotoxicidade; não há evidência de benefício se c-AMB fosse administrada de forma ideal para prevenção de nefrotoxicidade e efeitos colaterais à infusão			A/1A
Criptococose cerebral	Consenso Brasileiro Criptococose 2008	3 a 6 mg/kg/d	5 mg/kg/d	Casos refratários ou intolerância à c-AMB	B/2B
	IDSA Guideline 2010	3 a 4 mg/kg/d (6 mg/kg/d em falhas)	5 mg/kg/d	Pacientes predispostos à insuficiência renal	

Candidíase	IDSA GUIDELINE 2010			Terapia alternativa, após azoles e equinocandinas	A/1A
	Anat GG et al 2008 (Revisão sistemática e meta-análise)			Eficácia equivalente com equinocandinas mas toxicidade maior	
	Edward J Mills et al 2009 (Revisão Sistemática e Meta-Análise)	3 a 5 mg/kg/d		Eficácia equivalente com equinocandinas e azoles mas toxicidade maior	
	Linda Clerihew 2010 (Revisão Sistemática)			c-AMB X FL-AMB X Azoles (Infantes pré-termo: eficácia semelhante)	
Aspergilose	IDSA GUIDELINE 2008	3 a 5 mg/kg/d	5 mg/kg/d	Terapia alternativa	A/1B
	Hachem RY 2008 (Estudo retrospectivo)	5 a 10 mg/kg/d			
Zigomicose	Petrikos GL 2009 Revisão	3 a 15 mg/kg/d	5 a 10 mg/kg/d	1ª linha de tratamento	C/4
Histoplasmose	IDSA Guideline 2007	3 a 5 mg/kg/d		Indicação em histoplasmose grave	A/1B
Leishmaniose visceral	Manual Calazar Grave MS 2006	3 mg/kg/d (7 dias) ou 4 mg/kg/d (5 dias)		Indicado em falha terapêutica ou toxicidade à c-AMB, transplantados renais ou pacientes com insuficiência renal	

Contra-indicações

Pacientes com hipersensibilidade conhecida a deoxicolato de anfotericina B ou a qualquer outro constituinte do produto.

Dosagens em situações especiais

- NEONATOS
AMB-L: a segurança e eficácia não foram estabelecidas
AMB-CL: 2,5 a 5 mg/kg/d
- USO PEDIÁTRICO
AMB-L: doses habituais
AMB-CL: doses habituais
- IDOSOS
AMB-L: doses habituais
AMB-CL: doses habituais
- GESTANTES
AMB-L: Categoria B
AMB-CL: Categoria B
- AMAMENTAÇÃO
AMB-L: não se sabe se há excreção no leite materno
AMB-CL: não se sabe se há excreção no leite materno

Recomendações para utilização na FHEMIG, baseadas em evidências e estudos fármaco-econômicos

1. Terapia empírica para infecções fúngicas presumidas em pacientes neutropênicos febris: quando o paciente desenvolver toxicidade renal mesmo em uso adequado de AMB convencional;
2. Criptococose de SNC: quando o paciente desenvolver toxicidade renal mesmo em uso adequado de AMB convencional;
3. Aspergilose: quando houver impedimento do uso do voriconazol. Obs: *Aspergillus terreus* resistente;
4. Zigomicose: casos refratários ao tratamento com AMB convencional;
5. Histoplasmose grave: quando o paciente desenvolver toxicidade renal mesmo em uso adequado de AMB convencional;
6. Leishmaniose Visceral Grave: conforme Manual do Ministério da Saúde, disponibilizado pela Secretaria de Saúde.

REFERÊNCIAS

1. ABELCET. Complexo Lipídico de Anfotericina B. Rio de Janeiro: Bagó, 2008. Bula de medicamento.
2. US Food and Drugs Administration Center for Drug Evaluation and Research. AmBisome (Amphotericin B) injection: medical review NDA 50-740/SE1-002 [online]. Available from URL: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/50-740s2_AmBisome_medr.pdf
3. AMBISOME. Anfotericina b liposomal. São Paulo:Gilead, 2005. Bula de medicamento.
4. Abelcet – BULA UK
5. Barret JP ET AL. A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. *Clinical Therapeutics* 2003, 25:1295- 1320.
6. Moen MD et al. Liposomal Amphotheric B – a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections. *Drugs* 2009;69(3):361-392.
7. Hann IM, Prentice HG. Lipid-based amphotericin B: a review of the last 10 years of use. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2001;17:161-169.
8. Groll AH et al. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental candida albicans infection of the central nervous system. *The Journal of Infectious Diseases* 2000;182:274-82.
9. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999 Mar 11; 340 (10): 764-71.
10. Wingard JR, White MH, Anaissie E, et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia.
11. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis* 2000 Nov; 31 (5): 1155-63.
12. Johansen Helle Krogh and Goetzshe Peter C. Amphotericin B Lipid soluble formulations versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010. In: *Cochrane Library*, Issue 7, Art. No. CD000969. DOI 10.1002/14651858.CD000969.pub3
13. Leenders ACAP, Daenen S et al. Liposomal amphoteriin B ompared with amphotericin B deoxycolate in the treatment os documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *British Journal of Haematology* 1998;103:205-212
14. Consenso em Criptococose – 2008. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 41(5):524-544, set-out, 2008.
15. Perfect JR et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50:000–000.
16. Pappas PG et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:503–35.
17. Gafter-Gvili A et al. Treatment of Invasive *Candidal* Infections: Systematic Review and Meta-Analysis. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:1011-1021.
18. Edward J Mills et al. Antifungal treatment for invasive *Candida* infections: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2009.8:23
19. Clerihew L et al. Systemic Antifungal Drugs for Invasive Fungal Infection in preterm infants. *Cochrane database of Systematic Reviews*, issue 7, 2010.

-
20. Walsh TJ et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327–60.
-
21. Hachem RY et al. Amphotericin B Lipid Complex versus Liposomal Amphotericin B monotherapy for invasive Aspergillosis in patients with haematological malignancy. *Cancer* 2008.112(6):1282-1287.
-
22. Petrikos GL. Lipid formulations of amphotericin B as first-line treatment of zygomycosis. *Clinical Microbiology and Infection* 2009;15(supplement 5):87-92.
-
23. L. Joseph Wheat et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45:807–25.
-
24. Ministério da Saúde 2006. Leishmaniose Visceral Grave – Normas e Condutas.
-
25. Wurthwein G et al. Population Pharmacokinetics of Amphotericin B Lipid Complex in Neonates. *Antimicrob Agents and Chemotherapy*, 2005.49:5092-5098.
-
26. Safdar A et al. Drug-Induced Nephrotoxicity caused by Amphotericin B Lipid Complex and Liposomal Amphotericin B. A Review and Meta-Analysis. *Medicine* 2010;89:236-244.
-
27. Saliba F, Dupont B. Renal impairment and amphotericin B formulations in patients with invasive fungal infections. *Med Mycol.* 2008 Mar;46(2):97-112.
-
28. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 36^o ed. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2009. ISBN 978 0 85369 840 1
-
29. Micromedex® Healthcare Series: MICROMEDEX, Greenwood Village Colorado, USA. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com> (acessado: 05/10/10).
-
30. AHFS drug information 2009. Bethesda, MD: American Society of Health - System Pharmacists, c2009 xvi, 3824 p. ISBN 9781585282272 (broch).
-
31. Clinical Laboratory Standards Institute Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. Documento - M27- A3-2008 1. Bula de medicamento. ANVISA.
-