



# OPINIÃO DE ESPECIALISTA



*Dr. José Carlos Truzzi*

Especialista pela Sociedade Brasileira de Urologia  
CRM: SP 70519



# Traturil

fosfomicina trometamol

*Não deixe a cistite limitar o caminho.*

## OPINIÃO DE ESPECIALISTA

**Dr. José Carlos Truzzi**

(CRM-SP: 70519)

### INTRODUÇÃO

A **administração racional de antibióticos** tem sido o foco de atenção da comunidade médica internacional na última década. A crescente taxa de resistência bacteriana a antibióticos, somada ao limitado desenvolvimento de novas drogas antimicrobianas faz com que a correta dispensação destes medicamentos (do inglês, *antimicrobial stewardship*), a portadores de infecções, seja mandatória. **Estima-se que entre 20 e 50% do uso de antibiótico em serviços de atendimento de urgência é inadequado.**<sup>1</sup> O programa de dispensação adequada de antibióticos está pautado no desenvolvimento de diretrizes de uso desta classe de medicamentos, atividades de incentivo e adesão a tais recomendações, além da constante troca de informações entre as equipes médicas na linha de frente dos atendimentos e consultores especializados no tratamento de infecções do trato urinário.<sup>2</sup>

As infecções urinárias figuram entre as afecções que mais acometem as mulheres, sendo que a cistite aguda representa um dos maiores volumes de diagnóstico em unidades de pronto atendimento. Com uma incidência de 12% ao ano, **metade das mulheres aos 30 anos de idade já cursaram com ao menos um episódio de cistite.**<sup>3</sup>

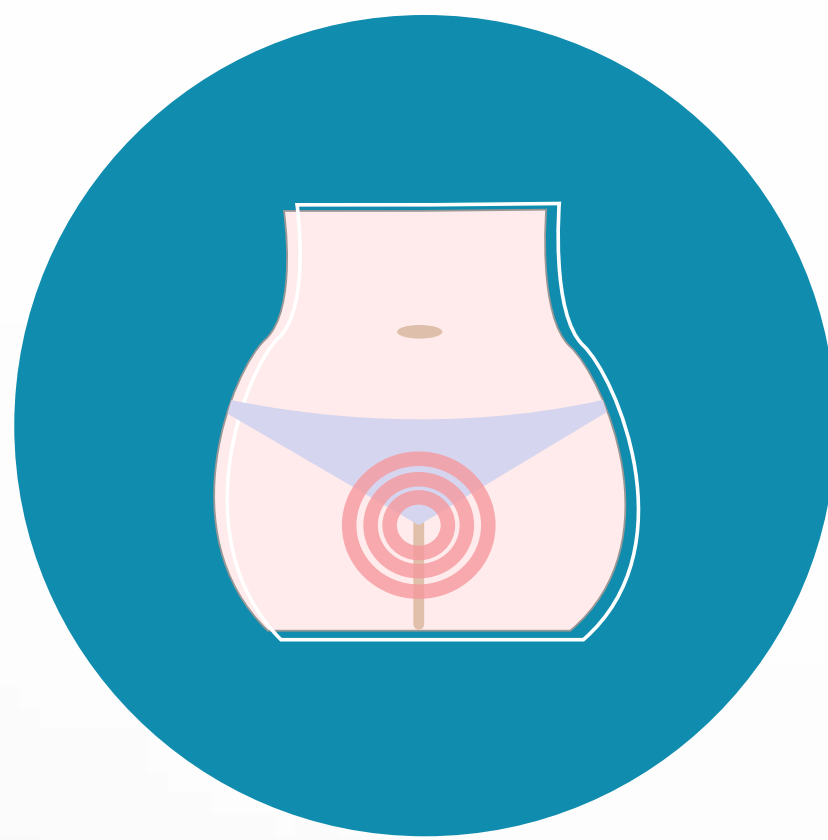
Tem evolução favorável, sendo que **25% a 40% dos casos não complicados**, ou seja, em mulheres não grávidas, antes da menopausa e sem alterações do trato urinário, **evoluem com melhora em curto intervalo de tempo, raramente evoluindo à pielonefrite.** Ainda assim, aproximadamente um quarto destas mulheres cursarão com recorrência da infecção em um período de até seis meses. Isto se deve pela capacidade de persistência de cepas uropatogênicas na flora intestinal mesmo após anos da sua total eliminação do trato urinário.<sup>4,5</sup>



O agente infeccioso mais frequente nas cistites não complicadas é a *Escherichia coli*, que responde por até 95% das infecções observadas em ambiente extra-hospitalar.<sup>6</sup> A patogenia da cistite aguda tem início pela colonização periuretral por uma bactéria uropatogênica com origem intestinal, ou implantada na vagina durante intercuro sexual. Após a ascensão via uretral até à bexiga, a bactéria utiliza-se de algumas características fenotípicas que lhes conferem maior virulência, tais como fímbrias, flagelos, adesinas, toxinas, sideróforos e revestimento de polissacarídeos. Isto permite que seja burlado o sistema de defesa hospedeiro, com invasão e destruição celular da mucosa vesical e conseqüente desencadeamento de resposta inflamatória local.<sup>7,8</sup>

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento da cistite temos a atividade sexual, novo parceiro sexual, uso de espermicidas, antecedente de infecção urinária na infância e histórico materno de infecções urinárias.<sup>3</sup>

O diagnóstico da cistite é usualmente estabelecido com base em critérios clínicos. Em mulheres com um ou mais sintomas de infecção urinária, a probabilidade de infecção é aproximadamente 50%. No entanto, se a paciente apresentar além da disúria e aumento da frequência miccional, ausência de corrimento ou irritação vaginal, o diagnóstico de infecção urinária estará correto em mais de 90% dos casos.<sup>9</sup> A análise laboratorial da urina acrescenta pouca acurácia ao diagnóstico. Por sua vez, a urocultura deve ser solicitada frente a sintomas atípicos, em gestantes, quando há falha de resposta ao tratamento antimicrobiano, ou se houver recidiva dos sintomas em um intervalo de tempo inferior a quatro semanas.<sup>3,9-12</sup>



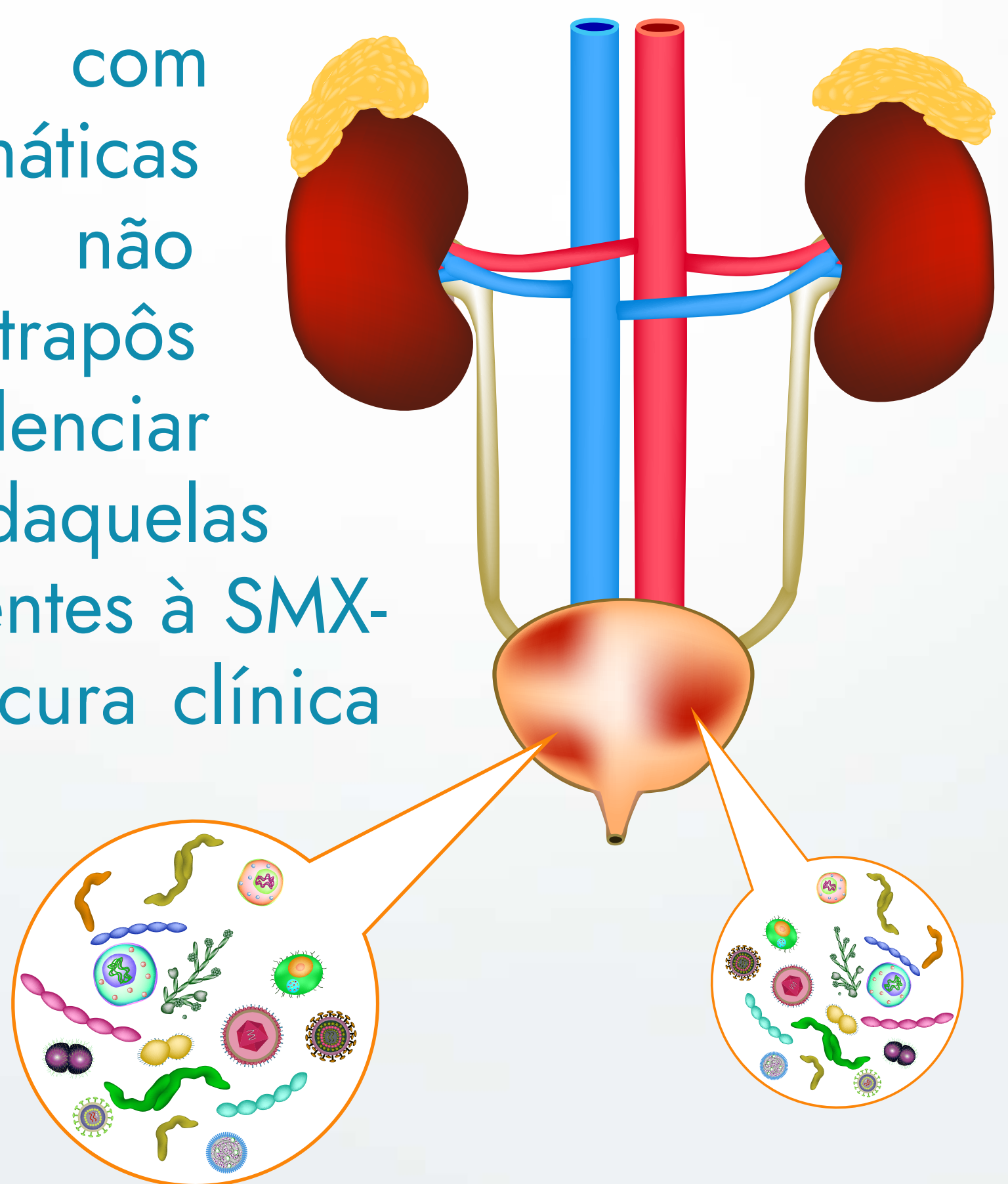
O tratamento inicial em mulheres com sintomas leve a moderados pode ser realizado com medicamentos sintomáticos, tais como, ibuprofeno e fenazopiridina.<sup>13,14</sup> Ainda assim, a maioria das mulheres com sintomas sugestivos de cistite aguda acaba por ser medicada com antibióticos. A escolha do antibiótico a ser utilizado de modo empírico deve ser pautada na boa concentração urinária da medicação, espectro de ação frente aos principais agentes etiológicos, perfil de susceptibilidade bacteriana, eventos colaterais adversos, custo e disponibilidade do medicamento.<sup>15</sup>

As quinolonas e fluorquinolonas, antibióticos de amplo espectro contra bactérias Gram negativas e Gram positivas, foram prescritas de modo amplo ao longo de décadas como tratamento de primeira linha para infecções urinárias. Em julho de 2016 o FDA (*Food and Drug Administration*) publicou nota, com alerta sobre a associação das fluorquinolonas a eventos adversos graves, os quais poderiam ocorrer horas a semanas após uso do medicamento, potencialmente permanentes, restringindo seu uso em portadores de infecções bacterianas não-graves, como cistites não-complicadas, quando da ausência de outras opções antimicrobianas.<sup>16</sup>

Dois anos depois, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) concluiu uma revisão sobre os efeitos adversos, envolvendo músculos, tendões, articulações e sistema nervoso central, associados ao uso desta classe de antibióticos.<sup>17</sup> Algumas quinolonas, como o ácido nalidíxico e ácido pipemídico, tiveram sua comercialização suspensa. A prescrição de outras fluorquinolonas (entre as quais norfloxacino, ciprofloxacino, levofloxacino e ofloxacino) passaram a sofrer restrições, como a sua não utilização para o tratamento de infecções leves a moderadas, entre as quais cistites não-complicadas, exceto pela impossibilidade da administração de outros antibióticos comumente recomendados. Seu uso ficou limitado a infecções mais graves, nas quais, antibióticos alternativos se mostram menos eficazes.

**A partir de 11 de março de 2019, a Comissão Europeia implementou as condições regulatórias estritas à prescrição de fluorquinolonas em todos os países da União Europeia.<sup>17</sup>**

Para a associação Sulfametoxazol-Trimetoprima (SMX-TMP), a restrição ao seu uso está vinculada à elevada taxa de resistência bacteriana. Um antibiótico somente deve ser prescrito de modo empírico quando a taxa de resistência no local ou região, for inferior a 20%.<sup>18</sup> Em 2008, o braço brasileiro do estudo *ARESC* evidenciou que a sensibilidade das *E. coli* comunitárias à SMX-TMP era de apenas 58,4%.<sup>19</sup> Valor semelhante (susceptibilidade 57,8%) foi observado em uma população de mulheres com cistite atendidas em um hospital de atendimento quaternário da cidade de São Paulo.<sup>20</sup> Muitos médicos mantêm a prescrição da associação SMX-TMP a despeito da elevada taxa de resistência bacteriana, sob a justificativa de que os resultados de resistência observados *in vitro* não correspondem à resposta obtida na prática clínica. Um estudo conduzido com 618 mulheres sintomáticas para cistite aguda não complicada, contrapôs esse conceito ao evidenciar que apenas 70% daquelas com bactérias resistentes à SMX-TMP cursaram com cura clínica e laboratorial contra 93% de cura no grupo com bactérias sensíveis





após tratamento com esse antibiótico.<sup>21</sup> Uma revisão da literatura evidenciou que somente em 60 a 70% dos casos não havia correspondência entre resistência *in vitro* à SMX-TMP e à falha terapêutica com este medicamento e corroborou a recomendação de não uso de SMX-TMP em locais com taxa de resistência bacteriana acima de 20%.<sup>18</sup>

Fosfomicina trometamol e Nitrofurantoína correspondem às drogas de primeira escolha para tratamento antibiótico da cistite aguda, de acordo com as Recomendações publicadas em 2020 pela Sociedade Brasileira de Urologia / Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / Sociedade Brasileira de Infectologia e Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial.<sup>22</sup> No estudo *ARESC*, Fosfomicina Trometamol e Nitrofurantoína foram as drogas mais ativas contra bactérias isoladas de mulheres com cistite.<sup>19</sup> No entanto, a suscetibilidade geral à Nitrofurantoína foi inferior à observada com a Fosfomicina.<sup>19</sup>

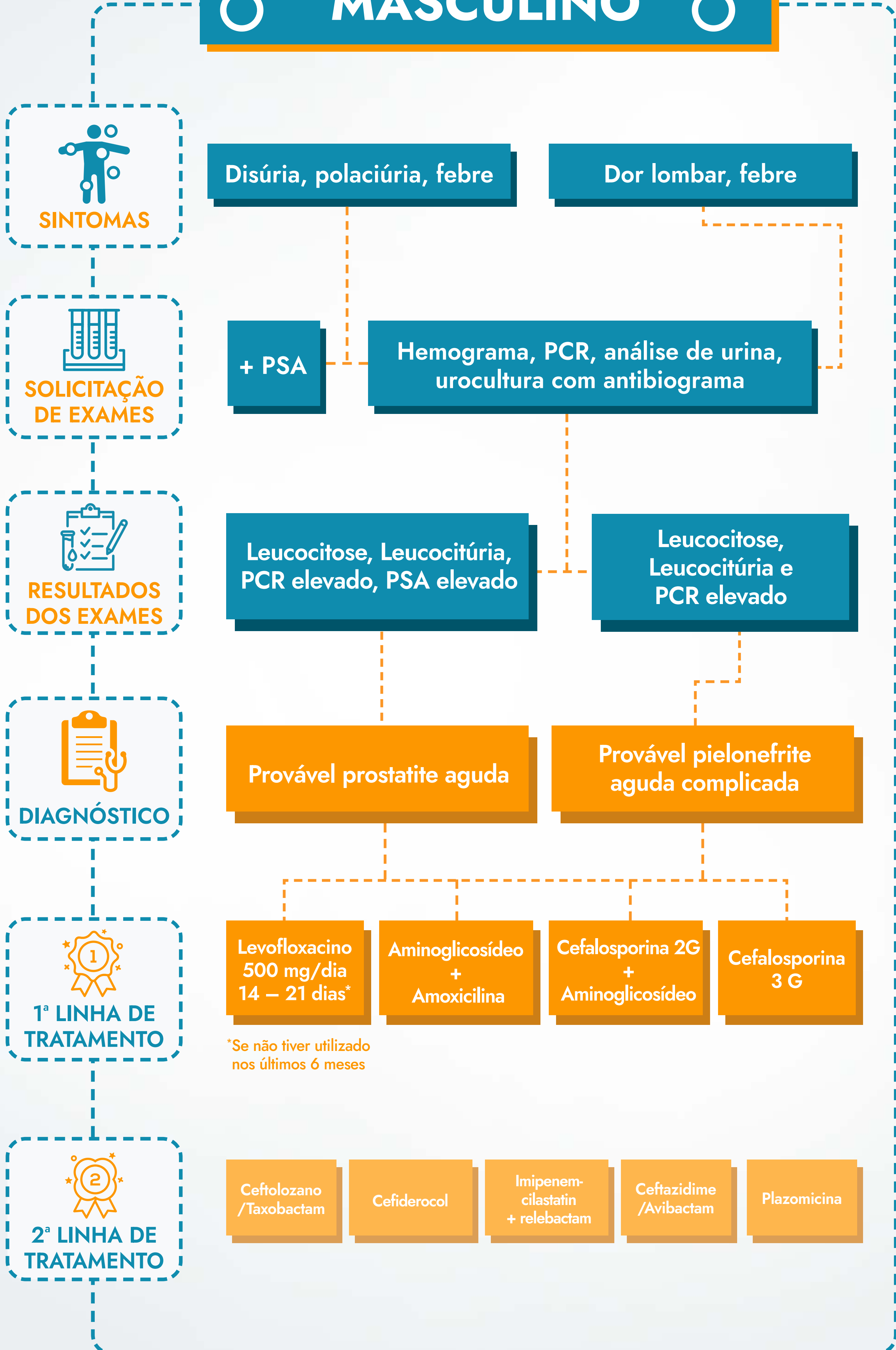
A Nitrofurantoína possui atividade sobre várias bactérias Gram negativas, entre as quais *E. coli*, *Enterococcus spp* e *Staphylococcus aureus*. Por sua vez, *Proteus spp* e *Pseudomonas* apresentam resistência natural à essa droga.<sup>19,</sup>  
<sup>23</sup> A Agência Francesa de Segurança Sanitária dos Produtos de Saúde em fevereiro de 2011, frente aos relatos de casos graves de fibrose hepática e fibrose pulmonar, determinou revisão das indicações, condições de prescrição e de uso de Nitrofurantoína, notoriamente para uso profilático de infecções urinárias recorrentes. Assim, ficou recomendado informar aos pacientes o potencial risco de eventos adversos hepáticos e pulmonares, cabendo a estes contactar imediatamente o médico assistente caso cursem com sintomas iniciais compatíveis com os danos supradescritos.<sup>24</sup>

Fosfomicina trometamol, administrada em dose única por via oral apresenta rápido pico de concentração urinária (4 horas), com persistência de níveis bactericidas 16 vezes superior à Concentração Inibitória Mínima para *E. coli* por 48 horas.<sup>25</sup> Possui alta atividade contra *E.coli*, inclusive cepas resistentes a múltiplas drogas (MDR) produtoras de Beta-lactamase de Espectro Expandido (ESBL), além de *Enterococcus spp*, *S. aureus* e *S. epidermidis*. Fosfomicina trometamol apresenta baixo risco de resistência bacteriana.

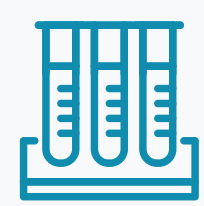
A morte rápida e dependente da concentração do medicamento na urina, limita a seleção de resistência e, quando mutantes resistentes são identificados, apresentam aptidão reduzida devido ao alto custo biológico da modificação genética. Metanálise de estudos realizados de modo exclusivo em mulheres com cistite aguda não-complicada evidenciou a equivalente eficácia clínica e microbiológica da Fosfomicina trometamol a outros antibióticos de indicação similar, entre os quais, a Nitrofurantoína. Também não foi demonstrada diferença entre a fosfomicina e demais antibióticos em termos do desenvolvimento de eventos adversos, sendo estes de pequeno impacto clínico.<sup>25</sup>

**A elevada eficácia, baixo índice de eventos adversos e alta complacência dos pacientes, faz da fosfomicina trometamol a droga de primeira escolha no tratamento da cistite aguda não complicada.**

# ♂ MASCULINO ♂



SINTOMAS



SOLICITAÇÃO DE EXAMES



RESULTADOS DOS EXAMES



DIAGNÓSTICO



1ª LINHA DE TRATAMENTO



2ª LINHA DE TRATAMENTO

\*Se não tiver utilizado nos últimos 6 meses



# FEMININO



disúria, polaciúria  
ausência sintomas genitais

lombalgia, febre

2 episódios  
em 6 meses  
ou  
3 episódios  
em um ano

leucitose, leucitúria,  
PCR elevado  
urocultura com  
antibiograma (coleta)

pré-menopausa  
não gestante  
sem alterações  
trato urinário  
sem comorbidades

Provável  
cistite aguda  
não complicada

Gestante

Infecção urinária  
recorrente

Pielonefrite aguda complicada

Pielonefrite  
não complicada

Fosfomicina  
trometamol  
3g - dose única  
Nitrofurantoína  
100 mg  
6/6 h  
5 dias

Fosfomicina  
trometamol 3g  
dose única  
Nitrofurantoína 100 mg  
6/6 h - 5 dias  
Amoxicilina +  
Clavulanato  
500/125mg  
8/8 h  
ou  
875/125mg  
12/12 h  
7 dias  
Cefuroxima  
250 mg 12/12 h  
7 dias

Urocultura  
com  
antibiograma

Escolha  
do ATB  
pela  
urocultura

Levofloxacino  
500 mg/d  
14 a 21 dias  
(não utilizado  
últimos 6 meses)

Cefalosporina  
3 G

Cefalosporina 2 G  
+  
Aminoglicosídeo

Aminoglicosídeo  
+  
Amoxicilina

US vias urinárias  
CT com contraste /  
RM: se refratária ao  
tratamento após  
72 horas, ou piora  
estado geral

Terapia empírica  
parenteral:

Levofloxacino  
750 mg - 1x/d

Ciprofloxacino  
400 mg - 2x/d

Ceftriaxona  
2 g - 1x/d

Alternativas  
(2ª linha)

Cefuroxima  
250 mg  
12/12 h  
7 dias

Amoxicilina +  
Clavulanato  
500/125 mg  
8/8 h ou  
875/125 mg  
12/12 h  
7 dias

Fosfomicina trometamol 3g - dose única  
Nitrofurantoína 100 mg 6/6 h - 5 dias

Terapia empírica oral:

Levofloxacino  
750 mg - 1 x/dia  
5 dias

Ciprofloxacino  
500 – 750 mg - 2x/dia -  
7 dias  
(se tx resistência <10%)



# FEMININO



Gestante

Ausência de  
sintomas  
leucocitose,  
urocultura positiva

Diabetes mal controlado  
Passagem ou troca  
de Nefrostomia  
Imunocomprometido -  
avaliar individualmente  
Cirurgia urológica que  
adentra urotélio

Bacteriúria  
assintomática

Fosfomicina 3g  
dose única

Nitrofurantóina 100 mg  
6/6 h - 5 dias  
(não após 37 semanas)

Cefalexina 500 mg  
12/12 h - 7 dias

Cefuroxima 250 mg  
12/12 h - 7 dias

Amoxicilina  
500 mg - 8/8 h  
ou  
875 mg - 12/12 h  
por 7 dias

NÃO TRATAR

Escolha ATB pela  
urocultura

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Hulscher, M.E., et al. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis*, 2010. 10: 167.
2. Cefai, C., et al. Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use. NICE Guidelines, 2015.
3. Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:227-41.
4. Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract* 2002;52:729-34.
5. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: the LUTIW project. *Scand J Prim Health Care* 2007;25:49-57.
6. Hooton T. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med* 2012;366:1028-37.
7. Johnson JR. Microbial virulence determinants and the pathogenesis of urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:261-78.
8. Nielubowicz GR, Mobley HL. Hostpathogen interactions in urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2010;7: 430-41.
9. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA*. 2002 May 22-29;287(20):2701-10.
10. Bradbury, S.M. Collection of urine specimens in general practice: to clean or not to clean? *J R Coll Gen Pract*, 1988. 38: 363.
11. Lifshitz, E., et al. Outpatient urine culture: does collection technique matter? *Arch Intern Med*, 2000. 160: 2537.
12. Fihn, S.D. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med*, 2003. 349: 259.
13. Kronenberg, A., et al. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. *BMJ*, 2017. 359: j4784.
14. Haddad JM, Fernandes DAA. Infecção do trato urinário. São Paulo, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) (2018) (Protocolo FEBRASGO - Ginecologia, no. 63/Comissão Nacional Especializada em Uroginecologia e Cirurgia Vaginal)
15. Wagenlehner FM, Hoyme U, Kaase M, Fünfstück R, Naber KG, Schmiemann G. Uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arztebl Int*. 2011 Jun;108(24):415-23.
16. FDA updates warnings for fluoroquinolone antibiotics. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-updates-warnings-fluoroquinolone-antibiotics>
17. European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. Quinolone and fluoroquinolone Article-31 referral, 2019.
18. Gupta K, Stamm WE. Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI. *Int J Antimicrob Agents*. 2002 Jun;19(6):554-6.
19. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol*. 2008 Nov;54(5):1164-75.
20. Hisano M, Bruschini H, Nicodemo AC, Srougi M. Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women in a Sao Paulo Quaternary Care Hospital: Bacterial Spectrum and Susceptibility Patterns. *Antibiotics (Basel)*. 2014 Mar 19;3(1):98-108.

# CADA MULHER É ÚNICA

e todas são feitas

de muitas histórias.

## Traturil

fosfomicina trometamol

Não deixe a cistite limitar o caminho.

### Comodidade posológica

### e o esquema para a ITU de repetição



#### Preciso

**1 única dose**  
é tão eficaz quanto  
quinolonas e outros  
antimicrobianos  
usados por 5 a  
7 dias<sup>1</sup>



#### Alívio Rápido

Elimina até **99%**  
das bactérias nas  
**3 primeiras horas**<sup>2</sup>



#### Potente

Concentração  
urinária inicial  
**300x maior** do  
que a CIM90  
para *E.coli*<sup>2</sup>

**Referências bibliográficas:** 1. Bula do produto Traturil 2. Gelfand M, Johnson R. single dose fosfomycin trometamol: evaluation in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection. Adv Ther 1997; 14(2): 479. 3. Moroni M: Monuril in lower uncomplicated urinary tract infections in adults. Eur Urol 1987; 13(suppl 1):101-104.

**TRATURIL** (fosfomicina trometamol). **FORMA FARMACÊUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES:** 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, se necessário, uma única dose oral de fosfomicina poderá ser usada durante a amamentação, 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 e anticoagulantes orais 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 e dor abdominal. **PÓSLOGIA:** 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 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\_V02.

**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.

**SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO**



Material científico de distribuição exclusiva para a classe médica.

