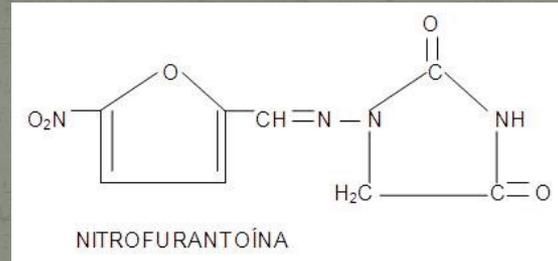


Nitrofurantoína e Fosfomicina

Nitrofurantóina

Nitrofurantoína - Generalidades

- Nitrofurano Sintético



Pró-droga

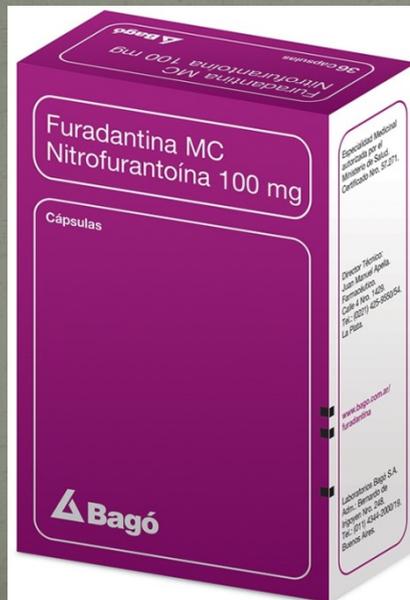
Sofre reação de redução para formar composto ativo

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**



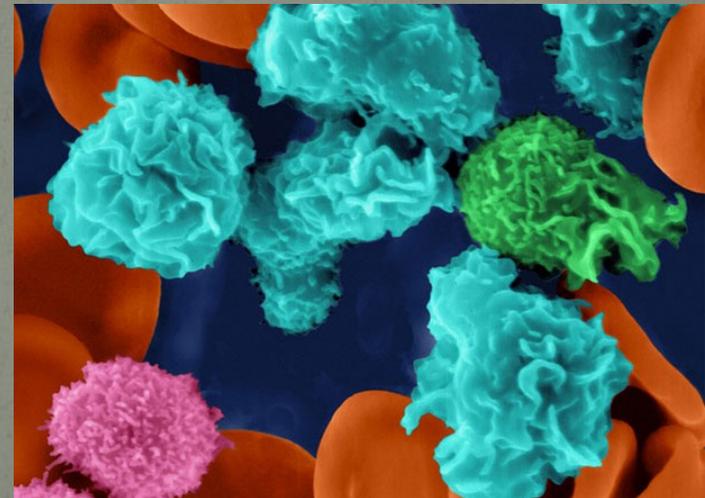
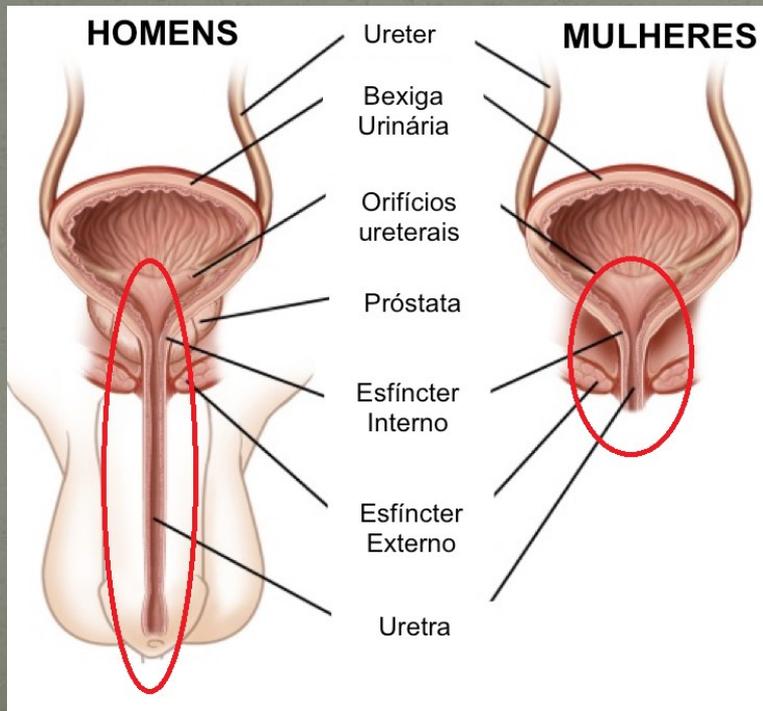
- (UFRN/2010) - Para diminuição da frequência das **cistites de repetição**, a recomendação de **quimioprofilaxia** é:
- A) Nitrofurantoína 100 mg/dia.
- B) Cefalexina 1 g/dia.
- C) Norfloxacinina 800 mg/dia.
- D) Ácido nalidíxico 1 g/dia.

- (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) Norfloxacin 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 Fármacos de conteúdo sulfúrico	Dapsona 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

(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 Fármacos de conteúdo sulfúrico	Dapsona 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 Fármacos de conteúdo sulfúrico	Dapsona 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 sistêmicos²⁵(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 hemólise²⁵(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 sulfametossazol)
9(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 sulfametossazol. Observa-
ticamente significativo, no
e cinco anos, para a resistência
uso da cefalotina e ampicilina
9(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>	R\$ 20,00	5mg/ml, 1 suspensão oral, 120ml	nitrofurantoína	Apsen
Ⓡ <u>Macrofantina</u>	R\$ 8,00	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>Nitrofurantoina</u>	R\$ 3,40	100mg, caixa(s) com 28 cápsula(s)	nitrofurantoina	Teuto

Fosfomicina

Fosfomicina - Generalidades

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

Sal dissódico: uso **parenteral** (0,33g de Na⁺/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^{2,7(A)}^{8(B)};

 **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 tolerabilidade⁶(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^{2,7}(A)⁸(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^{2,7}(A)⁸(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,
ofomicina

- (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)
- 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)
- 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).