

SAÚDE E AMBIENTE

V.7 • N.3 • Junho - 2019

ISSN Digital: 2316-3798

ISSN Impresso: 2316-3313

DOI: 10.17564/2316-3798.2019v7n3p117-132

ORCID: 2-7779-5126



EFETIVIDADE DA FOSFOMICINA CONTRA UROPATÓGENOS ISOLADOS EM UROCULTURAS

EFFECTIVENESS OF FOSFOMYCIN AGAINST UROPATHOGENS ISOLATED FROM UROCULTURE

EFFECTIVIDAD DE LA FOSFOMICINA CONTRA LOS UROPATÓGENOS AISLADOS EN UROCULTIVOS

Malone Santos Pinheiro¹

Álef Pereira dos Santos²

João Lucas Araújo Rocha³

Agenor Gomes dos Santos Neto⁴

RESUMO

Este estudo teve como objetivo investigar a susceptibilidade dos uropatógenos isolados em uroculturas à Fosfomicina, comparando-a com os demais antimicrobianos utilizados rotineiramente no tratamento das infecções do trato urinário não complicada (ITUNC). Para tanto, foram testadas 386 amostras positivas para uropatógenos isolados em uroculturas de origem diversa no Laboratório Monera Microbiologia na cidade de Aracaju/SE. Os resultados demonstraram que a *Escherichia coli*, o principal uropatógeno isolado, apresentou índice de resistência de apenas 4%, resultado inferior aos obtidos para outros uropatógenos como *Enterobacter* spp. (38%) e *Proteus* spp. (33%). A Fosfomicina demonstrou índices superiores de efetividade contra os uropatógenos estudados, quando comparada aos antimicrobianos comumente utilizados para tratamento de ITUNC. Concluiu-se, portanto, que a Fosfomicina apresentou índices de resistência inferior comparado às demais drogas comumente utilizadas para tratamento de ITUNC, que a susceptibilidade à Fosfomicina pode variar de acordo com o gênero/espécie microbiana e que um estudo com um número maior de isolados torna-se necessário para obtenção de dados mais fidedignos para alguns uropatógenos.

PALAVRAS-CHAVE

Fosfomicina. Farmacorresistência Microbiana. Cistite

ABSTRACT

This study aimed to investigate the susceptibility of uropathogens isolated in urocultures to Fosfomicin, comparing it with the other antimicrobials used routinely in the treatment of uncomplicated urinary tract infections (UUTI). For this, 386 uropathogen positive samples isolated from urocultures of different origin were tested in the Monera Microbiology Laboratory in the city of Aracaju/SE. The results showed that *Escherichia coli* showed a resistance index of only 4% for the main isolated uropathogen, a result lower than those obtained for other uropathogens such as *Enterobacter* spp (38%) and *Proteus* spp (33%). Fosfomicin demonstrated higher levels of effectiveness against the uropathogens studied, when compared to antimicrobials commonly used to treat UUTI. It was concluded, therefore, that Fosfomicin showed lower resistance indices compared to other drugs commonly used to treat UUTI and that the susceptibility to Fosfomicin may vary according to the microbial genus / species and that a study with a larger number of isolates it is necessary to obtain more reliable data for some uropathogens.

KEYWORDS

Fosfomicin. Drug Resistance. Microbial. Cystitis.

RESUMEN

Este estudio tuvo como objetivo investigar la susceptibilidad de los uropatógenos aislados en uroculturas a la Fosfomicina, comparándola con los demás antimicrobianos utilizados rutinariamente en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario no complicado (ITUNC). Para ello, se probaron 386 muestras positivas para uropatógenos aislados en uroculturas de origen diverso en el Laboratorio Monera Microbiología en la ciudad de Aracaju/SE. Los resultados demostraron que la *Escherichia coli*, el principal uropatógeno aislado, presentó un índice de resistencia de apenas 4%, resultado inferior a los obtenidos para otros uropatógenos como *Enterobacter* spp (38%) y *Proteus* spp (33%). La Fosfomicina demostró índices superiores de efectividad contra los uropatógenos estudiados, en comparación con los antimicrobianos comúnmente utilizados para el tratamiento de ITUNC. Se concluyó, por lo tanto, que la Fosfomicina presenta índices de resistencia inferior comparado a las demás drogas comúnmente utilizadas para tratamiento de ITUNC y que la susceptibilidad a la Fosfomicina puede variar de acuerdo con el género / especie microbiana y que un estudio con un número mayor de aislados se hace necesario para obtener datos más fiables para algunos uropatógenos.

PALABRAS CLAVE

Fosfomicina, Resistencia Microbiana a los Medicamentos, Cistitis.

1 INTRODUÇÃO

Infecções recorrentes do trato urinário têm sido observadas e analisadas com frequência na atualidade, apresentando características no aumento de resistência microbiana aos antibióticos utilizados, gerando um grave problema de saúde pública (GUERRA JÚNIOR *et al.*, 2018). Desta forma, a busca científica para o uso eficaz dos antimicrobianos frente às infecções urinárias torna-se necessária (SANTOS *et al.*, 2019).

A Fosfomicina é um antimicrobiano com efeito bactericida que foi descoberta em 1969 ao ser isolada pela primeira vez no rastreamento de culturas em caldo do fungo *Streptomyces fradiae*, a partir de amostras presentes no solo (FALAGAS *et al.*, 2019). Esta substância é um composto de baixo peso molecular, que pertence quimicamente ao grupo dos epóxidos fosforados e está disponível em duas formulações orais, Fosfomicina trometamina (ou Fosfomicina trometamol) ($C_3H_7O_4P - C_4H_{11}NO_3$) e Fosfomicina de cálcio ($C_3H_5CaO_4P$), além de uma formulação intravenosa, a Fosfomicina dissódica ($C_3H_5Na_2O_4P$) (MATTHEWS *et al.*, 2016; SASTRY; DOI, 2016).

Este antimicrobiano é administrado principalmente por via oral e absorvido parcialmente no intestino delgado por meio de dois mecanismos: um sistema mediado por um transportador de fosfato e um processo mais simples com cinética de primeira ordem (MATTHEWS *et al.*, 2016; PÉREZ *et al.*, 2014).

Estudos com Fosfomicina cálcica demonstraram existir uma variabilidade dos níveis séricos devido à interação dessa droga a nível gástrico. Foi determinado que antes de atingir o intestino delgado, a molécula de Fosfomicina sofre hidrólise pelo ácido clorídrico, sendo influenciada, também, pela taxa de esvaziamento gástrico. Estes fatores podem desencadear a redução da Fosfomicina e consequentemente afetar sua biodisponibilidade. Variações entre indivíduos com relação à acidez gástrica e taxa de esvaziamento gástrico podem explicar a alta variabilidade nos níveis séricos alcançados após a administração oral dessa droga (MATTHEWS *et al.*, 2016; DIJKMANS *et al.*, 2017).

A Fosfomicina liga-se às proteínas plasmáticas de forma insignificante, sendo amplamente distribuída em uma variedade de tecidos por meio da absorção gastrointestinal diretamente para corrente sanguínea, facilitada pelo seu baixo peso molecular. Além do soro, concentrações biologicamente relevantes de Fosfomicina foram medidas nos rins, bexiga, próstata, pulmões, ossos e líquido cefalorraquidiano, bem como em tecidos inflamados e líquido de abscesso (PÉREZ *et al.*, 2014; MATTHEWS *et al.*, 2016; SASTRY; DOI, 2016).

Quanto ao mecanismo de ação, a Fosfomicina atua na inibição da síntese de parede celular, competindo com a enzima piruvil-transferase que atua na formação do ácido acetilmurâmico. Para que isso ocorra, no estágio inicial de formação da parede celular, esse antimicrobiano liga-se irreversivelmente a esta enzima, impedindo a formação do ácido acetilmurâmico, um constituinte da parede celular (TAVARES, 2014).

Para exercer sua atividade no citoplasma bacteriano, a Fosfomicina liga-se a proteínas de transporte no qual envolve a L-glycerophosphate transport (GlpT) e hexose-monophosphate transport (UhpT) (MATTHEWS *et al.*, 2016). Uma vez no citoplasma, atua como um análogo do fosfoenolpiruvato e liga-se a UDP-N-acetilglucosamina-3-enolpiruvil transferase (murA), inativando assim a enzima enolpiruviltransferase que é essencial na biossíntese de peptidoglicano. Desta forma, a Fosfomicina atua no primeiro passo na biossíntese de peptidoglicano, levando à lise e morte de células bacterianas (HAUSER *et al.*, 2015; ZHANEL *et al.*, 2016).

Por intermédio do mecanismo de ação descrito anteriormente, a Fosfomicina apresenta um amplo espectro ação, sendo eficiente contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (CANDEL; CANTÓN, 2019). Estudos recentes demonstraram efetividade *in vitro* também contra microrganismos multiresistentes, a exemplo de *Klebsiella pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos, *Pseudomonas aeruginosa* produtora de betalactamase de espectro estendido e *Enterococcus* spp. resistente à Vancomicina (NAGEL *et al.*, 2015; SASTRY; DOI, 2016).

Apesar de ser um composto antigo, a Fosfomicina vem demonstrando, ainda, efetividade *in vitro* contra patógenos urinários multiresistentes como *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos. Seu amplo espectro de ação contra bactérias Gram-positiva e Gram-negativa, se deve pela sua antecipada ação na síntese da parede celular, tornando a bactéria vulnerável antes de ser completamente formada (NAGEL *et al.*, 2015; GRABEIN *et al.*, 2017).

Diante do exposto, o presente trabalho objetivou investigar a susceptibilidade dos uropatógenos isolados em uroculturas à Fosfomicina, comparando-a com os demais antimicrobianos utilizados rotineiramente no tratamento das infecções do trato urinário não complicada (ITUNC).

2 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo quantitativo e transversal realizado no laboratório Monera Microbiologia, na cidade de Aracaju/SE, referente ao período de maio a setembro de 2018, onde foram analisados o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos em 386 amostras positivas para uropatógenos isolados em uroculturas, de origens diversas. Foram considerados os microrganismos isolados em uroculturas que possuíssem relevância epidemiológica na etiologia da infecção do trato urinário e que tivessem sido submetidos ao antibiograma que contendo Fosfomicina.

As amostras foram inicialmente semeadas em meios de cultura primários Ágar CLED e Ágar MacConkey e os inóculos foram incubados em estufa bacteriológica por 24 horas à 35°C.

Após esse período, foi observado desenvolvimento de microrganismos que foram submetidos a posterior identificação fenotípica destinada a bactérias de interesse clínico, utilizando os critérios desenvolvidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 2013).

Para determinação da susceptibilidade aos antimicrobianos foi utilizado a técnica de disco difusão em Ágar Mueller Hinton para as seguintes drogas: Amoxicilina/Clavulanato (AMC), Cefalexina (CFA), Cefuroxima (CFX), Ceftriaxona (CRO), Ceftazidima (CAZ), Aztreonam (AZT) Fosfomicina (FOS),

Nitrofurantoína (NIT), Sulfa/Trimetopim (SMZ-TMP), Ampicilina/Sulbactam (AMP-SUB), Piperacilina/Tazobactam (PIP-TZB), Meropenem (MEM), Ampicilina (AMP), Norfloxacin (NOR), Ciprofloxacina (CIP), Levofloxacina (LEV) e Imipenem (IPM).

A interpretação dos resultados às drogas permitiu inferir o perfil de susceptibilidade dos microrganismos isolados às diferentes classes de antimicrobianos testados, baseando-se nos *breakpoints* determinados pelo *Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (Comitê Brasileiro de Testes de Susceptibilidade Antimicrobiana - BrCast, 2018).

Os dados obtidos foram analisados por estatística descritiva.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período estudado foram analisadas 386 amostras positivas para uropatógenos oriundos de uroculturas, onde a Fosfomicina foi testada em conjunto aos outros antimicrobianos. Analisando somente as uroculturas especificadas, foi observado que o microrganismo mais incidente foi a *Escherichia coli*, conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1 – Prevalência de microrganismos desenvolvidos em uroculturas testadas com Fosfomicina

Agente Etiológico	VA*	VR**
Escherichia coli	333	86,20
Enterobacter spp.	44	11,30
Proteus spp.	6	1,73
Citrobacter spp.	3	0,77
Total	386	100

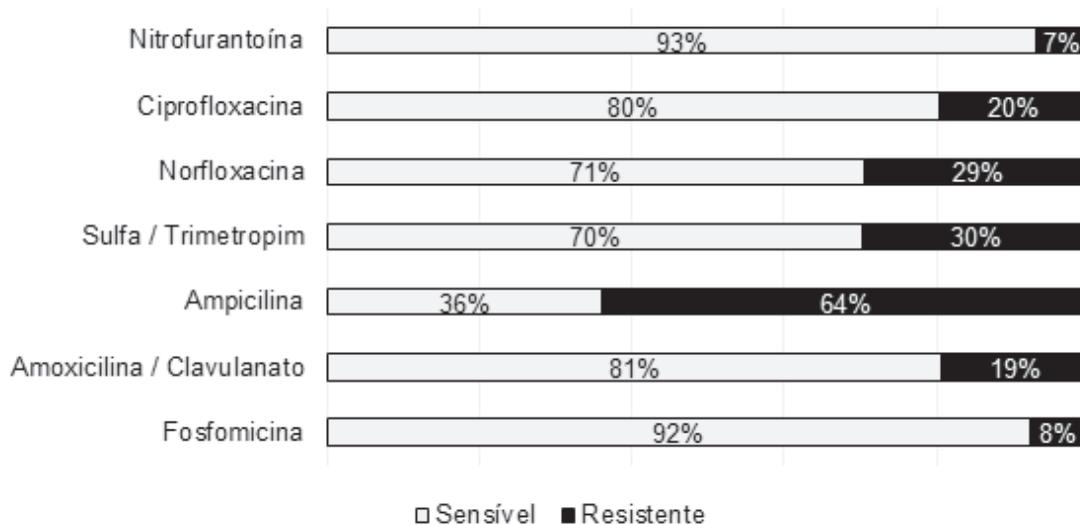
* VA = valor absoluto; ** VR = valor relativo (%)

Fonte: Dados da pesquisa.

Diversos estudos apontam que o uropatógeno mais comumente isolado em casos de infecção do trato urinário é *E. coli*. Evidências clínicas e experimentais indicam que a ascensão de microrganismos de origem entérica pela uretra, especialmente em mulheres, que possuem naturalmente um encurtamento desse canal, promovem o desenvolvimento de infecção do trato urinário (ITU) (SILVA *et al.*, 2014; BONKAT *et al.*, 2017; GRABEIN *et al.*, 2017; TULARA, 2018).

O teste de sensibilidade aos antimicrobianos foi realizado para todos os uropatógenos isolados no presente estudo e realizando uma análise geral da susceptibilidade destes, frente aos antimicrobianos comumente utilizados no tratamento da ITU, pode-se observar diferentes perfis de resistência de acordo com o tipo de antimicrobiano testado (FIGURA 1).

Figura 1 – Perfil geral de susceptibilidade dos uropatógenos isolados aos antimicrobianos



Fonte: Dados da pesquisa.

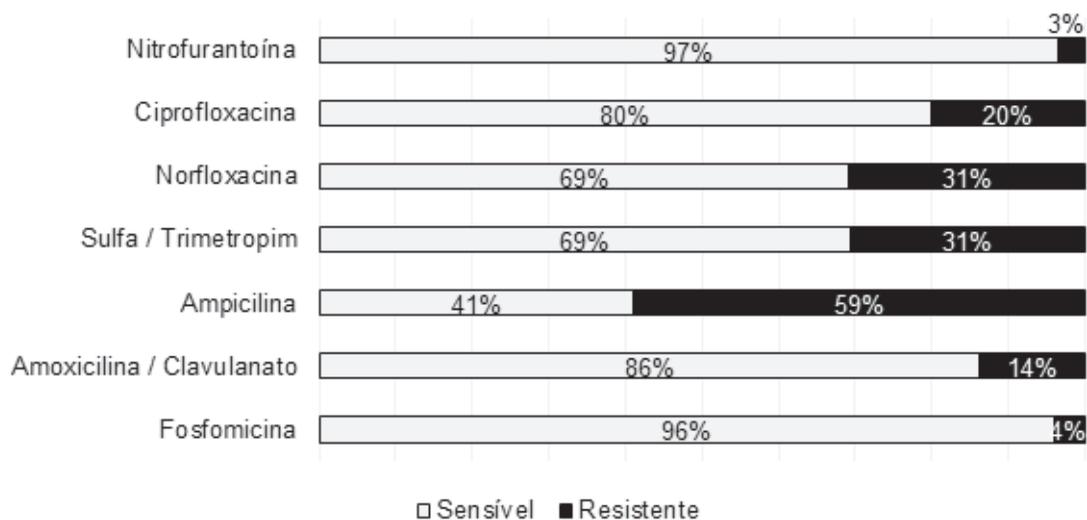
A partir da análise da figura 1, pode-se observar que os uropatógenos, de forma geral, apresentaram elevado índice de resistência à Ampicilina. Resultados intermediários foram encontrados para outros antimicrobianos utilizados no tratamento de ITUNC, a exemplo de Norfloxacina, Sulfa/Trimetropim, Amoxicilina/Clavulanato e Ciprofloxacina. Os menores índices de resistência foram observados para a Nitrofurantoína e Fosfomicina.

Segundo Silva e colaboradores (2014), tendo a terapia empírica como objetivo, valores de resistência microbiana superiores à 20% não são seguros quanto a sua efetividade. Tendo como base os

resultados obtidos, as drogas Norfloxacin e Sulfa/Trimetropim demonstraram índices não seguros, Amoxicilina/Clavulanato e Ciprofloxacina valores limítrofes, enquanto Nitrofurantoína e Fosfomicina foram as drogas que expressaram os menores índices de resistência e que podem estar associados a maior efetividade no tratamento (FARIÑA *et al.*, 2007; SILVA *et al.*, 2014).

Como já sabido, *E. coli* foi o microrganismo mais isolado. Para tanto, vale a pena enfatizar especificamente a susceptibilidade desse microrganismo frente aos antimicrobianos testados (FIGURA 2).

Figura 2 – Perfil de susceptibilidade *E. coli* frente às drogas comumente utilizadas para infecções do trato urinário não complicada - ITUNC

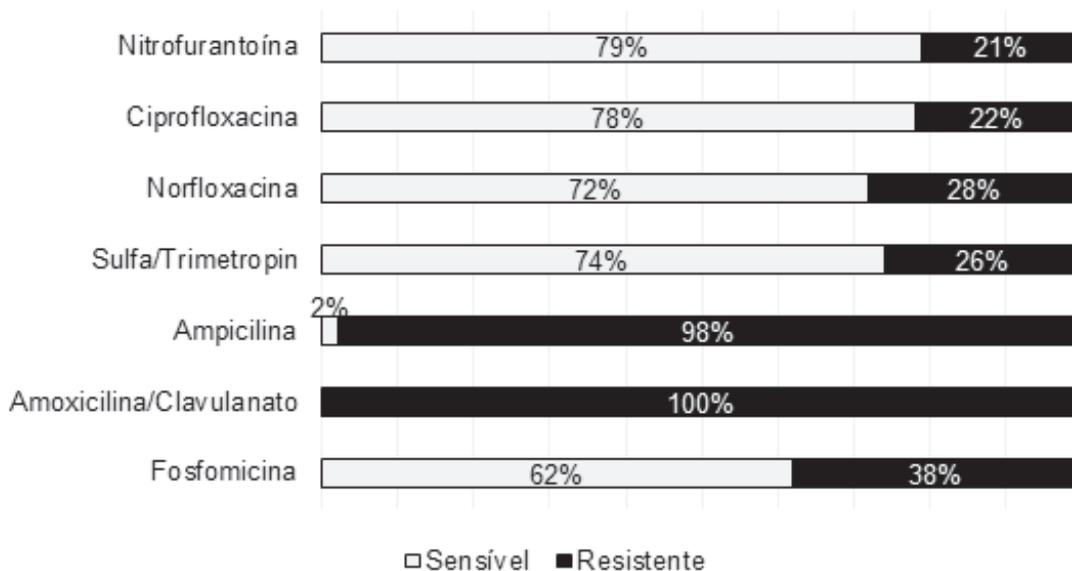


Fonte: Dados da pesquisa.

Pode-se notar que, analisando especificamente os dados referentes *E. coli* a droga Amoxicilina/Clavulanato apresentou índices de resistência inferiores ao panorama geral de uropatógenos, o que prediz um valor mais seguro para utilização no tratamento de ITUNC. A Ciprofloxacina persistiu em valores limítrofes, enquanto que a Nitrofurantoína e Fosfomicina demonstraram valores mais otimistas.

Observou-se, analisando especificamente a susceptibilidade aos antimicrobianos referente *Enterobacter spp.* (FIGURA 3), um maior índice de resistência, se comparada *E. coli*. No panorama apresentado a seguir, nenhuma droga objetivada no presente estudo apresentou níveis seguros para utilização em terapia empírica.

Figura 3 - Perfil de susceptibilidade de *Enterobacter* spp. frente às drogas comumente utilizadas para infecções do trato urinário não complicada - ITUNC.



Fonte: Dados da pesquisa.

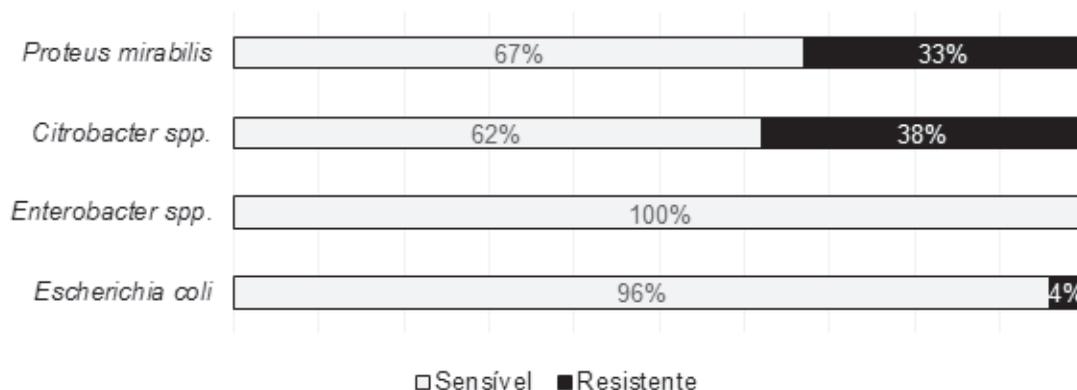
A família da *Enterobacteriaceae* pode apresentar o gene da enzima FosA, que em reação à Fosfomicina com o tripeptídeo glutationa, inativa-a por abertura do anel epóxido por meio da ligação ao aminoácido cisteína contido na glutationa, postulando-se que um gene codificante para uma glutationa-S-transferase seria o determinante plasmídico de resistência. Diante disso, todos os membros da família supracitada estão susceptíveis ao desenvolvimento de resistência à Fosfomicina. Especialmente nos casos de *Enterobacter cloacae*, nos últimos anos variantes desta enzima foram detectadas, como o gene FosA₂, aumentando os índices de resistência particularmente para o microrganismo em questão (NARCISO, 2011; CLSI, 2015; ZHAO *et al.*, 2015; SASTRY; DOI, 2016).

Em geral, enzimas FosA e FosX são produzidas por bactérias Gram-negativas, enquanto outra enzima, chamada FosB é produzida por bactérias Gram-positivas. Outro grupo de enzimas modificadoras de Fosfomicina mediadas por plasmídeos, a FosC, utiliza o ATP e adiciona um grupo fosfato à Fosfomicina, alterando assim suas propriedades e inativando o fármaco (NARCISO, 2011; BORISOVA *et al.*, 2014; SASTRY; DOI, 2016).

Os distintos perfis de resistência apresentados entras as cepas isoladas de *E. coli* e *Enterobacter* spp. à Fosfomicina, chamam a atenção para as peculiaridades trazidas por cada uropatógeno. A rea-

lização de um perfil geral de resistência, sem considerar o tipo de agente isolado pode superestimar ou até subestimar os índices de resistência microbiana. A Figura 4 demonstra os índices obtidos de resistência a Fosfomicina pelos principais uropatógenos isolados nessa pesquisa.

Figura 4 – Perfil de resistência à Fosfomicina frente aos principais uropatógenos isolados



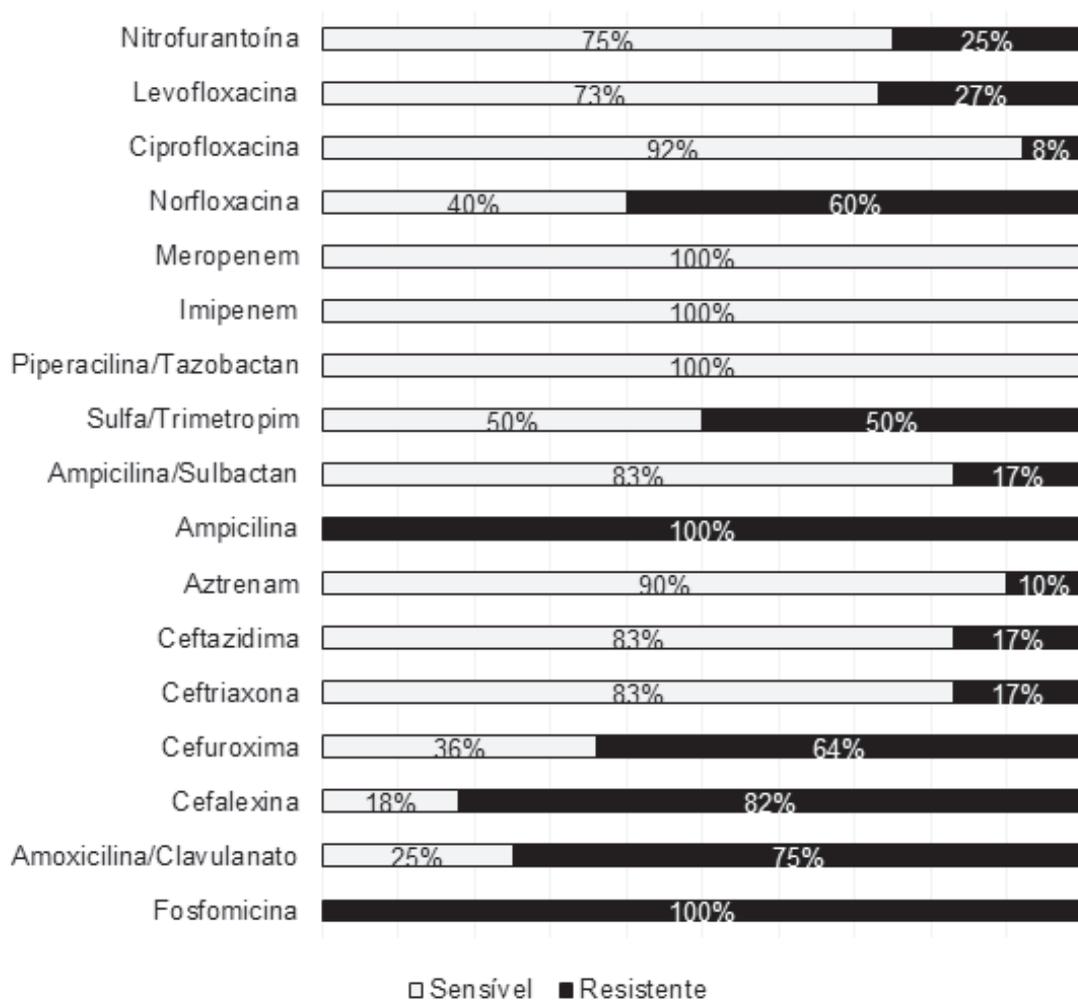
Fonte: Dados da pesquisa.

Observou-se que, analisando o desempenho somente da Fosfomicina frente aos uropatógenos mais isolados *Enterobacter spp.* e *Proteus mirabilis* demonstraram elevados índices de resistência. Já para o gênero *Citrobacter spp.* não foi observado resistência à Fosfomicina. Resultados similares foram encontrados por Keepers e colaboradores (2017), que detectaram uma resistência de apenas 0,4% à Fosfomicina pela *Escherichia coli*, contudo concentrações inibitórias mínimas mais elevadas foram obtidas quando o uropatógeno objetivado era *Proteus spp.* e *Enterobacter spp.*

Vale ressaltar ainda que, apesar de terem sido pesquisados uropatógenos presentes em 386 uroculturas, os percentuais obtidos para *Citrobacter spp.* e *P. mirabilis* foi restrito, o que gera a necessidade de estudos locais mais consistentes com esses microrganismos para melhor análise dos seus perfis de resistência.

Foi possível determinar que, analisando somente os casos de *E. coli* resistentes à Fosfomicina, as drogas utilizadas rotineiramente para o tratamento de ITUNC não demonstraram índices seguros de efetividade. As drogas com maior espectro de ação, que comumente são utilizadas para infecções do trato urinário complicada (Ceftriaxona, Ceftazidima, carbapenêmicos, Piperacilina/Tazobactan, Ampicilina+Subactan, Aztreonam e Ciprofloxacina), demonstraram índices de resistência inferiores a 20% (FIGURA 5).

Figura 5 – Perfil das drogas comumente utilizadas no tratamento de infecções do trato urinário não complicada - ITUNC em casos de *Escherichia coli* resistentes à Fosfomicina



Fonte: Dados da pesquisa.

Pode-se inferir que, analisando amplamente a efetividade dos antimicrobianos frente aos uropatógenos isolados, a Nitrofurantoína e a Fosfomicina apresentaram os menores índices de resistência se comparadas às drogas de primeira escolha para tratamento de ITUNC, a exemplo das Quinolonas.

As Quinolonas são antimicrobianos tipicamente utilizados no tratamento da ITU. Neste trabalho, este grupo foi representado por Norfloxacin e Ciprofloxacina. Norfloxacin é considerada uma antiga quinolona indicada somente em casos de ITUNC e não demonstrou resultados confiáveis para utilização empírica. Logo a Ciprofloxacina, considerada moderna e rotineiramente utilizada no tratamento da ITU, expressou valores limítrofes de resistência, sugerindo incerteza quanto sua eficácia em tratamento empírico. A utilização das drogas pertencentes a esse grupo podem sofrer com a aquisição de resistência bacteriana mediada por mutações nos genes codificantes das subunidades da DNA girase (*gyrA* e *gyrB*) e da topoisomerase IV (*parC* e *parE*) como, por genes plasmídicos como *qnrA*, *B* ou *S* e *aac(6′)-Ib-cr*. (NARCISO, 2011; VALOUR *et al.*, 2015; TULARA, 2018).

A Nitrofurantoína, apesar de ter expressado valores discretamente inferiores de resistência quando comparada à Fosfomicina, apresenta algumas dificuldades no que concernem suas propriedades farmacológicas. Algumas desvantagens são observadas quanto à biodisponibilidade da Nitrofurantoína, devido a não possuir boa penetração nos tecidos, nem alcançar níveis sistêmicos, o que limita sua atividade ao trato urinário (BONKAT *et al.*, 2017)

Existem, ainda, restrições para utilização da Nitrofurantoína em alguns casos, a saber: portadores de insuficiência renal, devido à ineficaz excreção urinária, que pode acarretar toxicidade sistêmica; portadores de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, que possuem taxa de hemólise aumentada com o uso desta droga. Quanto à duração do tratamento desta, deve ser de sete dias, uma vez que o tratamento de curta duração (três dias) apresenta menor eficácia clínica e microbiológica. Esse fato, além de aumentar os custos do tratamento, também dificulta sua plena adesão (ROSSI *et al.*, 2011; BONKAT *et al.*, 2017).

Quanto à Fosfomicina, essa ganhou relevância terapêutica nos últimos anos devido principalmente ao seu amplo espectro de ação que abrange bactérias Gram-negativa e Gram-positiva. A efetividade, utilizando essa droga têm sido observada também contra microrganismos multirresistentes, a exemplo de enterococos resistentes à vancomicina (VRE) e enterobactérias produtoras de -lactamase de espectro estendido (ESBL). (NARCISO, 2011; TULARA, 2018; CANDEL; CANTÓN, 2019).

O elevado número de ITU causadas por enterobactérias multirresistentes do tipo ESBL ou -lactamase do tipo AmpC tem elevado o insucesso terapêutico com drogas de espectro de ação restrito. Nesses casos a utilização dos carbapenêmicos têm sido a alternativa tipicamente utilizada por diversos serviços de saúde (NARCISO, 2011). Estudos com enfoque na Fosfomicina lograram resultados satisfatórios para o tratamento das multirresistências supracitadas. Este fato auxilia a diminuição do aparecimento da resistência aos carbapenêmicos, que são drogas muito úteis no tratamento de diversos tipos de infecções graves (BORISOVA *et al.*, 2014; VALOUR *et al.*, 2015)

A utilização sinérgica da Fosfomicina com outras drogas também tem tido sucesso terapêutico e preventivo no que concerne ao aparecimento de resistência microbiana. Pérez e colaboradores (2015), em estudo com cepas de *Escherichia coli* produtoras ESBL revelaram que a associação entre Fosfomicina e Meropenem reduziu satisfatoriamente as taxas de crescimento microbiano, bem como diminuiu o surgimento de mecanismos de resistência à Fosfomicina.

Adicionalmente, a Fosfomicina tem sido indicada fortemente como droga de escolha para trata-

mento de ITUNC uma vez que sua posologia, em dose única (3g de Fosfomicina trimetamina) facilita a adesão e tem demonstrado boa efetividade, sobretudo em mulheres. Outra questão importante é que o tratamento com a Fosfomicina, se comparado às demais drogas, apresenta uma redução de custo, mesmo em situações em que este é realizado em três dias (SILVA ., 2014; BONKAT ., 2017).

4 CONCLUSÃO

Os resultados expressos no presente trabalho permitiram inferir que a Fosfomicina asseverou os menores índices de resistência aos uropatógenos isolados, juntamente com a Nitrofurantoína.

As peculiaridades referentes ao tipo microbiano isolado coincidem na interferência do grau de confiabilidade das drogas testadas, haja vista, que a eficiência da Fosfomicina e Nitrofurantoína, apesar de demonstrar melhores resultados que as demais drogas testadas, ainda sim difere para *Escherichia coli* e *Enterobacter* spp.

A eleição da Fosfomicina como droga de escolha para tratamento de ITUNC, parece não somente basear-se no grau de resistência das bactérias, mas também as suas propriedades farmacológicas que beneficiam a adesão ao tratamento e também ao seu menor custo.

REFERÊNCIAS

BONKAT, G. . **EAU Guidelines on Urological Infections**. Amsterdam. European Association of Urology. 2017. Disponível em: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/?type=archive>. Acesso em: 30 jan. 2019.

BRCAS - Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. **Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIMs e diâmetros de halos**. Versão válida a partir de 30-07-2018. 2018. Disponível em: <http://brcast.org.br/documentos/>. Acesso em: 25 jan. 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Microbiologia clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 6: Detecção e Identificação de Bactérias de Importância Médica**. Brasília: ANVISA, 2013. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/deteccao-e-identificacao-de-bacterias-de-importancia-medica>. Acesso em: 30 jan. 2019.

BORISOVA, M. *et al.* Blocking peptidoglycan recycling in *Pseudomonas aeruginosa* attenuates intrinsic resistance to Fosfomycin. **Microb Drug Resist**, v. 20, n. 3, p. 231-237, 2014.

CANDEL, F. J.; CANTÓN, R. Uso actual de la fosfomicina: del laboratorio a la práctica clínica. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, v. 37, n. 1, p. 1-3, 2019.

CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Approved Standard. CLSI document M100-s25**, Wayne, PA. 2015.

DIJKMANS, A. C. *et al.* Fosfomicin: Pharmacological, clinical and future perspectives. **Antibiotics**, v. 6, n. 4, e24, 2017.

FALAGAS, M. E. *et al.* Resistance to fosfomicin: mechanisms, frequency and clinical consequences. **Int J Antimicrob Agents**, v. 53, n. 1, p. 22-28, 2019.

FARIÑA, N. *et al.* Actividad *in vitro* de fluoroquinolonas en bacilos gramnegativos aislados de urocultivos de pacientes ambulatorios. **Mem Inst Investig Cienc Salud**, v. 5, n. 1, p. 15-18, 2007.

GRABEIN, B. *et al.* Intravenous fosfomicin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. **Clin Microbiol Infect**, v. 23, n. 6, p. 363-372, 2017.

GUERRA JÚNIOR, G. E. S. *et al.* Infecções do trato urinário: frequência e etiologia em pacientes não hospitalizados. **Rev Unimontes Cient**, v. 20, n. 1, p. 112-126, 2018.

HAUSER, C. *et al.* In vitro activity of fosfomicin alone and in combination with ceftriaxone or azithromycin against clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 59, n. 3, p.1605-1611, 2015.

MATTHEWS, P. C. *et al.* Oral fosfomicin for treatment of urinary tract infection: a retrospective cohort study. **BMC Infect Dis**, v. 16, n. 1, e556, 2016.

NAGEL, J. L. *et al.* Clinical efficacy of Fosfomicin for the treatment of complicated lower tract and uncomplicated urinary tract infections. **Int Arch Med**, v. 8, e151, 2015.

NARCISO, A. R. C. **Mecanismos de resistência** à Fosfomicina em bactérias uropatogênicas. 2011. 47f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Lisboa, 2011.

PÉREZ, D.S. *et al.* Fosfomicin: uses and potentialities in veterinary medicine. **Open Vet J**, v. 4, n. 1, p. 26-43, 2014.

ROSSI, P. *et al.* **Federação brasileira das associações de ginecologia e obstetrícia. associação médica brasileira e agência nacional de saúde suplementar**. 2011. Disponível em: http://diretrizes.amb.org.br/ans/infeccao_urinaria_ao-complicada_na_mulher-tratamento.pdf. Acesso em: 1 nov. 2018.

SANTOS, B. V. *et al.* Internações por condições sensíveis à atenção primária no estado de Rondônia: estudo descritivo do período 2012-2016. **Epidemiol Serv Saúde**, v. 28, n. 1, e. 2017497, 2019.

SASTRY, S.; DOI, Y. Fosfomicin: Resurgence of an old companion. **J Infect Chemother**, v. 22, n. 5, p. 273-280, 2016.

SILVA, R. O. *et al.* Perfil de resistência de enterobactérias em uroculturas de pacientes ambulatoriais na cidade de Aracaju/SE. **Scientia Plena**, v. 10, n. 11, e. 116201-1, 2014.

TAVARES, W. **Antibióticos e quimioterápicos para o clínico**. 3. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2014.

TULARA, N. K. Nitrofurantoin and Fosfomicin for Extended Spectrum Beta-lactamases Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. **J Global Infect Dis.**, v. 10, n. 1, p. 19-21, 2018.

VALOUR, F. *et al.* Antimicrobial activity against intraosteoblastic *Staphylococcus aureus*. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 59, n. 4, p. 2029- 2036, 2015.

ZHANEL, G. G. *et al.* Fosfomicin: A first-line oral therapy for acute uncomplicated cystitis. **Can J Infect Dis Med Microbiol**, v. 2016, e. 2082693, 2016.

ZHAO, J. Y. Coexistence of SFO-1 and NDM-1 -lactamase genes and fosfomicin resistance gene fosA3 in an *Escherichia coli* clinical isolate. **FEMS Microbiol Lett**, v. 362, n. 1, p. 1-7, 2015.

