



# NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NA DOENÇA DE PARKINSON

A Doença de Parkinson (DP) é atualmente a segunda principal doença associada a neurodegenerescência, após a doença de Alzheimer. Com uma prevalência estimada em Portugal de 12,9 doentes por 1000 habitantes, a sua crescente incidência na população global, em acentuado envelhecimento, antevê um cada vez maior impacto social e económico para as sociedades futuras.<sup>1,2</sup> O desaparecimento progressivo de um grupo específico de neurónios, localizados nos gânglios da base denominados de substância nigra e cujo principal neurotransmissor é a dopamina, é responsável pelos sinais clínicos da DP. Estes neurónios possuem uma importante função reguladora do movimento e a sua degenerescência provoca os sinais clínicos típicos da DP: tremor em repouso, bradicinesia, rigidez nos movimentos, e perda de reflexos posturais.<sup>3</sup>

São principalmente os sintomas motores que são o alvo da terapêutica farmacológica da DP, que consiste essencialmente na reposição do efeito da dopamina.<sup>1</sup> Tal é conseguido pela redução do seu metabolismo, pela reposição de um dos precursores metabólicos da dopamina, ou ainda pela utilização de agonistas dos receptores da dopamina. Agonistas muscarínicos, como o trihexifenidilo, são também utilizados embora em menor proporção. O fármaco mais eficaz para o tratamento destes sintomas é a levodopa, um precursor da dopamina. É combinado frequentemente com inibidores da enzima dopa-descarboxilase, que impedem a sua metabolização a nível periférico.

As abordagens terapêuticas da DP desenvolvidas recentemente focam-se, na sua maioria, no controlo da doença nas suas fases mais avançadas. Na maioria destes doentes, a utilização de elevadas doses de levodopa induzem uma maior frequência dos chamados períodos *off*, que consistem numa incapacidade do doente de realizar movimentos, e das discinesias que correspondem a movimentos involuntários e anormais.<sup>4</sup> Deste modo, os fármacos safinamida e opicapona foram desenvolvidos como adjuvantes (*add-on*) de um regime terapêutico típico com levodopa/inibidor descarboxilase. Por outro lado, a necessidade de otimização dos regimes com levodopa/inibidor descarbo-

xilase nos doentes com maior alternância de períodos *on/off* levou ao desenvolvimento de um gel de levodopa/carbidopa, para administração por tubo de gastrostomia endoscópica percutânea (PEG).

## SAFINAMIDA

A safinamida é um inibidor reversível da enzima monoaminoxidase-B, também com ação antagonista sobre canais de sódio e canais de cálcio do tipo N, e moduladora da libertação do neurotransmissor glutamato.<sup>1,5</sup> A inibição desta enzima permite aumentar os níveis de dopamina na fenda sináptica e potenciar as ações dos neurónios dopaminérgicos. A eficácia clínica deste fármaco foi avaliada principalmente em dois ensaios clínicos aleatorizados, com dupla ocultação e controlados com placebo: o estudo 016, em que os doentes foram tratados com 50 mg/dia ou 100 mg/dia de safinamida,<sup>6</sup> e o estudo SETTLE, em que todos os doentes tratados iniciaram com uma dose de 50 mg/dia de safinamida, com a possibilidade de aumentar para 100 mg/dia aos 14 dias se não ocorressem efeitos adversos.<sup>7</sup> Ambos os estudos incluíam um período de observação de 4 semanas no qual a dose de levodopa era estável. Os dois ensaios revelaram bons resultados no *endpoint* primário, que consistia na variação do tempo *on* desde o início do estudo até às 24 semanas. A continuação do estudo 016 durante 18 meses (estudo 018)<sup>8</sup> para a avaliação do impacto a longo prazo nas discinesias não levou a diferenças significativas no *endpoint* primário (alterações na escala *Dyskinesia Rating Scale*), embora uma análise *post-hoc* dos resultados tenha revelado uma redução significativa no subgrupo de doentes (36% do total) com discinesia moderada a grave. Embora a safinamida tenha sido estudada em doentes com DP inicial (estudo 015), não houve benefício estatisticamente significativo, mesmo com doses mais elevadas (200 mg/dia). Um estudo de farmacocinética baseado nos doentes incluídos nos estudos 015 e 016 revelou que as concentrações plasmáticas de safinamida eram melhor explicadas por um modelo de um compartimento com cinéticas de absorção e de eliminação de 1ª ordem.<sup>9</sup>

## OPICAPONA

O desenvolvimento da opicapona insere-se na tentativa de melhorar a exposição cerebral à levodopa, pela redução do seu metabolismo a nível periférico pela enzima catecol-O-metiltransferase e consequente aumento nas suas concentrações plasmáticas.<sup>10</sup> Dois estudos clínicos aleatorizados e duplamente ocultados foram essenciais para a autorização de comercialização, como terapia adjuvante da levodopa/inibidor dopa-descarboxilase: um estudo com placebo e controlo ativo (entacapona), onde se estudaram as doses de 5, 25 ou 50 mg/dia de opicapona,<sup>11</sup> e um segundo estudo controlado com placebo onde se estudaram as doses de 25 e 50 mg/dia.<sup>12</sup> No primeiro estudo, a opicapona 50 mg/dia revelou-se mais eficaz que o placebo e tão eficaz (não inferior) quanto a entacapona na redução dos períodos *off*; as restantes doses não foram diferentes do placebo. A incidência de discinesias foi, no entanto, superior nos doentes tratados com opicapona, exceto no braço tratado com 25 mg/dia. No segundo estudo, a dose de 50 mg/dia revelou manter o benefício de redução do tempo *off* durante pelo menos um ano em regime aberto, após uma fase inicial de 15 semanas.

## OUTRAS ABORDAGENS NA DP AVANÇADA

Nos doentes com DP avançada sob tratamento com levodopa, a frequência e duração dos períodos *off* encontram-se aumentadas e estão relacionadas com a variabilidade na absorção daquele fármaco. Historicamente, a apomorfinina (um fármaco agonista dopaminérgico) tem sido utilizada como terapêutica de resgate dos períodos *off*; porém, a sua administração por via subcutânea e a curta duração do efeito terapêutico levaram à necessidade de desenvolver outras abordagens terapêuticas.<sup>14</sup> Visto que nesta situação a administração de levodopa torna-se cada vez mais frequente, com várias tomas por dia, a administração contínua da levodopa torna-se vantajosa. O desenvolvimento de formulações de levodopa para administração entérica contínua, em particular por tubo PEG permitiu atenuar a frequência dos períodos *off*. Em dois ensaios clínicos aleato-

rizados e duplamente ocultos,<sup>13,14</sup> observou-se uma redução na duração dos períodos *off* com um aumento dos períodos *on* sem discinesias. A utilização desta formulação administrada por PEG está reservada a situações graves de flutuação da resposta à levodopa, sendo nestes casos, por exemplo, também discutida como alternativa a utilização de implantes no cérebro para estimulação elétrica profunda. A exposição contínua a fármacos para a DP foi também desenvolvida para outras classes de fármacos, em especial o agonista dopaminérgico rotigotina. A sua libertação contínua através de um sistema transdérmico foi estudada quer em doentes com DP avançada, mas também em estudos de não inferioridade para o tratamento inicial da DP.<sup>15</sup>

## SINTOMAS NÃO MOTORES DA DP

### PIMAVANSERINA\*

A DP apresenta-se frequentemente com algumas alterações do foro psiquiátrico, em particular a ansiedade, a depressão, mas também psicose.<sup>1,15</sup> Estas, em particular as caracterizadas por alucinações e delírios, estão associadas não somente à própria DP, mas também à terapêutica dopaminérgica. A primeira abordagem para o tratamento destas psicose consiste na redução da dose dos fármacos dopaminérgicos, de forma a encontrar um equilíbrio no controlo dos sintomas motores e psicóticos.<sup>4</sup> Vários fármacos têm também sido utilizados na DP

para o tratamento das psicose, em particular os antipsicóticos atípicos quetiapina e clozapina. Porém, a sua eficácia é limitada e o risco de reações adversas graves, ou a potenciação dos sintomas motores da DP, restringe a sua utilização. Recentemente, foi desenvolvido um novo antipsicótico que foi estudado objetivamente na população de doentes de DP, a pimavanserina. Este novo fármaco constitui-se como um agonista inverso de recetores da serotonina do tipo 5-HT<sub>2A</sub> e sem atividade para os recetores dopaminérgicos, o que o diferencia dos fármacos antipsicóticos típicos e atípicos.<sup>16,17</sup> A pimavanserina foi estudada em ensaios clínicos duplamente ocultos e controlados com placebo, nos quais se utilizaram as doses de 20 mg e 40 mg e que revelaram melhorias nos doentes analisadas através das escalas de avaliação de sintomas positivos (alucinações e delírios).<sup>18,19</sup> Não foram evidenciadas diferenças significativas no que respeita aos sintomas motores de DP entre doentes e controlos, o que reforça a utilidade da pimavanserina na DP.

### DROXIDOPA\*

As alterações do sistema nervoso autónomo são frequentes na DP, com cerca de 50% dos doentes a referir hipotensão ortostática neurogénica.<sup>15,20</sup> Este sintoma não motor está relacionado com uma alteração do neurotransmissor norepinefrina pelos neurónios simpáticos quando ocorre uma mudança na posição do corpo.<sup>21</sup> A não reposição da perfusão cerebral num episódio de hipotensão ortostática pode levar a vertigens,

tonturas, mas também a quedas, com uma significativa morbilidade numa população de idade avançada. Alguns estudos têm recentemente avaliado o impacto da droxidopa, um pró-fármaco da norepinefrina, no tratamento da hipotensão ortostática em doentes de DP.<sup>22,23</sup> Num estudo duplamente oculto comparado com placebo, após uma fase inicial de ajuste de dose, a análise preliminar dos resultados às 8 semanas não revelou resultados positivos no controlo da hipotensão ortostática,<sup>22</sup> no entanto, no final do ensaio verificou-se uma melhoria significativa dos sintomas de hipotensão e também nos valores de pressão sanguínea sistólica nos doentes em posição vertical.<sup>24</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DP mantém-se como uma das principais patologias neurodegenerativas, sem tratamento curativo. O desenvolvimento recente de novas abordagens terapêuticas, principalmente no controlo dos sintomas motores na doença avançada, mas também em outros sintomas não motores, permite uma melhor gestão da doença. No futuro, a investigação de novos alvos terapêuticos, ou o desenvolvimento de novas terapêuticas recorrendo a células estaminais, poderão trazer novas perspetivas para os doentes de DP.

\* - Fármacos sem AIM em Portugal ou no EEE

RICARDO VIANA SOARES  
CEDOC – Centro de Estudo de Doenças Crónicas | Nova Medical School, Lisboa

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kakkar AK, Dahiya N. Management of Parkinson's disease: Current and future pharmacotherapy. *Eur J Pharmacol.* 2015; 750: 74–81.
- Martins J, Rua A, Vila Chã N. Mortalidade Hospitalar na Doença de Parkinson: Análise retrospectiva num Hospital Terciário Português. *Acta Med Port.* 2016; 29(5): 315–8.
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002; 14(2): 223–236; discussion 222.
- Coelho M, Ferreira JJ. Late-stage Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2012; 8(8): 435–42.
- Fabbri M, Rosa MM, Abreu D, Ferreira JJ. Clinical pharmacology review of safinamide for the treatment of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis Manag.* 2015; 5(6): 481–96.
- Borghain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt M, Chirilineau D, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord.* 2014; 29(2): 229–37.
- Schapiro AHV, Fox SH, Hauser RA, Jankovic J, Jost WH, Kenney C, et al. Assessment of safety and efficacy of safinamide as a levodopa adjunct in patients with Parkinson disease and motor fluctuations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2016 Dec 12.
- Borghain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt MH, Chirilineau D, et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014; 29(10): 1273–80.
- Loprete L, Leuratti C, Cattaneo C, Thapar MM, Farrell C, Sardina M. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses of safinamide in subjects with Parkinson's disease. *Pharmacol Res Perspect.* 2016; 4(5): e00251.
- Rocha J-F, Ferreira JJ, Falcão A, Santos A, Pinto R, Nunes T, et al. Effect of 3 Single-Dose regimens of opicapone on levodopa pharmacokinetics, catechol-O-methyltransferase activity and motor response in patients with Parkinson disease. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2016; 5(3): 232–40.
- Ferreira JJ, Lees A, Rocha J-F, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P, et al. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015; 15(2): 154–165.
- Lees AJ, Ferreira J, Rascol O, Poewe W, Rocha J-F, McCrory M, et al. Opicapone as Adjunct to levodopa therapy in patients with Parkinson disease and motor fluctuations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2016 Dec 27.
- Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol.* 2014; 13(2): 141–9.
- Fernandez HH, Standaert DG, Hauser RA, Lang AE, Fung VSC, Klostermann F, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: final 12-month, open-label results. *Mov Disord.* 2015; 30(4): 500–9.
- Schrag A, Sauerbier A, Chaudhuri KR. New clinical trials for nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30(11): 1490–504.
- Chendo I, Ferreira JJ. Pimavanserin for the treatment of Parkinson's disease psychosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2016; 17(15): 2115–24.
- Yasue I, Matsunaga S, Kishi T, Fujita K, Iwata N. Serotonin 2A Receptor inverse agonist as a treatment for Parkinson's disease psychosis: A systematic review and meta-analysis of serotonin 2A receptor negative modulators. *J Alzheimers Dis.* 2016; 50(3): 733–40.
- Melzer HY, Mills R, Revell S, Williams H, Johnson A, Bahr D, et al. Pimavanserin, a serotonin(2A) receptor inverse agonist, for the treatment of Parkinson's disease psychosis. *Neuropsychopharmacol.* 2010; 35(4): 881–92.
- Cummings J, Isaacson S, Mills R, Williams H, Chi-Burris K, Corbett A, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2014; 383(9916): 533–40.
- Sharabi Y, Imrich R, Holmes C, Pechnik S, Goldstein DS. Generalized and neurotransmitter-selective noradrenergic denervation in Parkinson's disease with orthostatic hypotension. *Mov Disord.* 2008; 23(12): 1725–32.
- Isaacson SH, Skettini J. Neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease: evaluation, management, and emerging role of droxidopa. *Vasc Health Risk Manag.* 2014; 10: 169–76.
- Hauser RA, Isaacson S, Lisk JP, Hewitt LA, Rowse G. Droxidopa for the short-term treatment of symptomatic neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease (NOH306B). *Mov Disord.* 2015; 30(5): 646–54.
- Hauser RA, Hewitt LA, Isaacson S. Droxidopa in patients with neurogenic orthostatic hypotension associated with Parkinson's disease (NOH306A). *J Parkinsons Dis.* 2014; 4(1): 57–65.
- Isaacson S, Shill HA, Vernino S, Ziemann A, Rowse GJ. Safety and durability of effect with long-term, open-label droxidopa treatment in patients with symptomatic neurogenic orthostatic hypotension (NOH303). *J Parkinsons Dis.* 2016; 6(4): 751–9.

# INFEÇÕES BACTERIANAS DA PELE E TECIDOS MOLES – NOVOS ANTIBIÓTICOS

As infeções da pele e tecidos moles (IPTM) abrangem um amplo espectro de apresentações clínicas, dependendo do local anatómico da infeção, e variam no seu grau de gravidade, desde infeções menos graves até infeções graves com risco de vida.<sup>1,2</sup> Assim, as IPTM representam um conjunto heterogéneo de patologias frequentemente observadas que podem apresentar características diferentes consoante a localização, situação clínica do hospedeiro e agente etiológico, estando a sua gravidade relacionada com a profundidade dos locais afetados. Dada a variabilidade de apresentações das IPTM, uma avaliação da sua incidência e prevalência é difícil. Em geral, a incidência das IPTM aumentou devido ao envelhecimento da população, ao aumento do número de doentes críticos e de doentes imunocomprometidos e ao recente aparecimento de agentes patogénicos multirresistentes.<sup>3</sup>

As IPTM são uma indicação comum para o uso de antibióticos na Europa e estão associadas a uma considerável morbidade. Os dados do Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC) apontam para que 4% de todas as infeções adquiridas nos serviços de saúde, notificadas entre 2011 e 2012, tenham sido IPTM.<sup>4</sup> Durante 2008 e 2009, houve 82.113 internamentos hospitalares por celulite em Inglaterra e no País de Gales, com um tempo médio de internamento de 7,2 dias e um custo associado de cerca de 170 milhões de euros.<sup>4</sup> A gestão das IPTM tem-se tornado um desafio crescente devido ao aumento da resistência bacteriana. Nos últimos anos constata-se um aumento da frequência e gravidade das IPTM e o aparecimento de resistência a muitos dos agentes antimicrobianos habitualmente utilizados no seu tratamento. Entre 2000 e 2004, houve um aumento de 29% nas admissões hospitalares totais relacionadas com IPTM, encontrando-se este aumento relacionado com o aparecimento de *Staphylococcus aureus* metilino resistente (SAMR) na comunidade.<sup>5,6</sup>

O tratamento de doentes hospitalizados com IPTM é assim fortemente consumidor de recursos e está associado a internamentos hospitalares prolongados, potenciais sequelas a longo prazo e a um aumento de 2 a 11 vezes da mortalidade, conduzindo a elevados custos para os Sistemas de Saúde.<sup>7,8</sup>

Na Europa, os agentes patogénicos gram-positivos mais frequentemente isolados em IPTM são o *Staphylococcus aureus* (incluindo o SAMR), seguido do *Streptococcus pyogenes* (estreptococos β-hemolíticos).<sup>1,4,6,9</sup> A prevalência de SAMR varia muito em toda a Europa, com frequências mais altas observadas nos países do Sul e do Sudeste europeu. Segundo a Rede Europeia de Vigilância

da Resistência Antimicrobiana (ERAS-Net), a prevalência de SAMR na população europeia foi de 16,8% em 2015, variando entre 0% na Islândia e 57,2% na Roménia. Já Portugal apresentou uma prevalência de SAMR, em 2015, de 46,8%, apresentando uma tendência decrescente desde 2012, altura em que a prevalência de SAMR foi de 53,2%.<sup>10</sup>

No contexto do surgimento de resistência entre os agentes patogénicos gram-positivos em todo o mundo, há uma crescente necessidade de novos agentes antibacterianos com atividade gram-positiva reforçada. Embora o *Streptococcus pyogenes* permaneça suscetível às penicilinas, o aparecimento de resistência a todos os antibióticos beta-lactâmicos, no *Staphylococcus aureus*, traduziu-se numa elevada ameaça à saúde pública. Nos últimos anos, o SAMR tornou-se também uma grande preocupação, não apenas no que diz respeito às infeções nosocomiais, mas também porque uma variante adquirida na comunidade apareceu, não relacionada com as estirpes adquiridas no hospital. Os glicopéptidos, tais como a vancomicina e a teicoplanina, são frequentemente a escolha antibiótica para o tratamento de infeções mais graves devido a estirpes resistentes à metilina. No entanto, as preocupações com os aumentos nas taxas de heterorresistência e de tolerância à vancomicina, combinadas com algumas carências farmacodinâmicas e clínicas, motivaram o desenvolvimento de novos agentes.<sup>11,12</sup>

Assim, e dada a necessidade de novos agentes, desde 2011, foram aprovados pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) cinco novos antibióticos com atividade contra SAMR: a telavancina, a ceftarolina fosamilo, a dalbavancina, a oritavancina e a tedizolida fosfato, sendo que apenas os últimos quatro antibióticos apresentam indicação aprovada no tratamento das IPTM.<sup>13</sup>

A **ceftarolina fosamilo** é um pró fármaco da ceftarolina, uma cefalosporina de quinta geração com amplo espectro antibacteriano e ativa contra bactérias gram-positivas multirresistentes, entre as quais o SAMR. A ceftarolina possui uma ação bactericida e exerce o seu efeito ao ligar-se às proteínas de ligação à penicilina da bactéria, inativando irreversivelmente a sua atividade, o que leva à morte da bactéria.<sup>6,14,15</sup> O regime terapêutico recomendado nas IPTM complicadas é de 600 mg, numa perfusão intravenosa (IV) de 60 minutos, cada 12 horas durante 5 a 14 dias.<sup>14,15</sup>

A ceftarolina tem uma semivida de eliminação de 2,7 horas, apresenta uma baixa ligação às proteínas plasmáticas (cerca de 20%) e é eliminada principalmente por via renal, o que implica

ajuste de dose em doentes com insuficiência renal. Dado não ser substrato, inibidor ou indutor das isoenzimas CYP450, apresenta um baixo potencial para interações medicamentosas.<sup>15</sup>

As reações adversas mais frequentes que ocorreram em ≥ 3% dos doentes tratados com ceftarolina fosamilo foram diarreia, cefaleia, náuseas e prurido de gravidade ligeira a moderada. São possíveis reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais, pelo que doentes que têm histórico de hipersensibilidade às cefalosporinas, penicilinas ou outros antibacterianos beta-lactâmicos podem também ser hipersensíveis à ceftarolina fosamilo.<sup>14,15</sup>

A eficácia da ceftarolina fosamilo foi avaliada em dois ensaios clínicos de fase III, multicêntricos, em dupla ocultação e aleatorizados, em adultos com IPTM complicadas, versus vancomicina + aztreonam (CANVAS 1 e 2), tendo sido demonstrada a sua não inferioridade versus vancomicina + aztreonam nesta indicação, uma vez que as taxas de cura clínica foram semelhantes para ambos os grupos de estudo (91,6 vs. 92,7%), respetivamente.<sup>6,14-17</sup>

A **dalbavancina** é um lipoglicopéptido semisintético, com ação bactericida e que envolve a interrupção da síntese da parede celular pela ligação ao terminal D-alanil-D-alanina, impedindo a transpeptidação e a transglicosilação, resultando na morte das células bacterianas.<sup>6,14,18</sup> O espectro de atividade da dalbavancina está limitado a organismos gram-positivos aeróbios e anaeróbios, sendo ativo contra SAMR.<sup>6,18</sup>

A posologia recomendada para a dalbavancina em doentes adultos com IPTM é de 1500 mg administrados sob a forma de uma perfusão IV única de 1500 mg ou de 1000 mg, seguidos de 500 mg uma semana depois.<sup>14,18</sup>

A dalbavancina exibe uma elevada ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 93%) e tem uma semivida longa de cerca de 2 semanas. A eliminação ocorre por via renal e não renal, com uma média de 33% e 12% da dose administrada excretada pelos rins como dalbavancina inalterada e metabolito hidroxílico, respetivamente. Dado não ser substrato, inibidor ou indutor das isoenzimas CYP450, tem um baixo potencial para interações medicamentosas.<sup>6,14,18</sup>

As reações adversas mais frequentes que ocorreram em ≥ 1% dos doentes tratados com dalbavancina compreenderam náuseas, diarreia e cefaleias, e foram em geral de gravidade leve ou moderada. Foram notificadas reações de hipersensibilidade graves à dalbavancina pelo que é necessária precaução em doentes com alergia a outros glicopeptídeos, tais como a vancomicina.<sup>14,18</sup>

A eficácia da dalbavancina nas IPTM foi avaliada em dois ensaios clínicos de fase III, multicêntricos, aleatorizados e em dupla ocultação (DISCOVER-1 e 2), de não inferioridade face a terapêutica com vancomicina e linezolida. O sucesso clínico ocorreu em 90,6% dos doentes tratados com dalbavancina e em 93,8% dos doentes tratados com vancomicina e linezolida, tendo sido demonstrada a não inferioridade da dalbavancina face ao comparador.<sup>6,14,18,19</sup>

A **oritavancina** é um derivado lipoglicopéptido da vancomicina que tem atividade bactericida contra microrganismos gram-positivos resistentes à vancomicina. A oritavancina inibe a transglicosilação e a transpeptidação da biossíntese da parede celular e perturba a integridade da membrana bacteriana através de interações diméricas, causando a morte rápida da bactéria.<sup>6,18,20</sup>

O regime terapêutico para as IPTM é de 1200 mg de oritavancina administrados numa dose única, por perfusão IV durante 3 horas.<sup>18,20</sup> A oritavancina tem uma semivida longa de cerca de 10 dias e uma percentagem de ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 85%. É excretada inalterada na urina e nas fezes, pelo que não há necessidade de ajuste

de dose para a idade, insuficiência renal ou insuficiência hepática ligeira a moderada.<sup>6,18,20</sup> As reações adversas notificadas com mais frequência ( $\geq 5\%$ ) foram: náuseas, reações de hipersensibilidade, reações no local de perfusão e cefaleias. Foram notificadas reações graves de hipersensibilidade com oritavancina, pelo que é necessária cautela na administração de oritavancina a doentes com alergia a outros glicopéptidos.<sup>18,20</sup>

Avaliou-se a eficácia da oritavancina nas IPTM em dois ensaios clínicos de fase III, multicêntricos, aleatorizados e em dupla ocultação, de não inferioridade face a vancomicina. A oritavancina cumpriu a definição predeterminada de não-inferioridade face à vancomicina em ambos os ensaios, sendo que as taxas de resposta clínica inicial foram semelhantes entre a oritavancina e a vancomicina em ambos os ensaios (SOLO I, 82,3% *versus* 78,9% e SOLO II, 80,1% *versus* 82,9%, respetivamente).<sup>6,18,20-22</sup>

A **tedizolida fosfato** é um pró-fármaco da classe das oxazolidinonas com atividade bacteriostática contra bactérias gram-positivas, incluindo SAMR. Adicionalmente, a tedizolida exibe atividade contra o *Staphylococcus aureus* resistente à linezolida que apresenta a mutação do gene *efr*

de multirresistência. A atividade antibacteriana da tedizolida é mediada pela ligação à subunidade 50S do ribossoma bacteriano, resultando em inibição da síntese das proteínas.<sup>6,18,23</sup>

A posologia da tedizolida nas IPTM é de 200 mg (IV ou oral) cada 24 horas, durante 6 dias.<sup>18</sup> A tedizolida fosfato exibe uma biodisponibilidade oral superior a 90% e uma ligação às proteínas plasmáticas elevada (70% a 90%). É metabolizada no fígado, sendo excretada nas fezes (82%) e na urina (12%). Não carece de ajustes de dose em caso de insuficiência renal ou hepática.<sup>6,18</sup>

As reações adversas notificadas mais frequentemente que ocorreram em doentes que fizeram tedizolida fosfato consistiram em: náuseas, cefaleias, diarreia e vômitos, e foram, em geral, de gravidade leve a moderada.<sup>6,18</sup>

A eficácia da tedizolida fosfato foi avaliada nas IPTM em dois ensaios de fase III, multicêntricos, aleatorizados e em dupla ocultação, de não inferioridade face a linezolida (ESTABLISH 1 e 2), tendo sido demonstrada a não inferioridade da tedizolida em relação ao comparador. Na análise combinada dos dois ensaios observou-se uma resposta clínica inicial semelhante entre a tedizolida *versus* a linezolida (81,6 e 79,4% respetivamente).<sup>18</sup>

TABELA 1- NOVOS ANTIBIÓTICOS COM ATIVIDADE CONTRA SAMR E INDICAÇÃO NO TRATAMENTO DAS IPTM.<sup>11,12,15,20</sup>

Marca	Fármaco	Forma farmacêutica	Dosagem	Via de administração	Posologia	Duração tratamento	Necessidade de ajuste à função renal
Zinforo	Ceftarolina fosamilo	Pó para concentrado para solução para perfusão	600 mg	Intravenosa	600 mg 12/12h	5-14 dias	Sim
Xydalba	Dalbavancina	Pó para concentrado para solução para perfusão	500 mg	Intravenosa	1500 mg toma única ou 1000 mg no 1o dia e 500 mg 1 semana depois	1-7 dias	Não
Orbactiv	Oritavancina	Pó para concentrado para solução para perfusão	400 mg	Intravenosa	1200 mg toma única	1 dia	Não
Sivextro	Tedizolida	Comprimido revestido por película	200 mg	Oral	200 mg 24/24h	6 dias	Não
Sivextro	Tedizolida	Pó para concentrado para solução para perfusão	200 mg	Intravenosa	200 mg 24/24h	6 dias	Não

Estes novos agentes antibacterianos permitem assim aumentar o arsenal terapêutico disponível para infeções a patogénios gram-positivos num momento em que a prevalência da infeção por SAMR e a resistência aos fármacos atuais é um problema de saúde pública a nível mundial, proporcionando novas abordagens e benefícios terapêuticos dada a sua potência e características farmacocinéticas/farmacodinâmicas (Tabela 1).

Assim, a dalbavancina e a oritavancina permitem uma abordagem em casos em que o internamento não é uma opção, podendo ser efetuadas em contexto de hospital de dia, e a tedizolida, além de diminuir a duração do tratamento, permite uma opção oral quando a via IV não está disponível.<sup>6,18</sup> No entanto, é de salientar que até à data nenhum destes novos agentes demonstrou ser superior à vancomicina no tratamento de

IPTM causadas por SAMR, pelo que apenas deverão ser considerados nos casos em que a vancomicina não é a melhor opção ou em que se verificou falência terapêutica da vancomicina.<sup>2,16,17,19,21,22</sup>

JOÃO RIJO  
Farmacêutico Hospitalar, Hospital de Egas Moniz,  
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dryden MS. Complicated skin and soft tissue infection. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65 Suppl 3 : iii35-44.
2. 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; 59(2) : e10-52.
3. Esposito S, Bassetti M, Bonnet E, Bouza E, Chan M, De Simone G, *et al.* Hot topics in the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2016; 48(1): 19-26.
4. Nathwani D, Dryden M, Garau J. Early clinical assessment of response to treatment of skin and soft-tissue infections: how can it help clinicians? Perspectives from Europe. *Int J Antimicrob Agents.* 2016; 48(2): 127-36.
5. Edelsberg J, Taneja C, Zervos M, Haque N, Moore C, Reyes K, *et al.* Trends in US hospital admissions for skin and soft tissue infections. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15(9): 1516-8.
6. Tran MC, Naumovski S, Goldstein EJ. The times they are a-changin': new antibacterials for skin and skin structure infections. *Am J Clin Dermatol.* 2015; 16(3): 137-46.
7. Ostermann H, Blasi F, Medina J, Pascual E, McBride K, Garau J, *et al.* Resource use in patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections in Europe and analysis of vulnerable groups: the REACH study. *J Med Econ.* 2014; 17(10): 719-29.
8. Cardona AF, Wilson SE. Skin and soft-tissue infections: a critical review and the role of telavancin in their treatment. *Clin Infect Dis.* 2015; 61 Suppl 2: S69-78.
9. Garau J, Ostermann H, Medina J, Avila M, McBride K, Blasi F, *et al.* Current management of patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections across Europe (2010-2011): assessment of clinical practice patterns and real-life effectiveness of antibiotics from the REACH study. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19(9): E377-85.
10. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network [EARS-Net] [Internet]. ECDC. 2017 [acedido em 15/01/2017]. Disponível em: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>.
11. Xydalba - European Public Assessment Report [Internet]. EMA. [acedido em 15/01/2017]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002840/WC500183871.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002840/WC500183871.pdf).
12. Sivextro - European Public Assessment Report [Internet]. EMA. [acedido em 15/01/2017]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002846/WC500184803.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002846/WC500184803.pdf).
13. Infomed - Base de dados de medicamentos [Internet]. Infarmed. [acedido em 15/01/2017]. Disponível em: <http://app7.infarmed.pt/infomed/inicio.php>.
14. Frampton JE. Ceftaroline fosamil: a review of its use in the treatment of complicated skin and soft tissue infections and community-acquired pneumonia. *Drugs.* 2013; 73(10): 1067-94.
15. Zinforo - European Public Assessment Report [Internet]. EMA. [acedido em 15/01/2017]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002252/WC500132587.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002252/WC500132587.pdf).
16. Corey GR, Wilcox MH, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T, *et al.* CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65 Suppl 4: iv41-51.
17. Wilcox MH, Corey GR, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T, *et al.* CANVAS 2: the second Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65 Suppl 4: iv53-iv65.
18. Crotty MP, Krekel T, Burnham CA, Ritchie DJ. New Gram-Positive Agents: the Next Generation of Oxazolidinones and Lipoglycopeptides. *J Clin Microbiol.* 2016; 54(9): 2225-32.
19. Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med.* 2014; 370(23): 2169-79.
20. Orbactiv - European Public Assessment Report [Internet]. EMA. [acedido em 15/01/2017]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003785/WC500186347.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003785/WC500186347.pdf).
21. Corey GR, Kabler H, Mehra P, Gupta S, Overcash JS, Porwal A, *et al.* Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. *N Engl J Med.* 2014; 370(23): 2180-90.
22. Corey GR, Good S, Jiang H, Moeck G, Wikler M, Green S, *et al.* Single-dose oritavancin versus 7-10 days of vancomycin in the treatment of gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections: the SOLO II noninferiority study. *Clin Infect Dis.* 2015; 60(2): 254-62.
23. Schaadt R, Sweeney D, Shinabarger D, Zurenko G. *In vitro* activity of TR-700, the active ingredient of the antibacterial prodrug TR-701, a novel oxazolidinone antibacterial agent. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(8): 3236-9.

## FICHA TÉCNICA

Publicação trimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos. Diretora: Ana Paula Martins. Conselho Editorial: Aurora Simón (editora); Francisco Bâtel Marques; Joana Amaral; J.A. Aranda da Silva; Manuel Morgado; M.ª Eugénia Araújo Pereira e Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respetivos autores.

Morada: Rua da Sociedade Farmacêutica n.º 18 – 1169-075 Lisboa – WWW.ORDEMARMACEUTICOS.PT