

# O que mudou na indicação da quimioprofilaxia? Quais as opções medicamentosas?

Nilzete Liberato Bresolin
Universidade Federal Santa Catarina
Hospital Infantil Joana de Gusmão Florianópolis – SC -2019
nilzete.bresolin@hotmail.com

Declaro não haver conflito de interesse que possam ser relacionados à minha apresentação!



1. Considerações Gerais Quimiprofilaxia em ITU

2. O que Mudou na Quimioprofilaxia

3. Quais as Opções Medicamentosas?





# ITU febril é infecção bacteriana comum em crianças jovens

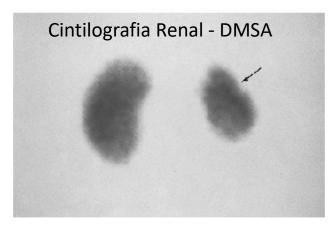
Morello W et al. Pediatr Nephrol. 2016;31(8)1253-1265



Até os 7 anos Aproximadamente



# 15% - 20% c/ ITU febril evoluem c/ cicatriz renal em acompanhamento de longo



1280 crianças (1 ITU) em 9 estudos – 15.5% cicatriz renal

Shaikh N et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection:a **meta-analysis** with individual patient data. JAMA 2014; 168:893-0

~20% das crianças com ITU - recidiva sintomática A lógica por trás do uso quimioprofilaxia seria:

Prevenir recidivas (desconforto/estresse familiar, PN/sepse) e sequelas em longo prazo – cicatriz renal: HAS, proteinúria/microalbuminúria, DRC

Há muitos estudos e muitas controvérsias (poucos RDMZ e Controlados)
Faltam evidências eficácia p/ evitar recidivas população infantil

Williams G et al. Cochrane Database Syst Rev 2011(3) CD001534

Hewitt IK et al. Pediatrics 2017; 139:e20163145



# Quimioprofilaxia

1950 – 1°uso empírico da QP (apenas em 1960 - 1°estudo controlado)

1991 Consenso do Royal College of Physicians de Londres

QP em ITU, uropatia até término diagn/trat. e

nas cçs c/ RVU p/ prevenir dano renal

1997 Associação Urológica Americana Manter QP cçs c/RVU até 5 anos

Montini G et al. NEJM 2011;365:239-50



### Quimioprofilaxia 1990-2010



Alto risco cicatriz renal

ITU febril
RVU
Uropatias obstrutivas
Pielonefrites recorrentes
Imunodeficientes
Bexiga neurogência c/RVU

■ ITU repetição com TU normal e S Disfunção Vesical e Intestinal

# Quimioprofilaxia



Baixas doses antibióticos ou quimioterápicos períodos prolongados



Conc subterapêuticas impeçam síntese fímbrias bactéria, e sua multiplicação

Prevenir recidivas ITU – eliminar principais fatores ligados à gênese lesões renais



# Droga profilática ideal: como escolher?

É essencial conhecer padrão local resistência (e, sensibilidade individual)

Devido variabilidade regional de resistência

# Drogas profiláticas ideais



- Baixo nível sérico e alto nível urinário
- Amplo espectro com menor efeito sobre a flora intestinal
- Mínimos efeitos colaterais e mínima resistência bacteriana

# Quimioprofilaxia 1990 à 2010

■ Dose única noturna (1/3 – 1/2)



- Sulfametoxazol + trimetoprim
- Ácido Nalidíxico
- Em <2meses: Cefalexina</p>
- Kaneko et al. Antibiotic prophylaxis by low-dose cefaclor in children with vesicoureteral reflux. Pediatr Nephrol 2003;18:468-70

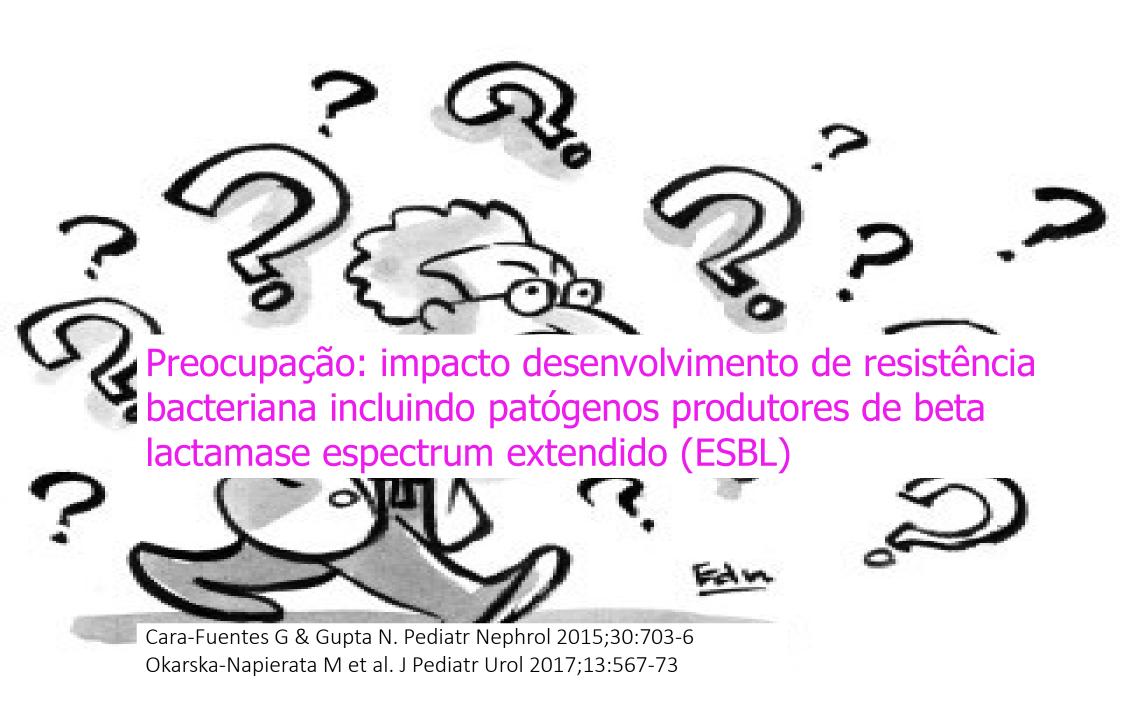


1. Considerações Gerais Quimiprofilaxia em ITU

2. O que Mudou na Quimioprofilaxia?

3. Quais as Opções Medicamentosas?





Swedish Reflux Trial. J Urol 2010;184:286 203 cçs RVU III ou +. Correção x QP x observação

- ♀ < 4 anos refluxo III e IV QP menor incidência ITU e nenhuma cicatriz

Leslie B et al. J Urol 2010;184: 1093 110 cçs RVU após suspender QP – maior ITU c/ RVU III e disfunção de eliminação

PRIVENT. NEJM 2009;361:1748
546 cçs RVU qq grau QP diminuição modesta ocorrência ITU sintomática

RIVUR NEJM maio de 2014.

607 cçs 280 RVU I ou II e 322 RVU III ou IV 1° /2<sup>a</sup> ITU febril — QP c/ sulfa ↓ 50% recorrência ITU febril embora não # ocorrência de cicatriz renal ↑Benefício ITU febril, disfunção vesico-intestinal, RVU alto grau



#### **IMPORTANTE**

<u>Pediatrics</u>
<u>May 2017, VOLUME 139 / ISSUE 5</u>
<u>Review Article</u>



Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infection—Related Renal Scarring: A Systematic Review. (7 estudos RDMZ 1427)

Ian K. Hewitt, Marco Pennesi, William Morello, Luca Ronfani, Giovanni Montini

Pielonefrite aguda possa resultar: cicatriz renal

Estudos prospectivos recentes: pequeno benefício QP p/prevenir ITU sintomática e febril porém sem capacidade de prevenção cicatriz renal

QP não está indicada prevenir cicatriz renal após 1°ou2°ITU em crianças saudáveis

QP não é "tão" efetiva em prevenir recorrência de ITU, pielonefrite ou novas cicatrizes renais

Pode resultar resistência bacteriana

Complicações ATB prolongada: 8-10% especialmente nos primeiros 6m Naúsea, vômitos, reações pele, hepatotoxicidade, complicações hematológicas

Williams G, Craig JC. Curr Opin Infect Dis 2009;22:72-6

E o que dizem Guidelines das Sociedades Internacionais

Chua M et al. Canadian Urological Association 2018;12:112-8



The Spanish Clinical Practice Guideline Aragon Health Sciences Institute (I+CS);2011.259p

American Academy of Pediatrics AAP

Pediatrics, 2011;128:495-610 – Reaffirmation of AAP clinical practice guideline Pediatrics 2016

National Institute for Health and Clinical Excellence

Clinical guideline [CG54]Published date: August 2007 Last updated: October 2018

# Guidelines ITU Manuseio longo tempo



- Spanish and NICE
  - QP não recomendada após 1° episódio de ITU, porém considerar em ITU recorrente
- Spanish: QP dilatação TU e suspeita obstrução até confirmar diagn e tratamento adequado Idem para RVU alto grau ♀III a V e ♂ IV a V e reavaliar após 1 ano
- AAP 2011/2016 não faz recomendações sobre QP Afirma: embora a efetividade QP para prevenir ITU não tenha sido demonstrada, o conceito tem razoabilidade biológica

Chua M et al. Canadian Urological Association 2018;12:112-8

NICE 2017. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. <a href="www.nice.org.uk/guidance/CG54">www.nice.org.uk/guidance/CG54</a>
Pediatrics. 2016;138(6):e20163026pmid:27940735



NICE se ITU ocorrer durante QP – mudar o preventivo e não aumentar a dose

# Canadian Pediatric Society – 2015



- Pensamento tradicional: lactentes/cçs RVU qq grau risco ↑ITU recorrente e dano renal
- Análise estudos base: qualidade ruim (definições ITU  $\nabla$ )
- Ainda QP previna ITU dúvida ITU recorrente em rim normal causaria dano renal
- Importante
- Tratar constipação, esclarecer pais sobre importância diagn/trato precoce ITU

Nickavar A & Soutoudeh K. Int J Prev Med 2011;2:4-9



Urinary Tract Infections in Children: EAU/ESPU Guidelines. Raimund Stein. European Association of Urology 2015;67:546-558

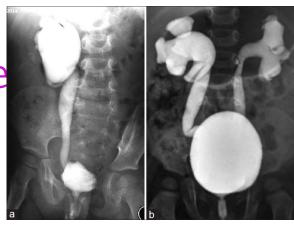


- Embora estudos RDMZ prospectivos tenham desafiado a eficácia da QP
- Um subgrupo pacientes "perdido" pelos grandes estudos RDMZ se beneficia QP
- RIVUR NEJM maio de 2014 607 cçs 280 RVU I/II e 322 RVU III/IV 1° /2ª ITU febril – QP sulfa ↓ 50% recorrência ITU febril Não #novas cicatrizes. ÎBenefício ITU febril, disfunção vesico-intestinal, RVU alto grau
- Swedish Reflux Trial. J Urol 2010;184:286 203 cçs RVU III ou +. Correção x QP x observação

  - ♀ 8/43 observação – novas cicatrizes

# Fatores predisponentes p/ ITU recorrente

- Anormalidades Genito-urinárias (RVU, uropatias, MM)
- Disfunção vesical e intestinal
- Comprometimento imunológico
- Cateterização vesical hospitalizados Tchance ITU em 5-10%/dia após 48hs
- Ausência de aleitamento materno
- Prepúcio reservatório germes causadores



# Medidas preventivas p/ √recorrência de ITU

Chua M et al. Canadian Urological Association 2018;12:112-8



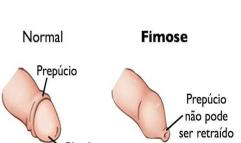
Spanish and NICE

 Recomendam focar: padrão de disfunção urinária (biofeedback, neuromodulação, anticolinérgicos), hábitos intestinais, oferta adequada fluidos e modificações comportamentais

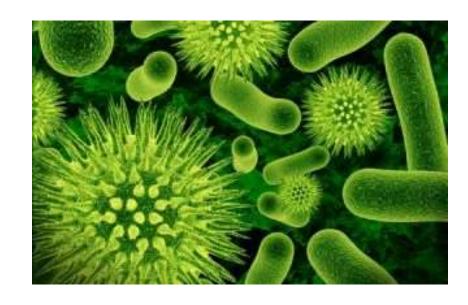
# Prevenção

 Leite materno: transferência fatores de proteção IgAs, oligossacárides anti-adesivos, glicoproteínas e citocinas que protegem contra ITU Levi et al. Pediatr Nephrol 24: 527-31; 2009

Circuncisão: prepúcio reservatório bactérias causadoras de ITU
 Deve ser considerada: meninos ITU recorrente pesando riscos x benefícios
 AAP Task Force on Circumcision. Pediatrics. 2012 Sep. 130:585-6
 D Singh-Grewal, J Macdessi, J Craig. Arch of Dis in Child 2005;90:853-858
 12 estudos RDM7



# Prevenção



Indefinido e controverso

Probióticos: m.o. vivos que existem natural<sup>mente</sup> intestino humano e trato urogenital

Podem interferir c/ adesão de patógenos, formação de biofilme e modular resposta imune

E têm despertado interesse em proteção contra ITU recorrente



#### 128 pacientes (1-18 anos) RVU primário

RDMZ probiótico 1 a 12m 64 Lactobacilos acidophillus 10x 10<sup>8</sup>UFC/g 64 sulfa-trimetoprim (10/2mg/kg)

Não diferença significativa recorrência ITU 32,8% x 40.6%

Incidência organismos resistentes causadores ITU recorrente significante < grupo probiótico

Probióticos podem ser considerados alternativa natural p/QP em lactentes c/RVU primário

Lee SJ & Lee JW. Pediatr Nephrol 2015;30:609-13

Masson P et al. Infect Dis Clin North Am 2009;23:355-85 Shah G et al. Paediatr Drugs 2005;7:339-46 Nickavar A& Soutoudeh K. Int J Prev Med 2011;2:4-9

Não há dados suficientes inferir efeito preventivo de probióticos em ITU recorrente



#### Cranberries ???

Ingredientes ativos impedem adesão bactérias à parede da bexiga

Revisão sistemática 24 estudos 4473 Pequeno benefício ♀c/ ITU recorrente s/ significância

Não se pode fazer recomendação p/ consumo diário cranberry

Jepson RG et al. Cochrane Database Syst Rev 2012 Oct 17. 10:CD001321.

European Association of Urology - Urologycal Infections, 2018

### Profilaxia: condições alto risco de lesão renal ou urosepses

- Obstrução grave: até correção
- RVU > grau III
- Pielonefrites recorrentes
- ITU recorrente sintomática especial<sup>mente</sup> SDVI
- Bexiga neurogênica <18m com RVU</li>
- Imunodeficientes
- Urolitíase

Nickavar A& Soutoudeh K. Int J Prev Med 2011;2:4-9 Chua M et al. Canadian Urological Association 2018;12:112-8 Robinson JI et al. Pediatr Clin Health 2015;20:45-7











1. Considerações Gerais Quimiprofilaxia em ITU

2. O que mudou na QP

3. Quais as opções medicamentosas?





# Resistência Bacteriana

Tabela - Porcentagem de resistência de bactérias isoladas em cultura de urina. Florianópolis, 2019.

Bactéria	E. Coli	Proteus mirabilis	Klebsiella pneumoniae		
	N = 316	N = 143	N = 8		
Antibióticos (% Resist.)					
Cefalotina	57%	3%	33%		
SMZ+TMT	27%	15%	12%		
Ac. Nalidíxico	19%	1%	12%		
Nitrofurantoina	6%	100%	75%		

Fonte: Laboratório Santa Luzia, Florianópolis, SC.

# <u>Pediatr Infect Dis J.</u> 2017 Jan;36(1):113-115. Antimicrobial Resistance Among Uropathogens That Cause Childhood Community-acquired Urinary Tract Infections in Central Israel.

Yakubov R1, van den Akker M, Machamad K, Hochberg A, Nadir E, Klein A.

Isolates	Escherichia coli	Klebsiella	Proteus	Pseudomonas aeruginosa	Citrobacter	Enterococcus	Enterobacter
Total (%)	716 (86.4)	41 (4.9)	20 (2.4)	19 (2.3)	14 (1.7)	12 (1.4)	7 (0.8)
Antibiotics							
Ampicillin	62.7	100	72		100	0	100
Amoxicillin-clavulanic acid	34	12	21.7		16.7		100
Trimethoprim-sulfamethoxazole	<b>→</b> 27.6	8	100		0		0
Nitrofurantoin —	→ 2.7	78.3	25		8.7		55.9
Ciprofloxacin	3.5	0	7	0	0		0
Cephalexin —	→ 59.8	12.5	46.6		16.7		100
Cefuroxime	<b>→</b> 5.9	8.1	0		8.3		42.9
Cefotaxime	0	0	0		0		0
Ceftriaxone	0	4.2	0		0		0
Ceftazidime	0	0	0		0		0
Piperacillin-tazobactam	8.5	4.1	0	0	0		0
Gentamicin	4.4	6.1	16	0	0		0
Amikacin	0	0	0	0	0		0

# Quimioprofilaxia - 2019

■ Dose única noturna (1/3 – 1/2)



Nitrofurantoína (1-2mg/Kg/dia)

Cçs <2m: cefalexina repensar

- Sulfametoxazol + trimetoprim (10mg/kg e 2mg/kg)
- Ácido Nalidíxico (10mg/Kg)
- Cefaclor (10mg/Kg)
- Cefuroxima (10mg/Kg/dia)

Stein R et al. <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.007">http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.007</a> - European Association of Urology

#### Cefalosporinas Segunda Geração



- Cefaclor
- Cefuroxima
- Kaneko et al. Antibiotic prophylaxis by low-dose cefaclor in children with vesicoureteral reflux. Pediatr Nephrol 2003;18:468-70
- Yoshitaka Watanabe Prevention of recurrent urinary tract infection by continuous antibiotic prophylaxis with cefaclor in children: a multicenter study. (114 crianças 6m ↓ ITU ↓12%x67% p<0.01. DOI https://doi.org/10.3165/jjpn.oa.2016.0106</li>
- Stein R et al. <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.007">http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.007</a> -European Association of Urology



- Nitrofurantoina 1–2 mg/kg/dia
- TMP-sulfametoxazol 2-10 mg/kg/dia
- Cefalexina 10 mg/kg/dia



- Cefaclor 10mg/Kg/dia
- Cefuroxima 10mg/Kg/dia



- Tresistência E. coli efeitos flora intestinal são - efetivos Não indicadas para este propósito
- Antibiótico amplo espectro: ser evitados cefexime 3G e ciprofloxacino – frequente<sup>mente</sup> ITU → m.o. resistente



Nickavar A & Soutoudeh K. Int J Prev Med 2011;2:4-9
Stein R et al. <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.007">http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.007</a> -European Association of Urology

#### Concluindo

- QP não deve ser recomendada rotineiramente
- Deve ser considerada com RVU > III e uropatia significante
   Tresistência bacteriana deve ser sempre considerado
- ITU recorrente c/SDVI ou PN recorrente ou ITU com urolitíase
- Bexiga neurogênica com RVU
- Imunodeficiências





# Concluindo



- Duração QP redor de 6m e se a anormalidade persiste reavaliação
- Drogas: Nitro escolha pouco efeito flora intestinal
   Sulfa opção dependência da resistência local (Cessar ou alterar QP se patógeno resistente)
   Cefalexina conhece resistência local

- Não usar antibiótico amplo espectro (cefexime/cipro) frequentemente resultam em ITU por m.o. resistente
- Avaliar e eliminar fatores predisponentes sempre que possível
- Pais esclarecidos sinais e sintomas de recorrência procurar diagnóstico e terapêutica precocemente





#### **PROGRAME-SE!**

30 DE OUTUBRO A 02 DE NOVEMBRO 2020 - BELÉM | PA



#### Recomendações não farmacológicas - prevenção

- Tratar disfunção vesical (bexiga instável e bexiga pequena) fisioterapia (biofeedback, anticolinérgicos quando indicados)
- Neuromodulação assoalho pélvico (dissinergia do detrusor ou disfunção miccional). Melhorar o esvaziamento intestinal
- Aumentar ingesta de água
- Gerenciar constipação adequadamente pode ser útil p/ ↓ recorrências de ITU

# Drogas profiláticas ideais

- Ideal: baixo nível sérico e alto nível urinário
- Amplo espectro com menor efeito sobre a flora fecal
- Mínimo efeitos colaterais e mínima resistência bacteriana
- Menores de 3m: Ampi/amoxa e cefalexina
- Aumento R ampi e amoxa tornam menos efetivas e não recomendadas > 2m
- >4m: nitro, trimetoprim,cefalexina, cotrimoxazol (Sulfa+trimetoprim)

#### PN

- Antimicrobial prophylaxis reduces the recurrence of UTI, but its role in the prevention of renal scarring remains to be determined.
- A better understanding of gene mutations that lead to VUR and recurrent UTI and/or renal scarring is likely to help resolve some of the challenges faced in the management of VUR and prevention of renal injury.
- RVU antimicrobial prophylaxis de longo prazo, manuseio apropriado disfunção miccional e constipação e s/n correção cirúrgica