

FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DA DAPTOMICINA E COMPARAÇÕES COM OUTROS ANTIMICROBIANOS NA PRÁTICA CLÍNICA

Apoio:



FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DA DAPTOMICINA E COMPARAÇÕES COM OUTROS ANTIMICROBIANOS NA PRÁTICA CLÍNICA



Dr. James Albiero

CRF 9-4855

Doutor (PhD) em Farmacocinética/
Farmacodinâmica de Antimicrobianos



Acesse o vídeo do
Dr. James Albiero. Use a câmera do
smartphone ou tablet.

A resistência bacteriana tornou-se um dos maiores problemas de saúde em todo o mundo, limitando as opções de tratamento.^{1,2} Patógenos resistentes à oxacilina, como o *Staphylococcus aureus* (MRSA), o grupo dos estafilococos coagulase-negativos e as espécies de *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE), destacam-se nesse problema entre as bactérias Gram-positivas, principalmente nas unidades de terapia intensiva.³

Entre esses, o MRSA recebe maior atenção por causar vários tipos de infecções graves de pele e tecidos moles, bacteremia, endocardite, pneumonia e osteomielite, entre outras, e pode evoluir para sepse e choque séptico, com altas taxas de morbimortalidade. A escolha adequada do regime antimicrobiano de forma assertiva é fator determinante para desfecho favorável nessas infecções.^{4,5}

1. Hassoun A et al.
2017
pg. 1

2. D'Avolio A et al.
2016
pg. 1

3. Vazquez-Guillamet C et al.
2014
pg. 1

4. Van Hal SJ et al.
2012
pgs. 1,2,6,7,8,13,16

5. ANVISA
2017
pgs. 22, 24,47

O propósito desta breve revisão é abordar as vantagens e as limitações dos antimicrobianos disponíveis para combater essas infecções em pacientes críticos, incluindo-se os conceitos de farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD).

CONCEITOS DE PK/PD

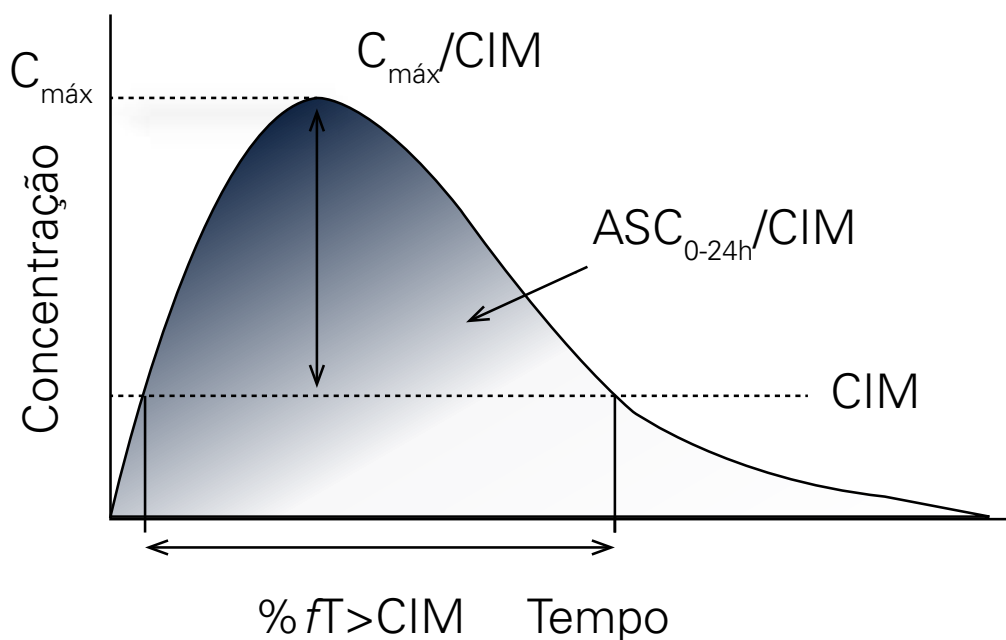
A maior efetividade dos regimes antimicrobianos quando selecionados segundo o uso de PK/PD fez esse conceito ser recomendado pelas principais diretrizes de *stewardship* de antimicrobianos e comitês de *breakpoints* de sensibilidade.⁵⁻⁸ Avaliar regimes nesse princípio significa reunir em uma análise parâmetros do fármaco (como volume

de distribuição, *clearance* e percentual de ligação proteica), do paciente (como alterações fisiopatológicas que impactam os parâmetros farmacocinéticos) e do patógeno (como concentração inibitória mínima e efeito do inóculo), predizendo-se qual deles fornece maior exposição e eficácia superior de tratamento.⁹ Nesse contexto, os antimicrobianos respondem melhor por um dos três índices farmacodinâmicos: razão da concentração máxima do antimicrobiano pela concentração inibitória mínima ($C_{\text{máx}}/\text{CIM}$); razão da área sob a curva de 24 horas pela CIM ($\text{ASC}_{0-24\text{h}}/\text{CIM}$); e porcentagem de tempo entre as doses em que a concentração livre do antimicrobiano permanece sobre a CIM ($\%fT>\text{CIM}$).⁹ (Figura 1)

9. Asin-Prieto E et al. 2015 pgs. 2,3

9. Asin-Prieto E et al. 2015 pgs. 2,3,4

FIGURA 1. GRÁFICO DE CONCENTRAÇÃO VERSUS TEMPO, DEMONSTRATIVO DOS TRÊS ÍNDICES DE PK/PD: $C_{\text{MÁX}}/\text{CIM}$; $\text{ASC}_{0-24\text{H}}/\text{CIM}$; $\%fT>\text{CIM}$



Adaptada de: Asin-Prieto E, et al. J Infect Chemother. 2015;21(5):319-29.⁹

9. Asin-Prieto E et al. 2015 pg. 3

Antimicrobianos disponíveis utilizados para combater infecções complicadas causadas por patógenos Gram-positivos multirresistentes (MDR).

1. Daptomicina

A daptomicina é um lipopeptídeo cíclico de ação bactericida rápida que atua na membrana celular dos patógenos Gram-positivos causando despolarização com perda de potássio e consequente morte celular.¹⁰ Além disso, inibe a síntese de proteínas, DNA, RNA e o ácido lipoteicoico, em todas as fases da evolução celular inclusive a estacionária, sendo particularmente útil no combate a infecções profundas e indolentes, como endocardite e osteomielite, em que a bactéria está protegida dentro do biofilme.¹⁰

Em PK/PD, esse antimicrobiano apresenta farmacocinética linear com ação dependente da concentração e responde pelo índice farmacodinâmico ASC_{0-24h}/CIM , que deve atingir valor ≥ 666 no paciente.¹¹

INDICAÇÕES E POSOLOGIAS

A daptomicina está aprovada para o tratamento de infecções complicadas de pele e tecidos moles causadas por patógenos gram positivos incluindo isolados MRSA, em regime de dose única diária de 4 mg/kg, e para o tratamento de infecções de corrente sanguínea e endocardite no regime de dose única diária de 6 mg/kg.^{10,12} A daptomicina não está indicada para o tratamento de pneumonias porque o surfactante pulmonar limita sua ação.¹⁰

Características como dose única diária, administração por via intravenosa em pequeno volume (10 mL) em apenas 2 minutos, presença de efeito pós-antibiótico pronunciado de 6,8 horas, ação bactericida potente e resposta clínica rápida, destacam o uso da daptomicina no tratamento das infecções em pacientes críticos de unidades de terapia intensiva e serviços de *home care*.^{2,12-14}

Como a daptomicina é excretada principalmente por via renal, os pacientes com *clearance* de creatinina (CICr) <30 mL/min, incluindo aqueles em hemodiálise, devem receber a dose recomendada a cada 48 horas.¹²

Quanto à segurança, alguns aspectos devem ser considerados. As miopatias com dor e fraqueza muscular estão associadas ao uso de daptomicina com incidência em $<5\%$ dos pacientes, causadas normalmente por elevadas concentrações de vale ($\geq 24,3$ mg/L), que são revertidas após a suspensão e podem ser monitoradas pela mensuração de creatina fosfoquinase (CPK).² Como esse antimicrobiano é altamente ligado às proteínas séricas (90%) e excretado por via renal, os pacientes com insuficiência renal acompanhada de hipoproteinemia e uso prolongado de daptomicina estão mais expostos a miopatias.^{2,10} Dessa forma, principalmente nesses pacientes, o uso de daptomicina deve ser acompanhado da dosagem de CPK basal, repetida periodicamente a cada 3 a 7 dias, dependendo da quantidade de fatores de risco de miopatias.²

2. Vancomicina

A vancomicina é um glicopeptídeo de ação bactericida lenta contra as bactérias Gram-positivas *Staphylococcus* spp, e bacteriostática contra *Enterococcus* spp que atua inibindo a produção de peptidoglicanos e biossíntese de uma parede celular inviolável e consequente morte do patógeno.¹⁵

A vancomicina é indicada contra espécies de *Staphylococcus* (coagulase-positivas e coagulase-negativas) resistentes à oxacilina nas infecções de pele e tecidos moles, bacteremia, endocardite, pneumonia, osteomielite, meningite, na posologia de 25-30 mg/kg (dose de ataque) e de 15-20 mg/kg a cada 6-12 horas, considerando peso total e desde que acompanhada de monitoramento sérico.^{15,16} Nos conceitos de PK/PD, a vancomicina exibe ação independente de concentração e responde pelo índice farmacodinâmico $ASC_{0-24h}/CIM \geq 400$ contra *S. aureus*, mantendo concentrações de vale de 10-20 mg/L.¹⁶

12. Cubicin Bula
2017
pg. 5

2. D'Avolio A et al.
2016
pg. 9

2. D'Avolio A et al.
2016
pgs. 3,4,9,11

10. Gonzalez-Ruiz
et al.
2016
pgs. 2,3

2. D'Avolio A et al.
2016
pgs. 9,11

15. Nailor MD et al.
2011
pgs. 1,2

15. Nailor MD et al.
2011
pgs. 2,6

16. Rybak MJ et al.
2009
pgs. 2,3

16. Rybak MJ et al.
2009
pg. 3

Devido a sua pobre penetração em vários sítios de infecção, recomenda-se manter vales mais elevados (15-20 mg/L) nas infecções mais graves e em tecidos profundos, como no caso de endocardite, bacteremia, pneumonia, osteomielite e meningite.¹⁶ Entretanto, as concentrações de vale mais elevadas, mesmo dentro da faixa recomendada, causam maior nefrotoxicidade.¹⁷ **(Figura 2)**

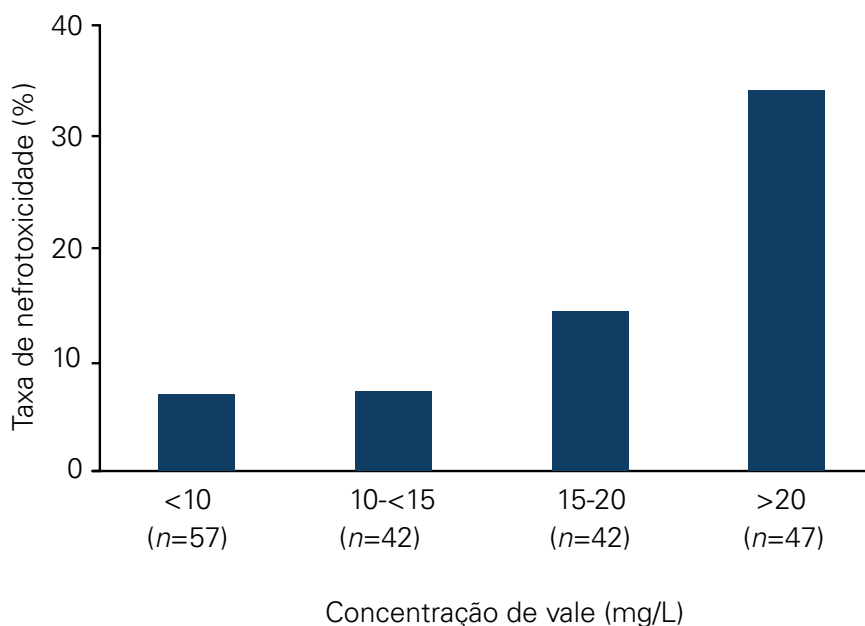
Suas características farmacocinéticas com volume de distribuição (VD) muito variável e excreção primariamente renal (80-90%), dificultam muito a previsibilidade de concentrações adequadas sem monitoramento sérico, principalmente em pacientes com boa função renal.¹⁵ Embora os comitês CLSI⁷ e EUCAST⁶ estabeleçam valor de *breakpoint* sensível para a vancomicina (CIM ≤ 2 mg/L), a maioria dos pacientes com infecção por MRSA com CIM >1

mg/L dificilmente alcança valores de $ASC_{0-24h}/CIM \geq 400$, mesmo recebendo posologias diárias elevadas, o que pode apenas aumentar a incidência de nefrotoxicidade.¹⁵⁻¹⁷

Quanto à segurança no uso, deve-se monitorar a função renal diariamente e realizar administração lenta (mínimo em 1 hora), a fim de reduzir o risco de síndrome do homem vermelho.¹⁵

Apesar das várias limitações e da atenção exigida, o que torna seu uso complexo, fatores como baixo custo direto e reduzida capacidade de selecionar resistência, ainda fazem da vancomicina o agente mais utilizado para tratar infecções por Gram-positivos resistentes à oxacilina. Entretanto, os profissionais clínicos devem atentar e respeitar seus limites e suas exigências práticas.

FIGURA 2. RELAÇÃO DA TAXA DE NEFROTOXICIDADE E CONCENTRAÇÕES DE VALE DA VANCOMICINA



Adaptada de: Cano EL, et al; Improving Medicine through Pathway Assessment of Critical Therapy of Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) Study Group. Clin Ther. 2012 Jan;34(1):149-57.¹⁷

3. Teicoplanina

A teicoplanina também é um glicopeptídeo, e como tal apresenta o mesmo mecanismo de ação da vancomicina, entretanto, oferece maior segurança com menores taxas de nefrotoxicidade e de síndrome do homem vermelho, além de apresentar vantagens como dose única diária e administração intravenosa em *bolus* e intramuscular.¹⁸

INDICAÇÕES E POSOLOGIAS

A teicoplanina foi aprovada para tratar as mesmas infecções liberadas para a vancomicina (exceto meningites), com posologias de 6-12 mg/kg por dia a cada 12 horas nas primeiras 36 a 96 horas, e posteriormente em dose única diária.^{19,20}

Dosagens de concentração de vale da teicoplanina também são recomendadas no caso de pacientes com graves infecções, devendo ser mantidas entre 10 e 20 mg/L e, igual ocorre com a vancomicina, infecções causadas por *S. aureus* e com CIM $\geq 1,5$ mg/L correm maior risco de falha terapêutica quando tratadas com teicoplanina.^{19,20}

4. Linezolida

A linezolida é uma oxazolidinona de ação bacteriostática que atua nas subunidades 30S e 50S ribossomais bloqueando a síntese de proteínas vitais para a maioria das bactérias Gram-positivas, inclusive MRSA.²¹ Dentro dos conceitos de PK/PD, a linezolida responde pelo índice farmacodinâmico ASC_{0-24h}/CIM , e seu regime posológico deve atingir valor ≥ 80 no paciente.^{22,23}

A linezolida apresenta farmacocinética bastante favorável que possibilita formulações oral e intravenosa, ampla distribuição atingindo concentrações efetivas nos tecidos muscular, adiposo e pulmonar, metabolização hepática e excreções renal e não renal,²³ dispensa ajustes posológicos na disfunção renal, e não causa nefrotoxicidade.²³

INDICAÇÕES E POSOLOGIAS

A linezolida foi aprovada para uso em adultos na posologia de 600 mg a cada 12 horas, para tratar infecções de pele e tecidos moles, pneumonia hospitalar e comunitária complicada e bacteremia de origem pulmonar causada por espécies de *Staphylococcus* (coagulase-positiva ou coagulase-negativa) resistentes à oxacilina.²⁴ Entretanto, não foi liberada para tratar endocardites nem bacteremias de origem diferente da pulmonar.²⁵ Embora o CLSI⁷ e o EUCAST⁶ definam *breakpoint* sensível (CIM ≤ 4 mg/L) para o regime aprovado de linezolida, existem estudos de PK/PD que sugerem a necessidade de posologias maiores contra patógenos de CIM >1 mg/L.^{23,25} Quanto à segurança, o principal risco no uso de linezolida está relacionado à trombocitopenia, que pode ocorrer em até 2,2% dos pacientes após duas semanas de uso e atingir valores de até 10% em cursos mais prolongados.¹⁵

5. Tigeciclina

A tigeciclina é uma gliciliciclina pertencente à classe das tetraciclinas, de ação bacteriostática de amplo espectro por ligação na subunidade 30S ribossomal, o que impede a síntese de proteínas vitais, inclusive em patógenos MDR como MRSA.²⁵ Dentro dos conceitos de PK/PD, a tigeciclina responde pelo índice farmacodinâmico ASC_{0-24h}/CIM , e seu regime posológico deve atingir valor $\geq 17,9$ no paciente.²⁶

INDICAÇÕES E POSOLOGIA

A tigeciclina está aprovada para tratar infecções complicadas de pele e tecidos moles e abdominais causadas por patógenos Gram-negativos e Gram-positivos, como MRSA, além de pneumonia comunitária, e deve ser administrada por infusão intravenosa em 100 mL (30-60 minutos) nas posologias de 100 mg (dose inicial) e de 50 mg a cada 12 horas.²⁷ Entretanto, não está aprovada para tratar infecções de corrente sanguínea e endocardites.²⁷

18. Svetitsky S et al.
2009
pg. 1

19. Chang HJ et al.
2012
pg. 2

20. Targocid Bula
2016
pgs. 2,5

19. Chang HJ et al.
2012
pg. 2

20. Targocid Bula
2016
pgs. 4,5

21. Hashemian SM
et al.
2018
pg. 2

22. Dong H et al.
2014
pg. 1

23. Cojutti P et al.
2015
pgs. 2,3,6

23. Cojutti P et al.
2015
pgs. 1,2

23. Cojutti P et al.
2015
pg. 2

24. Bula Zyvox
2019

25. Holubar M et al.
2016 pg. 9

6. EUCAST
2019
pg. 29

7. CLSI
2019
pg. 82

23. Cojutti P et al.
2015
pg. 1

25. Holubar M et al.
2016
pg. 2

15. Nailor MD et al.
2011
pg. 10

25. Holubar M et al.
2016
pg. 9

26. Ambrose PG et al.
2009
pgs. 2,3

27. Tygacil Bula
2019
pgs. 3,4

6. Ceftarolina

A ceftarolina é uma cefalosporina classificada de quinta geração com ação bactericida de amplo espectro, ligando-se às proteínas ligadoras de penicilina (PBPs), o que impede a biossíntese da parede celular e causa morte bacteriana.^{25,28} Sua alta afinidade especialmente na PBP 2a, possibilita a ação contra Gram-positivos resistentes, como MRSA e *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina. Como outras cefalosporinas, a ceftarolina apresenta farmacodinâmica %fT>CIM e deve atingir valor ≥60% no paciente.^{25,29} Embora a ceftarolina seja ativa contra isolados de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* sensíveis a ceftazidima e *Haemophilus influenzae* produtores e não produtores de betalactamases, não é ativa contra *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL e AmpC.²⁸

INDICAÇÕES E POSOLOGIA

A ceftarolina foi aprovada para tratar infecções complicadas de pele e tecidos moles e pneumonia comunitária (PAC) na posologia de 600 mg a cada 12 horas.^{25,30} Embora seja indicada também contra bacteremia associada à PAC, existe discussão sobre a necessidade de posologias maiores (600 mg q8h) nessa indicação. A ceftarolina não é indicada como tratamento de primeira linha de infecções de corrente sanguínea ou endocardite.^{25,29} Além disso, seu elevado custo de tratamento se torna um fator limitador importante.^{25,29}

CONCLUSÃO

OS BENEFÍCIOS DIFERENCIADOS DA DAPTOMICINA, COMO ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA DIRETA E RÁPIDA EM PEQUENO VOLUME, DOSE ÚNICA DIÁRIA, FARMACOCINÉTICA PREVISÍVEL E FAVORÁVEL, MECANISMO DE AÇÃO DISTINTO, AÇÃO BACTERICIDA POTENTE E RÁPIDA, ALÉM DE BAIXA TAXA DE REAÇÕES ADVERSAS, FAZEM ESSE ANTIMICROBIANO DESTACAR-SE DOS DEMAIS AGENTES COM MESMA INDICAÇÃO, FORNECENDO UM TRATAMENTO EFETIVO E PRÁTICO AOS PACIENTES CRÍTICOS DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA, ASSIM COMO AOS ASSISTIDOS EM HOME CARE OU CENTRAL INFUSIONAL HOSPITALAR, COM MENOR CUSTO DE INTERNAÇÃO.

Referências: 1. Hassoun A, Linden PK, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations – a review of recent developments in MRSA management and treatment. *Crit Care*. 2017;21(21):1-10. 2. D'Avolio A, Pensi D, Balestro L, Pacini G, Perri GD, De Rosa FG. Daptomycin pharmacokinetics and pharmacodynamics in septic and critically ill patients. *Drugs*. 2016;76(12):1161-74. 3. Vazquez-Guillamet C, Kofler MH. Treatment of gram-positive infections in critically ill patients. *BMC Infect Dis*. 2014;14(92):1-8. 4. Van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25:362-86. 5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Diretriz nacional para elaboração de programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos em serviços de saúde. 2017 [acesso em 12 ago 2019]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Diretriz+Nacional+para+Elaborar%C3%A7%C3%A3o+de+Programa+de+Gerenciamento+do+Uso+de+Antimicrobianos+em+Servi%C3%A7os+de+Sa%C3%BAde/667979c2-7edc-411b-a7e0-49a6448880d4>. 6. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, valid from 2019-01-01 [acesso em 13 jul 2019]. Disponível em: http://www.eucast.org/Readme/smi/media/Pdfs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_9.0/Breakpoint_tables.pdf. 7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 29th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019. 8. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (BrCAST). Tabela pontos de corte clínicos BrCAST 06-02-2019 [acesso em 13 jul 2019]. Disponível em: <http://brcast.org.br/documents/>. 9. Asin-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother*. 2015;21(5):319-29. 10. González-Ruiz A, Seaton RA, Hamed K. Daptomycin: an evidence-based review of its role in the treatment of Gram-positive infections. *Infect Drug Resist*. 2016;9:47-58. 11. Canut A, Isla A, Betriu C, Gascón AR. Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of daptomycin, tigecycline, and linezolid versus vancomycin for the treatment of MRSA infections in four western European countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(9):2227-35. 12. Cubison [bula]. Novartis BioCiências S.A. São Paulo, 2017. 13. Kauf TL, McKinnon P, Corey GR, Baddola J, Riska PF, Sims M, et al. An open-label, pragmatic, randomized controlled trial to evaluate the comparative effectiveness of daptomycin versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skin structure infection. *BMC Infect Dis*. 2016;16(503):1-9. 14. Browne C, Mustek N, Chapman R, Marsh K, Gould M, Seaton RA, et al. Comparative healthcare-associated costs of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia-infective endocarditis treated with either daptomycin or vancomycin. *Int J Antimicrob Chemother*. 2016;47(5):357-61. 15. Nalor MD, Sobel JD. Antibiotics for gram-positive bacterial infection: vancomycin, telaprevir, quinupristin/dalfopristin, oxazolidinones, daptomycin, telavancin, and ceftaroline. *Med Clin North Am*. 2011;95(4):723-42, vii. 16. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschaefer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, Dalovio J, Levine DP. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis*. 2009;49(3):325-7. 17. Cano EL, Haque NZ, Welch VL, Cely CM, Peyrani P, Scarpella EG, et al. Improving Medicine through Pathway Assessment of Critical Therapy of Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) Study Group. Incidence of nephrotoxicity and association with vancomycin use in intensive care unit patients with pneumonia: retrospective analysis of the IMPACT-HAP database. *Clin Ther*. 2012;34(1):149-57. 18. Svetitsky S, Labovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus telaprevir: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(10):4068-4079. 19. Chang HJ, Hsu PC, Yang CQ, Su LK, Kuo JH, Chia JH, et al. Influence of telaprevir MICs on treatment outcomes among patients with telaprevir-treated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a hospital-based retrospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(3):736-41. 20. Targoid [bula]. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. São Paulo, 2016. 21. Hashemian SM, Farhadi T, Ganjparvar M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:1759-1767. 22. Dong H, Xie J, Chen L, Wang T, Sun J, Zhao Y, et al. Developments in the pharmacokinetic/pharmacodynamic index of linezolid: a step toward dose optimization using Monte Carlo simulation in critically ill patients. *Int J Infect Dis*. 2014;22:35-40. 23. Cojutti P, Maximo N, Orihutti G, Isla M, Pea F. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of linezolid in hospitalized paediatric patients: a step toward dose optimization by means of therapeutic drug monitoring and Monte Carlo simulation. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(1):198-206. 24. Zyvox [bula]. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. São Paulo, 2019. 25. Holubar M, Meng L, Deresinski S. Bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. New therapeutic approaches. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(2):491-507. 26. Ambrose PG, Messinger AK, Passarel JA, Van Wierst SA, Cimicone BG, Bhavnani SM, et al. Application of patient population-derived pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships to tigecycline breakpoint determination for staphylococci and streptococci. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;63(2):155-9. 27. Tygacil [bula]. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. São Paulo, 2019. 28. Mpenge MA, MacGowan AP. Ceftaroline in the management of complicated skin and soft tissue infections and community acquired pneumonia. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;7(1):565-79. 29. White BP, Barber KE, Stover KR. Ceftaroline for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74(4):201-208. 30. Zinforo [bula]. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. São Paulo, 2017.

Este conteúdo é oferecido pela MSD como um serviço à comunidade médica. Os pontos de vista aqui expressos refletem a experiência e as opiniões dos autores. As informações relacionadas a produto(s) podem ser divergentes das existentes na bula. Antes de prescrever qualquer medicamento eventualmente citado, recomendamos a leitura da bula completa emitida pelo fabricante.

Material elaborado e produzido pela Europa Press Comunicação Brasil Ltda.

© EUROPA PRESS
Produção editorial: Europa Press
Tiragem: 0.000 exemplares
12043_MSD_BRA_v8_CLE



Jornalista responsável: Pedro S. Erramoupe

COPYRIGHT 2019
Desenho: Europa Press
Empresa responsável:
Europa Press Comunicação

BR-CUB-00015 PRODUZIDO EM NOVEMBRO/2019 VÁLIDO POR 2 ANOS