

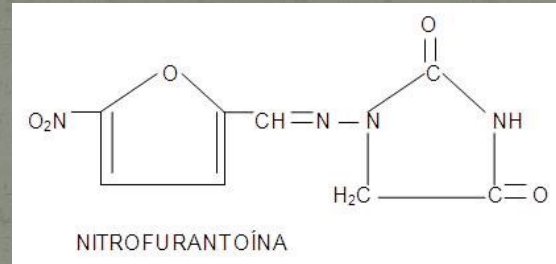
# Nitrofurantoína e Fosfomicina

---

**Nitrofurantóina**

# Nitrofurantoína - Generalidades

- Nitrofurano Sintético



## Pró-droga

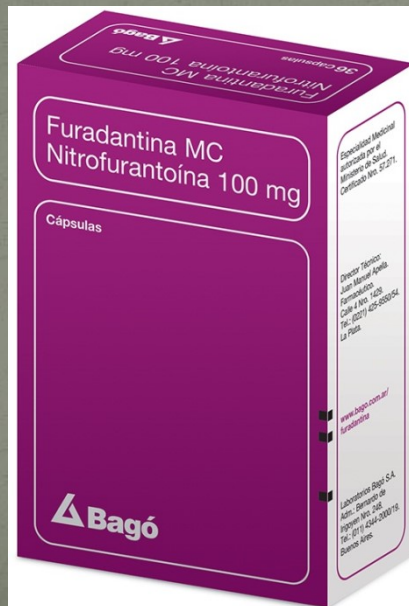
Sofre reação de redução para formar composto ativo

Bactérias a reduzem mais rapidamente que as células humanas  
(Atividade antimicrobiana seletiva)



# Nitrofurantoína – Preparações farmacêuticas

- 1) **Furadantina**: Forma microcristalina
- 2) **Macrofantina**: Forma macrocristalina (menos efeitos colaterais no TGI)



# Nitrofurantoína – Usos clínicos

- **Profilaxia** e **tratamento** das infecções do trato urinário (ITU) **baixo**



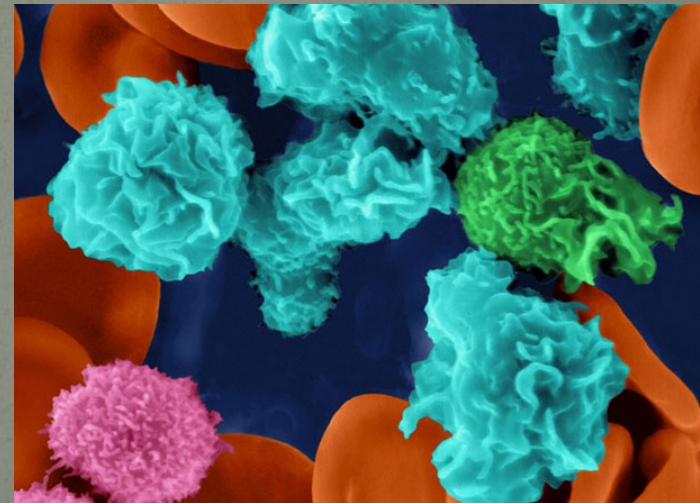
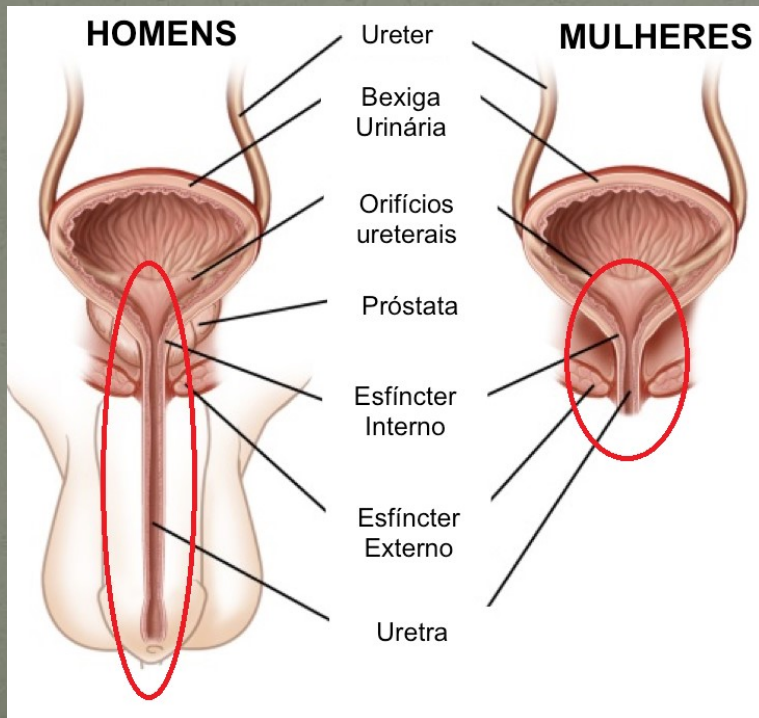
- (UFRN/2010) - Para diminuição da frequência das **cistites de repetição**, a recomendação de **quimioprofilaxia** é:
- A) Nitrofurantoína 100 mg/dia.
- B) Cefalexina 1 g/dia.
- C) Norfloxacinina 800 mg/dia.
- D) Ácido nalidíxico 1 g/dia.

- (UFRN/2010) - Para diminuição da frequência das **cistites de repetição**, a recomendação de **quimioprofilaxia** é:
- **A) Nitrofurantoína 100 mg/dia.**
- B) Cefalexina 1 g/dia.
- C) Norfloxacinina 800 mg/dia.
- D) Ácido nalidíxico 1 g/dia.



# ITU – Fatores de risco

- Mulheres
- Diabetes Mellitus





# ITU – Fatores de risco

- Cateterização prolongada
- Contaminação do saco coletor
- Sondagem urinária superior a 7 dias: ITU em até 25% dos pacientes



- (REVALIDA/2012) - Uma paciente de 17 anos de idade, estudante, é atendida em UBS com queixa de disúria, polaciúria e urgência urinária há 48 horas. Nega febre ou corrimento vaginal. Informa que tem vida sexual ativa e que seu namorado faz uso sistemático de preservativo. Não apresenta, ao exame físico, qualquer alteração relevante. A conduta médica mais adequada para essa jovem é:
  - a) solicitar urinocultura por micção espontânea e aguardar resultado para iniciar antibioticoterapia.
  - b) não solicitar qualquer exame complementar no momento e prescrever nitrofurantoína empiricamente.
  - c) solicitar sedimento urinário e, se piúria e bacteriúria presentes, prescrever sulfametoxazol e trimetoprima.
  - d) prescrever ciprofloxacina e azitromicina em dose única e encaminhar a paciente para exame ginecológico.
  - e) prescrever antiespasmódico via oral e solicitar ultrassonografia e radiografia simples de vias urinárias

- (REVALIDA/2012) - Uma paciente de 17 anos de idade, estudante, é atendida em UBS com queixa de disúria, polaciúria e urgência urinária há 48 horas. Nega febre ou corrimento vaginal. Informa que tem vida sexual ativa e que seu namorado faz uso sistemático de preservativo.

## Recomendação

O tratamento empírico está indicado em mulheres com disúria e polaciúria, na ausência de leucorreia e irritação vaginal, devido à elevada probabilidade de infecção urinária.

prescrever sulfametoxazol e trimetoprima.

- d) prescrever ciprofloxacina e azitromicina em dose única e encaminhar a paciente para exame ginecológico.
- e) prescrever antiespasmódico via oral e solicitar ultrassonografia e radiografia simples de vias urinárias

- (REVALIDA/2012) - Uma paciente de 17 anos de idade, estudante, é atendida em UBS com queixa de disúria, polaciúria e urgência urinária há 48 horas. Nega febre ou corrimento vaginal. Informa que tem vida sexual ativa e que seu namorado faz uso sistemático de preservativo. Não apresenta, ao exame físico, qualquer alteração relevante. A conduta médica mais adequada para essa jovem é:
  - a) solicitar urinocultura por micção espontânea e aguardar resultado para iniciar antibioticoterapia.
  - b) não solicitar qualquer exame complementar no momento e prescrever nitrofurantoína empiricamente.**
  - c) solicitar sedimento urinário e, se piúria e bacteriúria presentes, prescrever sulfametoxazol e trimetoprima.
  - d) prescrever ciprofloxacina e azitromicina em dose única e encaminhar a paciente para exame ginecológico.
  - e) prescrever antiespasmódico via oral e solicitar ultrassonografia e radiografia simples de vias urinárias

# Nitrofurantoína – Mecanismo de ação

## Efeito Bacteriostático

Através da inibição da Acetil CoA, há:

Redução do metabolismo energético

Alteração da síntese de RNA-m : Alteração síntese protéica

## Efeito Bactericida

Em altas concentrações, atua no DNA bacteriano.

# Nitrofurantoína - Farmacocinética

- Rapidamente absorvida no TGI
- $T_{1/2}$ : 20-60 min
- Distribuição ampla
- Concentra-se na urina
- Não atinge concentrações antibacterianas no plasma!
- Insuficiência renal: ↓ eficácia e ↑ toxicidade sistêmica
- Mais eficaz em pH ácido



# Nitrofurantoína – Espectro de ação

**Ativa contra muitas cepas de *E. coli* e *Enterococos***

***Pseudomonas* e *Proteus* são habitualmente resistentes.**

Muitas espécies de ***Enterobacter* e *Klebsiella* são resistentes.**

**pH alcalino** destrói a atividade antibacteriana: Urina não deve ser alcalinizada

As bactérias sensíveis **raramente tornam-se resistentes**



# Nitrofurantoína – Efeitos Colaterais

- Náuseas, vômitos, sonolência, cefaléia e erupções cutâneas
- Pneumonite intersticial (**febre, calafrios, tosse, dispnéia, dor torácica, infiltração pulmonar e eosinofilia**)
- Polineuropatias: Desmielinização e degeneração de nervos motores e sensitivos.
- Reações hepatotóxicas: Icterícia colestática, lesão hepatocelular, hepatite crônica ativa e **hepatite autoimune induzida por droga.**
- Reações dermatológicas: Urticária, exantemas maculopapulares.
- **Anemia hemolítica em pacientes com deficiência de G6PD**



# Deficiência de G6PD

| Grupo farmacológico                        | Exemplo de fármaco   |
|--|--|
| Antimalários                               | Primaquina   |
| Sulfamidas                                 | Sulfanilamida, Sulfapiridina, Sulfametoxazol                       |
| Sulfonas<br>Fármacos de conteúdo sulfúrico | Dapsona<br>Glibenclamida   |
| Nitrofuranos                               | <b>Nitrofurantoína</b>   |
| Analgésicos                                | Acetanilida  |
| Antipiréticos                              | Fenilhidrazina   |
| Outros                                     | Naftaleno, Azul-de-metileno, Fosfina, Espiramicina, Fenazopiridina |

Tabela 2 – Fármacos e químicos associados a hemólise na deficiência de G6PD



(PSU/2014) – Escolar, 9 anos de idade, após iniciar tratamento de ITU com nitrofurantoína desenvolve icterícia acompanhada de urina muito escura e com estado geral. Exames mostram queda de Hb, reticulocitose e aumento da bilirrubina indireta. O diagnóstico mais provável é

- A) Deficiência de glicose 6 fosfato desidrogenase
- B) Hepatite A
- C) Hepatite medicamentosa
- D) Síndrome de Gilbert

(PSU/2014) – Escolar, 9 anos de idade, após iniciar tratamento de ITU com nitrofurantoína desenvolve icterícia acompanhada de urina muito escura e com estado geral. Exames mostram queda de Hb, reticulocitose e aumento da bilirrubina indireta. O diagnóstico mais provável é

- A) Deficiência de glicose 6 fosfato desidrogenase
- B) Hepatite A
- C) Hepatite medicamentosa
- D) Síndrome de Gilbert

| Grupo farmacológico                        | Exemplo de fármaco   |
|--|--|
| Antimalários                               | Primaquina   |
| Sulfamidas                                 | Sulfanilamida, Sulfapiridina, Sulfametoxazol                       |
| Sulfonas<br>Fármacos de conteúdo sulfúrico | Dapsona<br>Glibenclamida   |
| Nitrofuranos                               | Nitrofurantoína  |
| Analgésicos                                | Acetanilida  |
| Antipiréticos                              | Fenilhidrazina   |
| Outros                                     | Naftaleno, Azul-de-metileno, Fosfina, Espiramicina, Fenazopiridina |

Tabela 2 – Fármacos e químicos associados a hemólise na deficiência de G6PD

(PSU/2014) – Escolar, 9 anos de idade, após iniciar tratamento de ITU com nitrofurantoína desenvolve icterícia acompanhada de urina muito escura e com estado geral. Exames mostram queda de Hb, reticulocitose e aumento da bilirrubina indireta. O diagnóstico mais provável é

A) Deficiência de glicose 6 fosfato desidrogenase

B) Hepatite A

C) Hepatite medicamentosa

D) Síndrome de Gilbert

| Grupo farmacológico                        | Exemplo de fármaco   |
|--|--|
| Antimalários                               | Primaquina   |
| Sulfamidas                                 | Sulfanilamida, Sulfapiridina, Sulfametoxazol                       |
| Sulfonas<br>Fármacos de conteúdo sulfúrico | Dapsona<br>Glibenclamida   |
| Nitrofuranos                               | Nitrofurantoína  |
| Analgésicos                                | Acetanilida  |
| Antipiréticos                              | Fenilhidrazina   |
| Outros                                     | Naftaleno, Azul-de-metileno, Fosfina, Espiramicina, Fenazopiridina |

Tabela 2 – Fármacos e químicos associados a hemólise na deficiência de G6PD

# Nitrofurantoína - Segurança

**CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL**

**Gestantes e crianças:**

**Contraindicado: 1º trimestre de gestação e 1º mês de vida**

**Idosos:**

**Mais suscetíveis à toxicidade pulmonar do fármaco**

**Fibrose pulmonar intersticial**

## 5. A NITROFURANTOÍNA PODE SER USADA NO TRATAMENTO DA CISTITE NÃO-COMPLICADA? EM QUAIS ESQUEMAS?

A utilização da nitrofurantoína, primeiro antimicrobiano seguro e efetivo para o tratamento da cistite, data de 1953. Trata-se de um antisséptico urinário indicado somente para ITU inferior, na medida em que não penetra adequadamente nos tecidos, nem alcança níveis sistêmicos<sup>25</sup>(D). Esse antimicrobiano não apresenta ação em pH alcalino e nas infecções por *Proteus sp* e *Pseudomonas aeruginosa*. Não deve ser utilizado em pacientes portadores de insuficiência renal, pois a concentração urinária da nitrofurantoína torna-se insuficiente e pode causar toxicidade sistêmica. Em portadores de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, pode determinar hemólise<sup>25</sup>(D). Por apresentar mecanismo de ação diferente das outras drogas usadas para o tratamento da cistite, a taxa de

dia durante sete dias proporciona índice de cura | por vários países e, no Brasil, a resistência atual

trimoxazol (160 mg de  
800 mg de sulfametoxazol)  
(A).

ão  
toína pode ser utilizada para  
ITU não-complicada, na dose  
icras por 7 dias, uma vez que  
menor duração são menos

ÃO DA AMPICILINA OU DA  
NO TRATAMENTO DA CISTITE  
ICADA DEMONSTRA BONS  
EVANDO-SE EM CONSIDERAÇÃO  
S ATUAIS DE RESISTÊNCIA  
E A ASSOCIAÇÃO SULFAME-  
ETOPRIM?

da ITU não-complicada na  
não-grávida alterou-se  
nos últimos anos, sendo a  
da empíricamente, em muitos  
lo reduzido. Tal estratégia tem  
agentes etiológicos previsíveis  
U e sobre o conhecimento das  
resistência antimicrobiana.  
se observado um significativo  
lência de resistência bacteriana  
bacterianos comumente utilizados.

da *E.coli*, principal patógeno  
causador de ITU, apresenta-se  
na o tratamento com ampicilina,  
fina e sulfametoxazol. Observa-  
ticamente significativo, no  
e cinco anos, para a resistência  
uso da cefalotina e ampicilina  
(B). O aumento da resistência  
trimetoprim está disseminado

# Importância da cor da urina - “Purple Urine Bag Syndrome”



- *Pseudomonas aeruginosa*
  - *E. Coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
  - *Proteus mirabilis*
- *Acinetobacter baumannii*
  - MRSA

# Nitrofurantoína – Urina acastanhada





# Nitrofurantoína – Interações medicamentosas

- Antagoniza a ação do **ácido nalidíxico** e do **ácido oxolínico**
  - Contra-indicada essa associação



- (PUC-PR/2013) Gestante de 18 anos e idade gestacional de 16 semanas traz urocultura solicitada na rotina de pré-natal e está assintomática. A urocultura revela E.coli e contagem de colônias acima de 100.000 ufc/ml. Antibiograma não demonstrou resistência aos antibióticos testados. Para esse caso, assinale a conduta CORRETA:
  - A) As quinolonas são a primeira escolha para esse tratamento.
  - B) A nitrofurantoína pode ser utilizada para tratamento.
  - C) A sulfa pode ser usada com segurança para tratamento nesse caso e em qualquer trimestre da gestação.
  - D) Não há necessidade de tratamento de bacteriúria assintomática na gestação.
  - E) Após tratamento não há necessidade de urocultura de controle.

- (PUC-PR/2013) Gestante de 18 anos e idade gestacional de **16 semanas** traz urocultura solicitada na rotina de pré-natal e está **assintomática**. A **urocultura** revela **E.coli** e contagem de colônias **acima de 100.000** ufc/ml. Antibiograma não demonstrou resistência aos antibióticos testados. Para esse caso, assinale a conduta CORRETA:

- A) As quinolonas são a primeira escolha para esse tratamento.
- B) A nitrofurantoína pode ser utilizada para tratamento.**
- C) A sulfa pode ser usada com segurança para tratamento nesse caso e em qualquer trimestre da gestação.
- D) Não há necessidade de tratamento de bacteriúria assintomática na gestação.
- E) Após tratamento não há necessidade de urocultura de controle.

- (UNICAMP/2010) - Mulher, 29 anos, primigesta, vem para consulta de pré-natal de rotina sem queixas clínicas. Idade gestacional= 29 semanas. Exame de urina: sem alterações. Urocultura: positiva para *E. coli multissensível*. O DIAGNÓSTICO E CONDUTA SÃO:
  - a) Bacteriúria assintomática; ácido nalidíxico e urocultura após o tratamento.
  - b) Cistite; nitrofurantoína, urocultura a cada 6 semanas e profilaxia com nitrofurantoína até o parto.
  - c) Bacteriúria assintomática; nitrofurantoína, urocultura a cada 6 semanas e profilaxia com nitrofurantoína até o parto.
  - d) Cistite; ácido nalidíxico e urocultura após o tratamento.

- (UNICAMP/2010) - Mulher, 29 anos, primigesta, vem para consulta de pré-natal de rotina sem queixas clínicas. Idade gestacional= 29 semanas. Exame de urina: sem alterações. Urocultura: positiva para *E. coli multissensível*. O DIAGNÓSTICO E CONDUTA SÃO:
  - a) Bacteriúria assintomática; ácido nalidíxico e urocultura após o tratamento.
  - b) Cistite; nitrofurantoína, urocultura a cada 6 semanas e profilaxia com nitrofurantoína até o parto.
  - c) Bacteriúria assintomática; nitrofurantoína, urocultura a cada 6 semanas e profilaxia com nitrofurantoína até o parto.
  - d) Cistite; ácido nalidíxico e urocultura após o tratamento.

# Nitrofurantoína - Custo

|                          |                  |                                   |                 |           |
|--------------------------|------------------|-----------------------------------|-----------------|-----------|
| Ⓢ <u>Hantina</u>         | <b>R\$ 20,00</b> | 5mg/ml, 1 suspensão oral, 120ml   | nitrofurantoína | Apsen     |
| Ⓡ <u>Macroantina</u>     | <b>R\$ 8,00</b>  | 100mg, caixa(s) com 28 acopo      | nitrofurantoína | Mantecorp |
| Ⓢ <u>Nitrofen</u>        |                  | 100mg, caixa(s) com 28 cápsula(s) | nitrofurantoína | Teuto     |
| Ⓢ <u>Nitrofen</u>        |                  | 100mg, caixa(s) com 24 cápsula(s) | nitrofurantoína | Teuto     |
| Ⓢ <u>Nitrofurantoína</u> | <b>R\$ 3,40</b>  | 100mg, caixa(s) com 28 cápsula(s) | nitrofurantoína | Teuto     |

Fosfomicina

# Fosfomicina - Generalidades

- Derivados do ácido fosfônico
- Fosfomicina: único de valor na prática clínica

Sal dissódico: uso **parenteral** (0,33g de Na<sup>+</sup>/g)

Sal cálcico: uso **oral**. 1/3 de biodisponibilidade

Fosfomicina Trometamol: uso **oral**. 50% de biodisponibilidade





# Fosfomicina - Mecanismo de ação

**Bactericida**

Inibe a enzima **enolpiruvato transferase**

Bloqueio da fase inicial da síntese da **parede celular**  
bacteriana

Gram positivos e Gram-negativos

# Fosfomicina - Farmacocinética

Molécula pequena, solúvel e **sem ligação a proteínas plasmáticas**.

Transportada para célula bacteriana pelo sistema de transporte do glicerol fosfato ou da glicose-6-fosfato

**Principal mecanismo de resistência: transporte inadequado** para o interior da célula bacteriana

Boa distribuição para tecidos.

Excreção **renal** por filtração glomerular em sua forma ativa

**Ajuste de dose na Insuficiência Renal**

# Fosfomicina – Efeitos adversos

Bem tolerada, não tóxica

Há↑ da eliminação de potássio – **Hipocalemia**

Apresentações parenterais:

IM = dor

IV = flebite

Alta carga de sódio



**Seu uso em gestante é seguro**

# Fosfomicina – Posologia

## Cistite não complicada:

- Mulher: 3g, VO (Sachê para ser diluído em água), **EM DOSE ÚNICA!**
- Homem: 3g/dia, VO (Sachê para ser diluído em água), por 3 dias



## Esquemas terapêuticos da cistite em grávidas

- Fosfomicina trometamol: administrada em jejum na dose única de 3g da apresentação em pó, diluída em copo d'água<sup>2,7(A)</sup><sup>8(B)</sup>;

 **Monuril**

**R\$ 33,00**

5,631g granulado envelope(s) 8g

fosfomicina trometamol

Zambon

Portanto, o tratamento da cistite, na grávida, sofre uma redução significativa com relação às drogas potencialmente utilizáveis. As possibilidades terapêuticas disponíveis para a gestante repousam sobretudo em antibióticos beta-lactâmicos, nitrofurantoína e fosfomicina e são, a seguir, apresentadas. Em relação aos beta-lactâmicos, autores de países nórdicos recomendam particularmente o pivmecilinam, por sua boa atividade contra os microrganismos urinários, boa absorção por via oral, pequeno grau de resistência microbiana, segurança na gestante e boa tolerabilidade<sup>6</sup>(A). Este antimicrobiano não está, porém, disponível no Brasil. **A apresentação da fosfomicina trometamol é a terapêutica de escolha para grávidas, por ser ativa contra enterobactérias e enterococos, ter eficácia próxima de 99%, não ter contra-indicação nestas pacientes e por ser empregada em dose única<sup>2,7</sup>(A)<sup>8</sup>(B).**

trometamol e a terapêutica de escolha para grávidas, por ser ativa contra enterobactérias e enterococos, ter eficácia próxima de 99%, não ter contra-indicação nestas pacientes e por ser empregada em dose única<sup>2,7</sup>(A)<sup>8</sup>(B).

ados, além  
ina (urina  
riamente,  
bilidade a  
bilidade e o  
role mais  
entanto,  
cada com  
colheita de

relativas  
agentes  
os (exceto  
um outro  
ção sulfa-  
imitações  
mlada no  
da trime-  
icterus no

sofre uma  
mente uti-  
sara a ges-  
etâmicos,  
tadas. Em  
icos reco-  
sa ativida-  
ão por via  
rança na  
o não está,  
fosfomicina

- (SMS de Macaé/2014) - O fármaco que **pode** ser utilizado no tratamento da **infecção urinária baixa** da **gestante** é
- A - Quinolona
- B - Tetraciclina
- C - Gentamicina
- D - Fosfomicina
- E - Cloranfenicol

- (SMS de Macaé/2014) - O fármaco que **pode** ser utilizado no tratamento da **infecção urinária baixa** da **gestante** é
- A - Quinolona
- B - Tetraciclina
- C - Gentamicina
- **D - Fosfomicina**
- E - Cloranfenicol

**Obrigado!!!**





# Referência bibliográfica

- 1• As Bases Farmacológicas da Terapêutica -Goodman & Gilman, 12ª edição.
- 2• Farmacologia Básica e Clínica -Bertram G. Katzung, 10ª edição.
- 3• Farmacologia. Penildon Silva, 6ª edição.
- 4• Munoz-DavilaMJ. Role of Old Antibiotics in the Era of Antibiotic Resistance. Highlighted Nitrofurantoinfor the Treatment of Lower Urinary Tract Infections.Antibiotics2014,3(1), 39-48; (Disponível em: <http://www.mdpi.com/2079-6382/3/1/39>)
- 5• Hyde T, Wright M, JaynesE, Nash K. Nitrofurantoinimmune-mediated drug-induced liver injury: a serious complication of a commonly prescribed medication Case Rep Published online.
- 6• Tavares W, Lopes HV, Castro R, et al. Cistite recorrente: Tratamento e Prevenção. Diretrizes Clínicas na Saúde Complementar, 2011. (Disponível em: [http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/cistite\\_recorrente-tratamento\\_e\\_prevencao.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/cistite_recorrente-tratamento_e_prevencao.pdf))
- 7• Rossi P, Oliveira RB, Ribeiro RM. Infecção urinária não complicada na mulher: Tratamento. Diretrizes Clínicas na Saúde Complementar, 2011. (Disponível em: [http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/infeccao\\_urinaria\\_nao-complicada\\_na\\_mulher-tratamento.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/infeccao_urinaria_nao-complicada_na_mulher-tratamento.pdf))
- 8• Sociedade Brasileira de Infectologia e Sociedade Brasileira de Urologia -Cistite em situações especiais: Tratamento. Projeto diretrizes, 2004. (Disponível em: [http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto\\_diretrizes/o33.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/o33.pdf)).