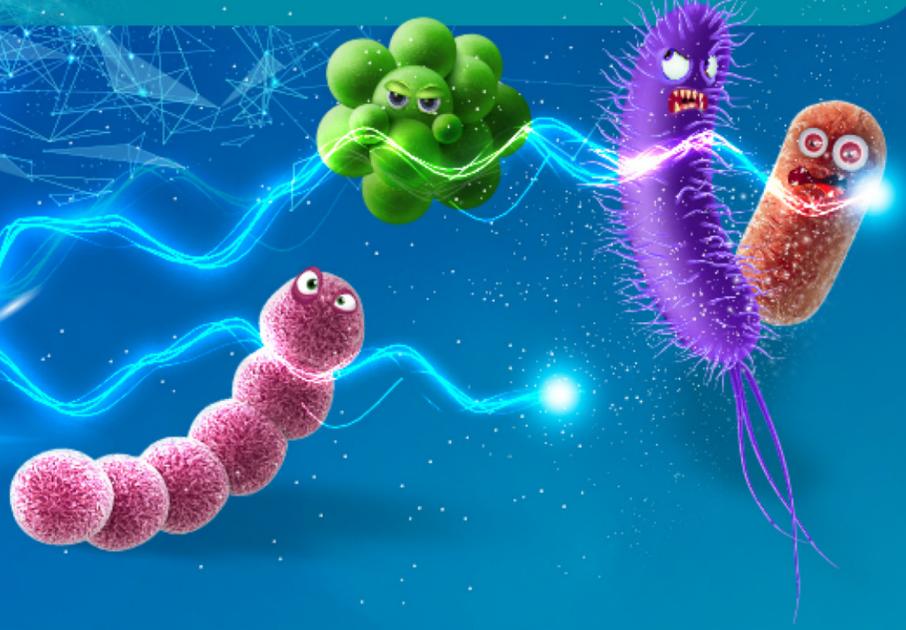




POTÊNCIA *contra a
resistência bacteriana¹*



O tratamento da cistite no atual panorama de resistência antimicrobiana

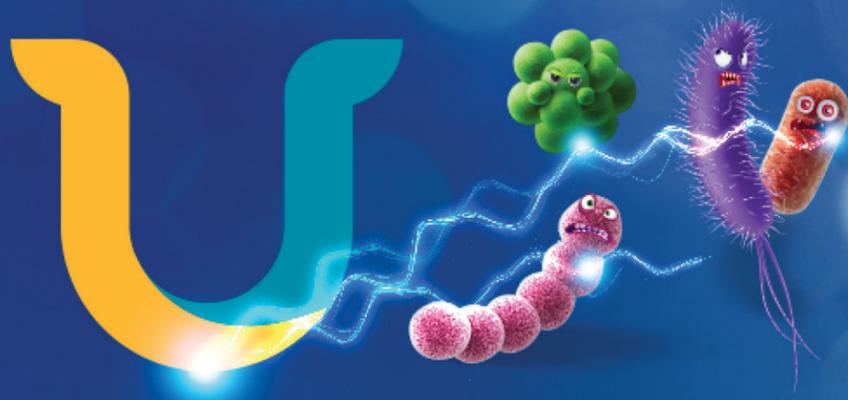
Prof. Dr. Felipe Francisco Tuon

Traturil
fosfomicina trometamol



1. Lee DS, Lee S-J, Choe H-S. Community-acquired urinary tract infection by Escherichia coli in the era of antibiotic resistance. Biomed Res Int. 2018;;7656752.

O tratamento da cistite no atual panorama de resistência antimicrobiana



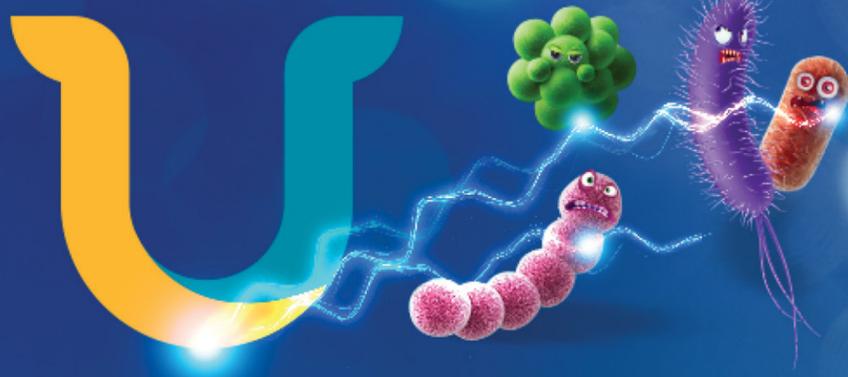
Prof. Dr. Felipe Francisco Tuon CRM-PR 20038

- Professor de Infectologia da PUC-PR;
- Médico Infectologista do HC-UFPR



Clique aqui para escutar o áudio desse conteúdo





Índice



A infecção do trato urinário



Microbiologia



**Antibióticos utilizados
no tratamento da cistite**



Fosfomicina



**Fosfomicina no panorama
de multirresistência**



Conclusão



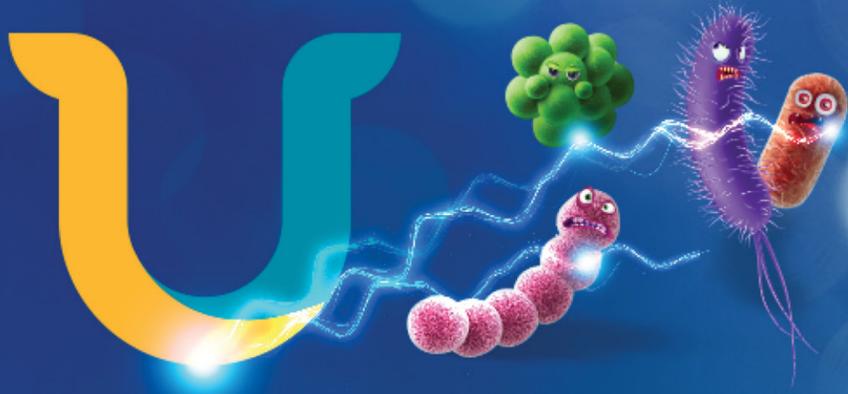
Referências bibliográficas



Minibula



O tratamento da cistite no atual panorama de resistência antimicrobiana



A infecção do trato urinário

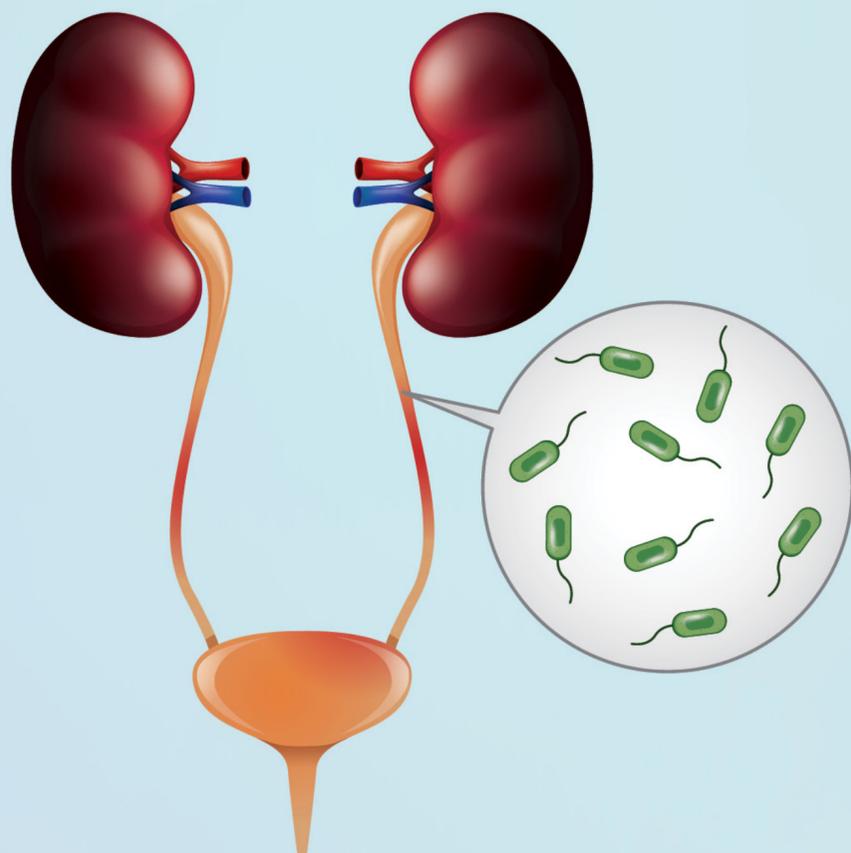
As infecções do trato urinário (ITUs) estão entre as infecções bacterianas mais comuns em humanos (HOOTON, 2012). Segundo o *Center for Disease Control* (CDC), as ITUs são as infecções bacterianas que mais requerem tratamento médico e uma das indicações mais comuns para a prescrição de antimicrobianos em mulheres saudáveis (GRUPTA, *et al.*, 2011).

A ITU é definida como a infecção de qualquer parte do trato urinário, sendo caracterizada pela invasão de bactérias que colonizam o óstio uretral (FOXMAN, 2014). A maioria das infecções envolve a bexiga (ANGER, *et al.*, 2008; KI, *et al.*, 2004), causando cistite ou também chamada de infecção urinária baixa, que pode evoluir para pielonefrite, também chamada de infecção urinária alta, na qual existe acometimento renal. As infecções urinárias altas representam um quadro mais grave, podendo levar a sintomas sistêmicos, bacteremia e até mesmo a um quadro de sepse (CORTES-PENFIELD, 2017).

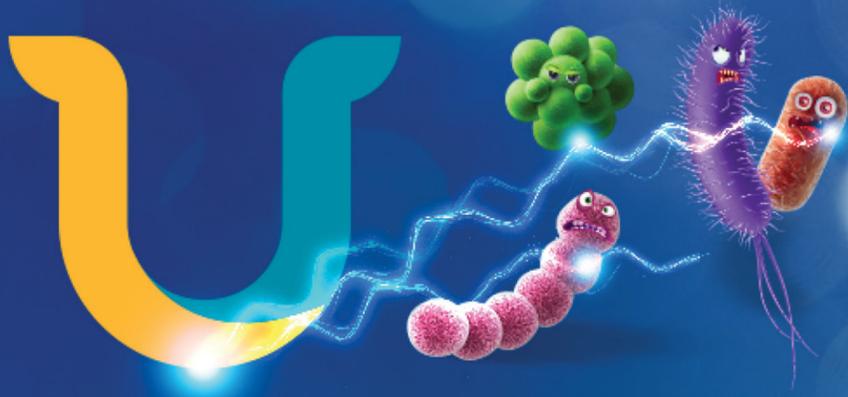
A ITU também pode ser classificada em complicada e não complicada. A ITU é considerada como não complicada quando atinge indivíduos saudáveis que não tenham anormalidades estruturais

ou neurológicas do trato urinário; e é definida como complicada quando está associada a fatores que comprometem o trato urinário ou a defesa do hospedeiro como: obstrução urinária por cálculos, imunossupressão, presença de corpo estranho no trato urinário como cateter duplo J, retenção urinária, entre outros.

A coleta de cultura de urina faz parte do diagnóstico das ITUs, sendo sempre recomendado a sua coleta nas pielonefrites para posterior adequação do tratamento empírico (GRUPTA, *et al.*, 2011) e, também, é fortemente recomendada nas ITUs em homens por estarem associadas a alterações anatômicas ou funcionais do trato urinário (CONCIA, 2017).



O tratamento da cistite no atual panorama de resistência antimicrobiana

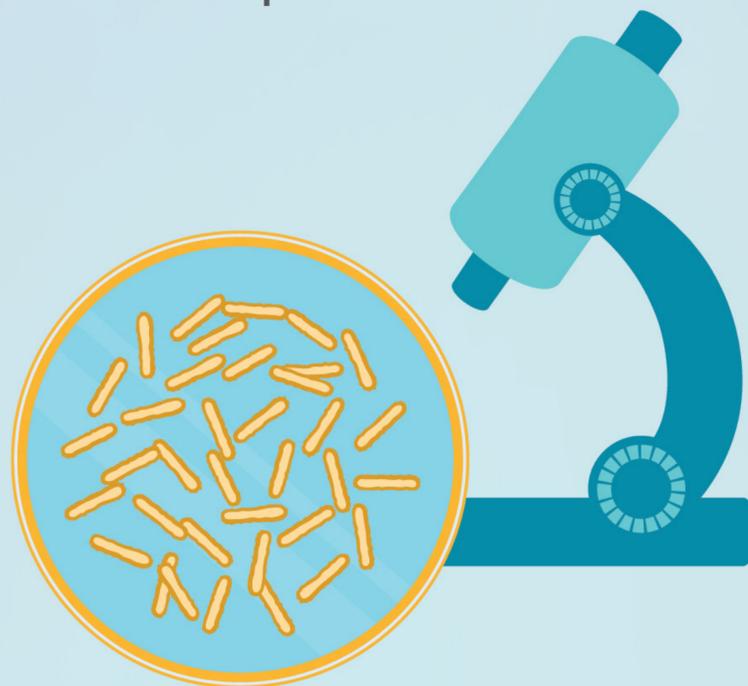


Microbiologia

O microrganismo mais isolado nas culturas de urina é a *Escherichia coli*, sendo responsável pela maioria dos casos de infecção urinária, com a prevalência variando entre 65% a 95% dos casos (CORTES-PENFIELD, 2017; MCLELLAN, 2016; FLORES-MIRELES, *et al.*, 2015; GRUPTA, *et al.*, 2011; LAUPLAND, *et al.*, 2007; SIERRA-DÍAZ, 2019; BRAOIOS, *et al.*, 2009). Outros patógenos que ficam atrás da *E. coli* são *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus spp.* e *Klebsiella spp.*

Além do conhecimento da etiologia, o aspecto microbiológico mais importante é o conhecimento do perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos, pois somente

com esse conhecimento é possível fazer o correto tratamento da ITU. Mas antes de explicar sobre a resistência, é importante o conhecimento dos principais antibióticos utilizados no tratamento das ITUs, e nesse caso, focaremos na infecção mais comum que é a cistite.



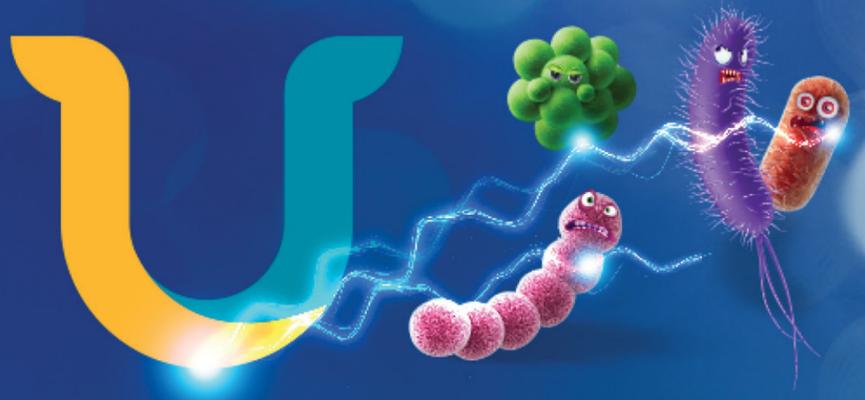
Antibióticos utilizados no tratamento da cistite

O grupo dos β -lactâmicos inclui as penicilinas, cefalosporinas e os carbapenêmicos. São antibióticos bactericidas que atuam na parede celular bacteriana. A atividade de cada β -lactâmico varia contra os patógenos relacionados com a ITU, isso é devido à produção de

β -lactamases (enzimas que destroem o antibiótico). A ampicilina e amoxicilina apresentam boa atividade contra *Enterococcus*, mas fraca ação contra *E. coli* devido a grande quantidade de cepas que produzem penicilinases, que está em torno de 60% (ROCHA, 2012). Da



O tratamento da cistite no atual panorama de resistência antimicrobiana



mesma forma, o *Staphylococcus spp.* apresenta-se mais de 80% resistente à penicilina pelo mesmo motivo.

A *Klebsiella spp.* é intrinsecamente resistente à penicilina. As cefalosporinas são β -lactâmicos mais resistentes à ação das β -lactamases, por isso apresentam uma melhor atividade contra os uropatógenos, exceto para o *Enterococcus*. As cefalosporinas de 1ª geração (ex.: cefalexina) podem ser usadas no tratamento da cistite, mas a sensibilidade tem variado em torno de 60%, o que torna difícil incluir entre as primeiras opções para o tratamento da cistite (NGUYEN, 2020).

As cefalosporinas de segunda geração, como a cefuroxima, são opções mais seguras que as cefalosporinas de 1ª geração, por serem mais resistentes a β -lactamases, porém, a resistência é de, aproximadamente, 30%, mesmo em áreas de baixo consumo de antibióticos na comunidade (BHOLA, 2020). As cefalosporinas de 3ª geração (ceftriaxona e ceftazidima) e 4ª geração (cefepima) só têm formulação injetável, inviabilizando o tratamento da cistite ambulatorial. Porém são antibióticos com alta atividade contra os uropatógenos, sen-

do a suscetibilidade superior a 90%, mas usados em casos de isolados resistentes a opções orais. Por fim, no grupo dos β -lactâmicos, temos ainda os carbapenêmicos (ertapenem, meropenem e imipenem), usados apenas para bactérias multirresistentes, também disponibilizados apenas na formulação injetável.

Sulfametoxazol/trimetoprim é um antibiótico que interfere no metabolismo de precursores do DNA bacteriano. Tem atividade bacteriostática e, nos últimos anos, tem apresentado baixa eficácia devido à resistência que pode chegar a 40%, apesar de boa penetração no sítio urinário (ROCHA, 2012).

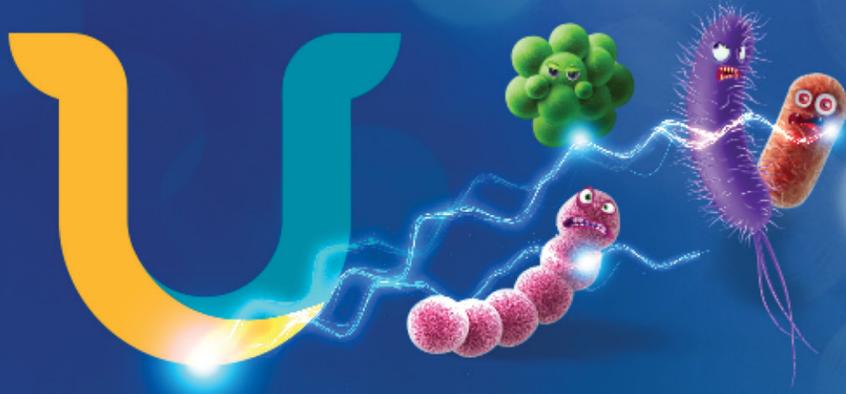
Amicacina e gentamicina são antibióticos que atuam na síntese de proteínas e apresentam alta eficácia no tratamento das ITUs devido a boa sensibilidade e penetração no sítio urinário, porém, apresentam apenas a formulação parenteral.

A nitrofurantoína é um antibiótico de alta atividade contra os principais patógenos urinários, cuja sensibilidade ultrapassa 90%.

Desta forma, a nitrofurantoína, assim como a fosfomicina, tem sido as drogas de primeira escolha no tratamento das cistites comunitárias.



O tratamento da cistite no atual panorama de resistência antimicrobiana

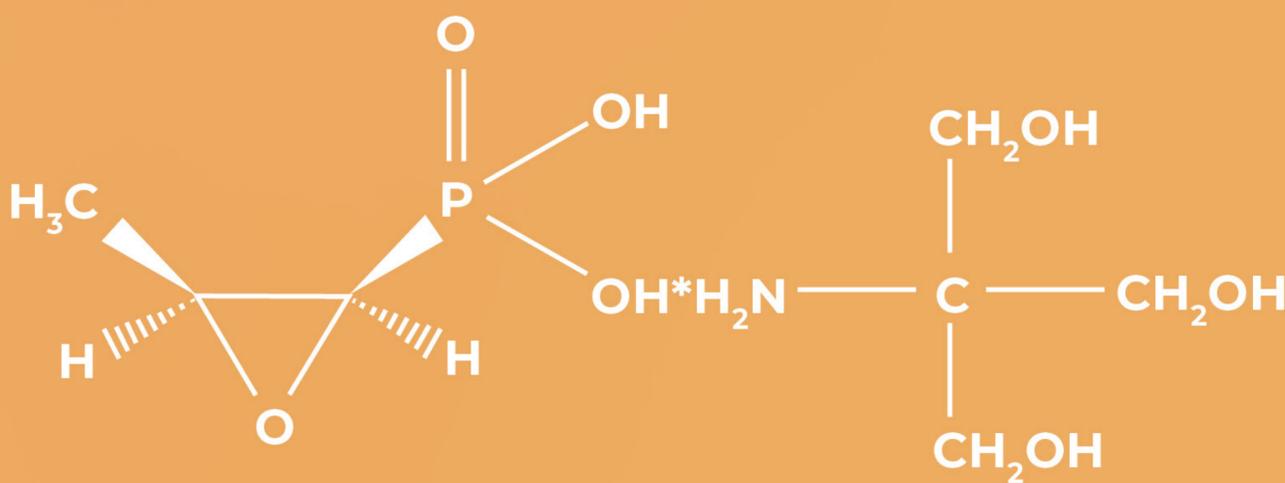


Fosfomicina

A fosfomicina é um antibiótico bactericida com atividade na formação de precursores da parede celular. Tem atividade contra cocos Gram-positivos e bacilos Gram-negativo (GELFAND,

1997). Tem alta atividade contra *E. coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.* e *Proteus spp.* Em resumo, tem atividade contra os principais uropatógenos.

Figura 1. Estrutura molecular da fosfomicina



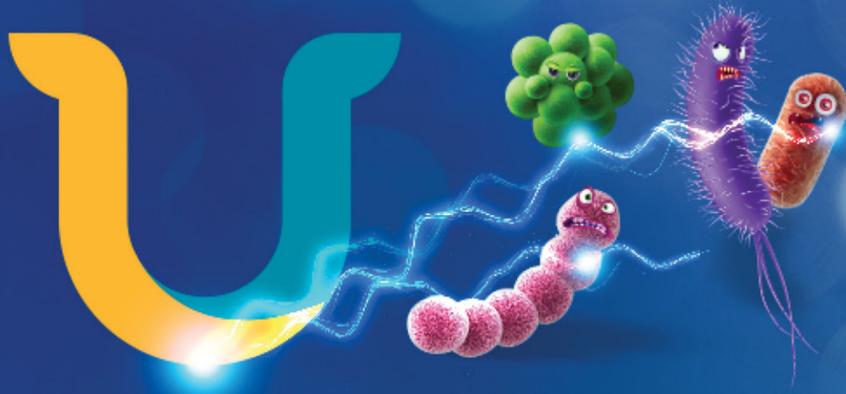
A biodisponibilidade do trometamol fosfomicina varia entre 34 e 58%, (PATEL, 1997). A fosfomicina é excretada não metabolizada na urina, por meio da filtração glomerular (BERGAN, 1993). Após uma dose única de 3 g de fosfomicina trometamol, as concentrações máximas na urina são atingidas em 4 horas, com altas concentrações na urina e no tecido da bexiga (> 128 mg/L), o que é suficiente para eliminar a maioria dos uropatógenos comuns (SCAGLIONE, 1994).

A maioria dos dados clínicos disponíveis sobre a eficácia da fosfomicina refere-se ao tratamento ou prevenção de ITUs baixas, principalmente a cistite. As dire-

trizes atuais recomendam a fosfomicina para o tratamento inicial de pacientes com cistite não complicada (GUPTA, 2011). Uma revisão sistemática de 27 ensaios clínicos aleatorizados demonstrou que a fosfomicina é medicação eficaz, incluindo subgrupo de mulheres grávidas, homens e crianças com cistite ou outras ITUs baixas (FALAGAS, 2010). A fosfomicina já foi comparada com quinolonas, β -lactâmicos, aminoglicosídeos, nitrofurantoína e sulfonamidas. Cura clínica e microbiológica, recaídas e reinfecções foram semelhantes para a fosfomicina e comparadores. Porém, nesta meta-análise, a fosfomicina foi a droga com menos eventos adversos.



O tratamento da cistite no atual panorama de resistência antimicrobiana



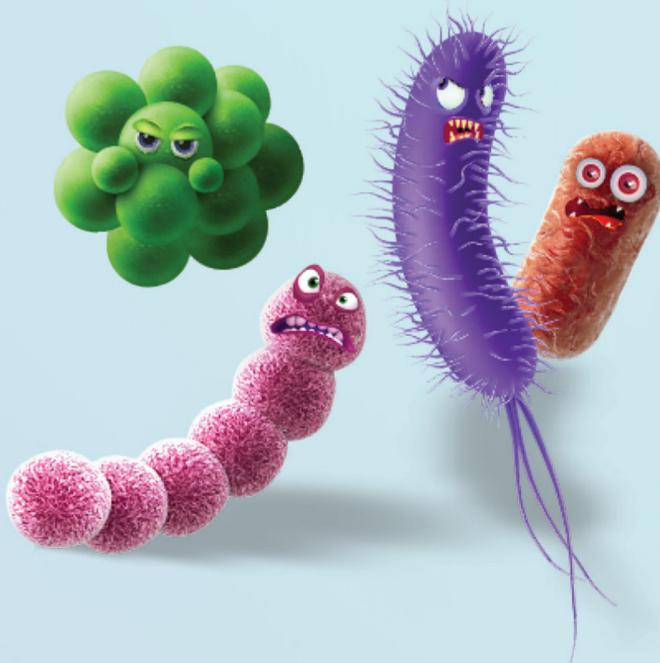
Fosfomicina no panorama de multirresistência

Com o crescimento da resistência às quinolonas, sulfas e β -lactâmicos de amplo espectro, a fosfomicina tornou-se uma opção mais atraente. Dois perfis de bactérias têm favorecido o uso da fosfomicina na atual panorama de multirresistência, que é o uso em cepas produtoras de β -lactamases de espectro estendido (ESBL), que são enzimas presentes em uropatógenos que destroem as penicilinas e as cefalosporinas de 1^a, 2^a, 3^a, e, até mesmo, de 4^a geração. Nesses casos, a fosfomicina torna-se a única opção oral para o tratamento da cistite. E o outro perfil são os uropatógenos produtores de carbapenemases (KPC, por exemplo). Em um estudo realizado no nosso hospital em Curitiba, a *Klebsiella* produtora de carbapenemases do tipo KPC apresentou suscetibilidade à fosfomicina de 99% (TUON, 2013). Em um estudo observacional de pacientes com ITU baixa complicada devido a *E. coli* produtora de ESBL, a fosfomicina trometamol oral foi comparada ao tratamento com carbapenem. O sucesso clínico e microbiológico com fosfomicina e carbapenêmicos não foi significativamente diferente (SENOL, 2010).

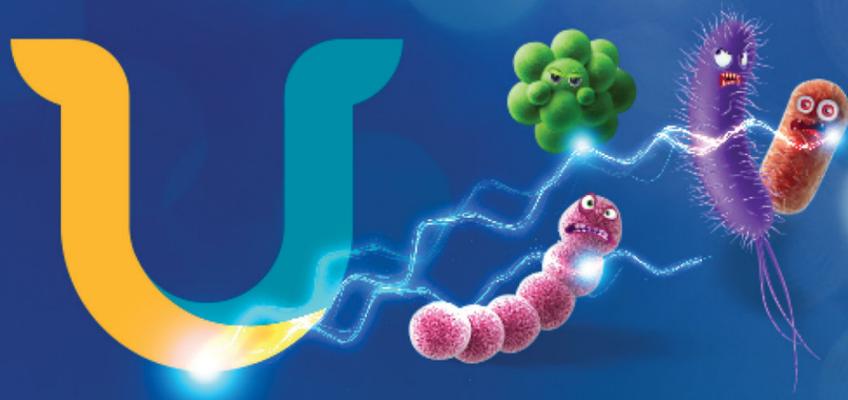
Embora apresente alta sensibilidade para os uropatógenos, a resistência à

fosfomicina pode acontecer (FALAGAS, 2018). Enquanto a resistência à quinolonas, β -lactâmicos e sulfa cresceram significativamente, o mesmo não aconteceu com a fosfomicina.

A resistência à fosfomicina pode ser constitucional (como a bactéria de tuberculose) ou adquirida, sendo que a adquirida se dá por transposons (geralmente em cocos Gram-positivo como *S. aureus* e *Enterococcus*) ou por plasmídeos (geralmente em bacilos Gram-negativos como *E. coli* e *Klebsiella spp.*). Foram descritas cepas resistentes à fosfomicina após o seu uso, mas essas cepas mutantes, não apresentam muita viabilidade (RODRIGUEZ-ROJA, 2010). Nesta direção, uma meta-análise mostrou que a dose única de fosfomicina para o tratamento da cistite não foi associada com a resistência (MICHALOPOULOS, 2011).



O tratamento da cistite no atual panorama de resistência antimicrobiana

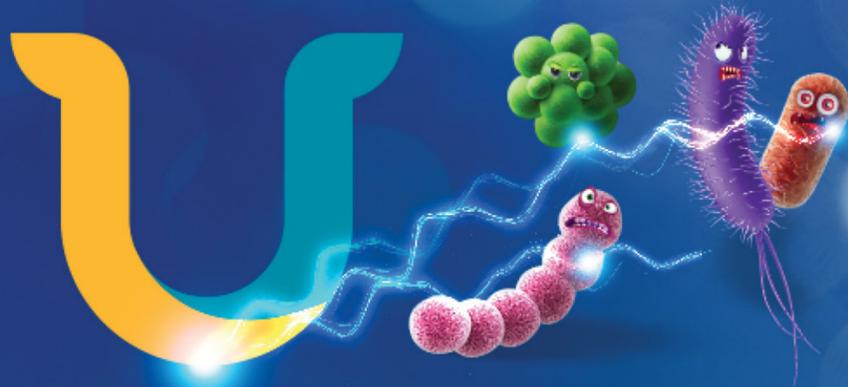


Conclusão

A fosfomicina continua entre as primeiras opções no tratamento da infecção urinária não complicada, como a cistite, apresentando alta eficácia e baixa resistência, apesar do longo ano de uso. Além disso, é uma das poucas opções orais para tratamento da cistite por bactérias multirresistentes, como bacilos Gram-negativos produtores de ESBL e KPC.



O tratamento da cistite no atual panorama de resistência antimicrobiana



Referências bibliográficas

Anger, J. T. *et al.* Urologic Disease Burden In The United States: Veteran Users Of Department Of Veterans Affairs Healthcare. *Urology*, V. 7, N. 1, P. 37-41, 2008.

Bergan T, Thorsteinsson Sb, Albini E. 1993. Pharmacokinetic Profile Of Fosfomicin Trometamol. *Chemotherapy* 39:297-301.

Bhola P, Mvelase Nr, Balakrishna Y, Mlisana Kp, Swe Swe-Han K. Antimicrobial Susceptibility Patterns Of Uropathogens Isolated From Pregnant Women In Kwazulu-Natal Province: 2011 - 2016. *S Afr Med J*. 2020 Aug 31;110(9):872-876. Doi: 10.7196/Samj.2020.V110i9.14468. Pmid: 32880271.

Braios, A. *et al.* Infecções Do Trato Urinário Em Pacientes Não Hospitalizados: Etiologia E Padrão De Resistência Aos Antimicrobianos. *Jornal Brasileiro De Patologia E Medicina Laboratorial*, V. 45, N. 6, P. 449-456, 2009

Concia, E.; Bragantini, D.; Mazzaferri, F. Clinical Evaluation Of Guidelines And Therapeutic Approaches In Multi Drug Resistant Urinary Tract Infections. *Journal Of Chemotherapy*, V.29, N. S1, P. 19-28, 2017.

Cortes-Penfield, W. K.; Trautner, B. W.; Jump, R. Urinary Tract Infection And Asymptomatic Bacteriuria In Older Adults. *Infectious Disease Clinics Of North America*, V. 34, N. 4, P. 673-688, 2017

Falagas Me, Vouloumanou Ek, Toggias Ag, Karadima M, Kapaskelis Am, Rafailidis Pi, Athanasiou S. Fosfomicin Versus Other Antibiotics For The Treatment Of Cystitis: A Meta-Analysis Of Randomized Controlled Trials. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Sep;65(9):1862-77. Doi: 10.1093/Jac/Dkq237. Epub 2010 Jun 29. Pmid: 20587612.

Falagas Me, Athanasaki F, Voulgaris Gl, Triarides Na, Vardakas Kz. Resistance To Fosfomicin: Mechanisms, Frequency And Clinical Consequences. *Int J Antimicrob Agents*. 2019 Jan;53(1):22-28. Doi: 10.1016/J.Ijantimicag.2018.09.013. Epub 2018 Sep 27.

Flores-Mireles, A. L. *et al.* Urinary Tract Infections: Epidemiology, Mechanisms Of Infection And Treatment Options. *Nature Reviews Microbiology*, V. 13, N. 5, P. 269-284, 2015.

Foxman, B. Urinary Tract Infection Syndromes: Occurrence, Recurrence, Bacteriology, Risk Factors, And Disease Burden. *Infectious Disease Clinics Of North America*, V. 28, N. 1, P.1-13, 2014.

Gelfand M, Johnson R. Single Dose Fosfomicin Tromethamine: Evaluation In The Treatment Of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection. *Adv Ther* 1997; 14(2): 479.

Gupta, K. *et al.* International Clinical Practice Guidelines For The Treatment Of Acute Uncomplicated Cystitis And Pyelonephritis In Women: A 2010 Update By The Infectious Diseases Society Of America And The European Society For Microbiology And Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*, V. 52, N. 5, P. 103-120, 2011.

Hooton, T.M., Uncomplicated Urinary Tract Infection. *The New England Journal Of Medicine*, V. 366, P. 1028-1037, 2012.

Ki, M. *et al.* The Epidemiology Of Acute Pyelonephritis In South Korea, 1997-1999. *American Journal Of Epidemiology*, V. 160, N. 10, P. 985-993, 2004.

Laupland, K. B. *et al.* Community-Onset Urinary Tract Infections: A Population-Based Assessment. *Infection*, V. 35, N. 3, P. 150-153, 2007.

McLellan, L. K.; Hunstad, D. A. Urinary Tract Infection: Pathogenesis And Outlook. *Trends In Molecular Medicine*, V. 22, N. 11, P. 946-957, 2016.

Michalopoulos As, Livaditis Ig, Gougoutas V. 2011. The Revival Of Fosfomicin. *Int J Infect Dis* 15:E732-9

Nguyen Hm, Graber Cj. A Critical Review Of Cephalexin And Cefadroxil For The Treatment Of Acute Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection In The Era Of "Bad Bugs, Few Drugs". *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Oct;56(4):106085. Doi: 10.1016/J.Ijantimicag.2020.106085. Epub 2020 Jul 10. Pmid: 32659466.

Patel Ss, Balfour Ja, Bryson Hm. 1997. Fosfomicin Tromethamine. A Review Of Its Antibacterial Activity, Pharmacokinetic Properties And Therapeutic Efficacy As A Single-Dose Oral Treatment For Acute Uncomplicated Lower Urinary Tract Infections. *Drugs* 53:637-656

Rocha JI, Tuon Ff, Johnson Jr. Sex, Drugs, Bugs, And Age: Rational Selection Of Empirical Therapy For Outpatient Urinary Tract Infection In An Era Of Extensive Antimicrobial Resistance. *Braz J Infect Dis*. 2012 Mar-Apr;16(2):115-21. Doi: 10.1016/S1413-8670(12)70291-X. Pmid: 22552451.

Rodriguez-Rojas A, Macia Md, Couce A, Gomez C, Castaneda-Garcia A, Oliver A, Blazquez J. 2010. Assessing The Emergence Of Resistance: The Absence Of Biological Cost In Vivo May Compromise Fosfomicin Treatments For P. Aeruginosa Infections. *Plos One* 5:E10193

Scaglione F, Cicchetti F, Demartini G, Arcidiacono M. 1994. Fosfomicin Distribution In The Lower Urinary Tract After Administration Of Fosfomicin Trometamol Salt. *Int J Clin Pharmacol Res* 14:107-109.

Senol S, Tasbakan M, Pullukcu H, Sipahi Or, Sipahi H, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. 2010. Carbapenem Versus Fosfomicin Tromethanol In The Treatment Of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Escherichia Coli-Related Complicated Lower Urinary Tract Infection. *J Chemother* 22:355-357.

Sierra-Díaz, E.; Hernández-Ríos, C. J.; Bravo-Cuellar, A. Antibiotic Resistance: Microbiological Profile Of Urinary Tract Infections In Mexico. *Cirurgia Y*

Tuon Ff, Rocha JI, Formighieri Ms, Sfair S, Bertoldi Mb, Palmeiro Jk, Dalla Costa Lm. Fosfomicin Susceptibility Of Isolates With Blakpc-2 From Brazil. *J Infect*. 2013 Sep;67(3):247-9. Doi: 10.1016/J.Jinf.2013.04.017.



Traturil

fosfomicina trometamol



TRATURIL (fosfomicina trometamol). Granulado. Embalagem com 1 ou 2 envelopes de 8 g de granulado. **USO ORAL/USO ADULTO. INDICAÇÕES:** Traturil é indicado para o tratamento de curta duração de infecções bacterianas sem complicações das vias urinárias baixas, como: cistite aguda e recidivante (recorrente), síndrome uretrovesical bacteriana aguda, uretrite inespecífica, bacteriúria assintomática na gravidez e infecção urinária pós-operatória. E ainda está indicado na profilaxia da infecção urinária pós-cirúrgica ou nas intervenções instrumentais do trato urinário. **CONTRAINDICAÇÕES:** Traturil é contraindicado nos casos de hipersensibilidade à fosfomicina e/ou a quaisquer componentes da formulação. Pacientes com insuficiência renal grave e pacientes submetidos a hemodiálise. Este medicamento é contraindicado para uso por crianças sem orientação médica. Categoria B: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Uso em idosos. Seguir as orientações médicas e gerais descritas na bula. Uso em crianças A dose, a eficácia e a segurança do uso de Traturil em crianças menores de 12 anos de idade não foram estabelecidas nos estudos clínicos. Uso na insuficiência renal. Concentrações urinárias de fosfomicina permanecem eficazes por 48 horas após uma dose normal se a depuração de creatinina for acima de 10mL/min. Uso na insuficiência hepática. Não é necessário o ajuste de dose em portadores de doença no fígado. **Gravidez e lactação:** Gravidez - O uso de Traturil pode ser considerado durante a gravidez conforme orientação médica. Lactação - A fosfomicina é excretada no leite humano em um baixo nível, portanto, a fosfomicina pode ser usada durante a amamentação, depois de uma única dose oral, conforme orientação médica. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Atenção diabéticos:** este medicamento contém SACAROSE. O uso deste medicamento não é recomendável em pacientes com doenças hereditárias de intolerância à frutose, mal absorção da glicose-galactose ou insuficiência de sacarose-isomaltose. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** A metoclopramida, não deve ser administrada junto com Traturil porque diminui as concentrações sanguíneas e a excreção urinária da fosfomicina. A fosfomicina pode alterar o INR (razão normalizada internacional). Todavia, atividade antagonista contra Vitamina K mais comumente ocorre com outros antibióticos (e.g., fluoroquinolonas, macrolídeos, cotrimoxazol, ciclinas, determinadas cefalosporinas). **REAÇÕES ADVERSAS:** Traturil é bem tolerado. Reações adversas regredem rapidamente após descontinuação. As reações comuns são: diarreia, náusea, dispepsia, vulvovaginite, cefaleia e tontura. **POSOLOGIA:** Dissolver o conteúdo do envelope de Traturil em um copo d'água (50 a 75 mL). A solução deve ser ingerida de estômago vazio imediatamente após o preparo e preferencialmente à noite antes de deitar e depois de urinar. A posologia usual consiste em uma dose única de 1 envelope para infecções agudas podendo variar de acordo com a gravidade da doença e a critério médico. Para infecções por pseudomonas, proteus e enterobacter: 2 envelopes no total sendo 1 envelope a cada 24 horas; profilaxia das infecções urinárias após s intervenções cirúrgicas e manobras instrumentais: administrar 2 envelopes no total sendo que, para intervenções a primeira dose deve ser administrada 3h antes da intervenção e a segunda dose 24 horas depois. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA.** Reg. MS nº 1.0118. 0618. APSEN FARMACÊUTICA S.A. Traturil_V01.

CONTRAINDICAÇÕES: Traturil é contraindicado nos casos de hipersensibilidade à fosfomicina e/ou a quaisquer componentes da formulação. Pacientes com insuficiência renal e pacientes submetidos a hemodiálise. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** A metoclopramida, não deve ser administrada junto com Traturil porque diminui as concentrações sanguíneas e a excreção urinária da fosfomicina.

