



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA - TRABALHO FINAL

ANDRÉ FRANCISCO SEVIVAS FONTOURA

O Uso da Fosfomicina em Idade Pediátrica

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF. DOUTORA MARIA DEL CARMEN BENTO TEIXEIRA

PROF. DOUTORA FERNANDA MARIA PEREIRA RODRIGUES

ABRIL/2021

O Uso da Fosfomicina em Idade Pediátrica

Artigo de Revisão Narrativa

Trabalho Final de 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

André Francisco Sevivas Fontoura

Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, 3000-075, Coimbra, Portugal

andresev.fontoura@gmail.com

Prof. Doutora Maria del Carmen Bento Teixeira

Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, 3000-548, Coimbra, Portugal

carmenbento@sapo.pt

Prof. Doutora Fernanda Maria Pereira Rodrigues

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, 3000-548, Coimbra, Portugal

Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, 3000-602, Coimbra, Portugal

frodriques@chuc.min-saude.pt

ÍNDICE

RESUMO	3
ABSTRACT	5
LISTA DE ABREVIATURAS	6
INTRODUÇÃO	7
MÉTODOS	9
RESULTADOS	10
Mecanismo e Espectro de Ação	10
Mecanismo de Resistência	11
Propriedades Farmacocinéticas	12
Efeitos Adversos	14
Indicações Clínicas em Idade Pediátrica	15
Uso em Portugal	15
Infeções do Trato Urinário	16
Infeções Osteoarticulares	18
Endocardite Infeciosa	20
Infeções do Sistema Nervoso Central	21
Sépsis Pediátrica e Neonatal	23
DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	25
AGRADECIMENTOS	26
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Resistência aos Antimicrobianos constitui um dos principais desafios de saúde global do século XXII. O surgimento de estirpes bacterianas multirresistentes a várias classes de antibióticos conduz à necessidade de adaptar os atuais esquemas terapêuticos para o tratamento destas infeções. Uma das possíveis soluções para este fenómeno prende-se com a reutilização de fármacos antigos, dentro dos quais se destaca a fosfomicina. No entanto, a experiência no uso desta em idade pediátrica é limitada. O objetivo deste estudo foi compilar e analisar a literatura existente sobre os possíveis benefícios do uso da fosfomicina no tratamento de infeções bacterianas nesta faixa etária.

MÉTODOS: Foi elaborada uma pesquisa bibliográfica, recorrendo a publicações nacionais e internacionais de relevo, na língua portuguesa e inglesa, sob a forma de artigos científicos publicados. Utilizaram-se os motores de busca *PubMed* e *Google Scholar* e os termos MeSH “*Fosfomycin*”, “*Pediatrics*”, “*Child*”, “*Infant, Newborn*”, “*Anti-Bacterial Agents*”, “*Drug Resistance, Bacterial*”, “*Pharmacokinetics*”, “*Urinary Tract Infections*”, “*Endocarditis*”, “*Osteomyelitis*”, “*Meningitis*” e “*Sepsis*”. No total, foram selecionadas 114 publicações que constituem a base da construção do presente trabalho.

RESULTADOS: Este artigo de revisão narrativa resumiu os principais fatores a ter em conta na utilização da fosfomicina no tratamento de infeções bacterianas na população pediátrica. Este antibiótico tem um mecanismo de ação único, inibindo a síntese da parede celular bacteriana. Atinge concentrações elevadas em vários tecidos (sistemas urinário, nervoso central e respiratório, osso e coração). Tem um largo espetro de ação, incluindo atividade contra bactérias multirresistentes, com níveis de resistência reduzidos. Apresenta reduzidos efeitos adversos, sendo as manifestações gastrointestinais as mais frequentes. Atualmente, em Portugal, o uso da fosfomicina é restrito a infeções do trato urinário baixas não complicadas em adolescentes com mais de 12 anos. Neste artigo de revisão narrativa, efetuou-se uma análise da literatura existente e dos ensaios clínicos descritos no que toca ao seu uso em diferentes patologias. O uso deste antibiótico mostrou resultados positivos no tratamento de infeções do trato urinário, osteomielite hematogénica aguda, endocardite infecciosa, meningite bacteriana e sépsis pediátrica e neonatal.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO: Dadas as suas propriedades físicas e químicas, a sua atividade bactericida *in vitro*, o seu perfil de segurança e os casos de sucesso já descritos, a fosfomicina apresenta-se como uma opção terapêutica a valorizar no futuro. Os autores reconhecem o seu papel principalmente em infeções causadas por estirpes multirresistentes e quando utilizada em terapias combinadas. No entanto, tendo em conta a limitada literatura existente no que toca à utilização *in*

vivo da fosfomicina na população pediátrica, são necessários mais estudos para comprovar a sua eficácia.

PALAVRAS-CHAVE: Pediatria; Fosfomicina; Farmacorresistência Bacteriana; Infecções Bacterianas.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Antimicrobial Resistance is one of the main global health challenges of the 21st century. The emergence of multidrug-resistant bacteria leads to the need of adapting the current therapeutic schemes to treat these infections. One of the possible solutions to this phenomenon relies on the reuse of old drugs, in which fosfomicin stands out. However, the experience in using it in pediatrics is limited. The aim of this study was to compile and analyze the existing literature on the possible benefits of using fosfomicin in the treatment of bacterial infections in this age group.

METHODS: A bibliographic research was carried out, using relevant national and international publications, in Portuguese and English, in the form of published scientific articles. The PubMed and Google Scholar search engines and the MeSH terms “Fosfomicin”, “Pediatrics”, “Child”, “Infant, Newborn”, “Anti-Bacterial Agents”, “Drug Resistance, Bacterial”, “Pharmacokinetics”, “ Urinary Tract Infections”, “ Endocarditis ”, “ Osteomyelitis ”, “ Meningitis ” and “ Sepsis ”. In total, 114 publications were selected and form the basis for the construction of the present work.

RESULTS: This review summarized the main factors to take into account when using fosfomicin to treat bacterial infections in the pediatric population. This antibiotic agent has an unique mechanism of action, inhibiting the synthesis of the bacterial cell wall. It reaches high concentrations in various tissues (urinary, central nervous and respiratory systems, bone and heart). It has a wide bacterial spectrum, including activity against multi-resistant bacteria, with reduced levels of resistance. It has reduced adverse effects, with gastrointestinal manifestations being the most frequent. Currently, in Portugal, the use of fosfomicin is restricted to uncomplicated low urinary tract infections in adolescents over 12 years old. This review also analyzed the existing literature and the described clinical trials with regard to its use in different pathologies. The use of this antibiotic agent has shown positive results in the treatment of urinary tract infections, acute hematogenous osteomyelitis, infectious endocarditis, bacterial meningitis and pediatric and neonatal sepsis.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Given its physical and chemical properties, its bactericidal activity in vitro, its safety profile and the success cases already described, fosfomicin presents itself as a therapeutic option to be valued in the future. Its role is recognized mainly in infections caused by multidrug-resistant bacterias and when used in combined therapies. However, in view of the limited literature that exists regarding the in vivo use of fosfomicin in the pediatric population, further studies are needed to prove its effectiveness.

KEY WORDS: “Pediatrics”; “Fosfomicin”; “Drug Resistance, Bacterial”; “Bacterial Infections”.

LISTA DE ABREVIATURAS

cAMP - Adenosina Monofosfato cíclico

CHMP - Comité de Medicamentos de Uso Humano

CIM - Concentração Inibitória Mínima

Cmax - Concentração máxima

CRE - *Enterobacteriaceae* Resistentes aos Carbapenemes

ESBL - Beta-Lactamases de Espectro Expandido

ITU - Infecção do Trato Urinário

KPC - *Klebsiella pneumoniae* produtora de Carbapenemases

MRSA - *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina

MSSA - *Staphylococcus aureus* Suscetível à Meticilina

OMS - Organização Mundial de Saúde

RAM - Resistência aos Antimicrobianos

SIRS - Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica

SNC - Sistema Nervoso Central

T>CIM - Tempo acima da Concentração Inibitória Mínima

VRE - *Enterococcus* Resistente à Vancomicina

INTRODUÇÃO

Cada vez mais, a Resistência aos Antimicrobianos (RAM) é reconhecida como uma ameaça à saúde global,¹ sendo considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um problema de saúde pública a priorizar² e, até mesmo, como o maior desafio da área da saúde no século XXI, uma vez que compromete a capacidade de tratar infecções causadas por diversos microrganismos.³ Este fenómeno ocorre quando os antimicrobianos falham a tentativa de eliminação de uma dada infecção,¹ permitindo que os microrganismos causadores desenvolvam a capacidade de contornar os mecanismos de ação dos fármacos usados no seu tratamento,^{3,4} quer através de mutações espontâneas, quer através da transferência de material genético de outros microrganismos.¹ Desta forma, muitos agentes infecciosos que poderiam ser tratados com sucesso por várias classes de fármacos, têm vindo a adquirir resistência a algumas e, em certos casos, todas as classes atualmente existentes.⁵

Embora o desenvolvimento de resistências por parte dos microrganismos seja um processo natural,⁶ o fenómeno da RAM tem crescido rapidamente devido ao uso generalizado e inapropriado (nomeadamente através de regimes de tratamento subotimizados)¹ ou ao uso excessivo de antimicrobianos em humanos, animais,^{3,7} agricultura e indústria,⁴ bem como à inadequada prevenção de infeções,⁷ contaminação do meio ambiente e movimento geográfico de humanos e animais infetados.^{8,9} Este problema agrava-se ainda mais pela falta de investimento no desenvolvimento de novos fármacos por parte das empresas farmacêuticas, uma vez que estas não os encaram como tão rentáveis do ponto de vista comercial, como fármacos para patologias crónicas e que afetam grande parte da população.¹ A atual falta de investimento em novos antimicrobianos exige um novo olhar sobre as terapêuticas já existentes¹⁰ e sublinha a importância do uso racional das mesmas.⁹ Esta necessidade de regressar ao uso de antimicrobianos antigos, mais especificamente, dentro do foco do presente trabalho, os antibióticos, determina um renovado interesse no uso da fosfomicina no panorama atual^{10,11} - um antibiótico com classe própria¹² que não se relaciona quimicamente com nenhum outro agente conhecido.^{10,12,13}

O uso da fosfomicina, em Portugal, reserva-se maioritariamente para o tratamento de Infecções do Trato Urinário (ITU) baixas não complicadas^{14,15} em maiores de 12 anos,¹⁵⁻¹⁷ ainda que, em pediatria, não seja a opção terapêutica de primeira linha.¹⁷ Todavia, face às suas características, revela-se um antibiótico bastante promissor, principalmente no combate a bactérias multirresistentes,^{12,18} estando a sua utilização recomendada também no tratamento de infeções graves, quando o uso de outros antibióticos não se mostra adequado.¹⁵

É neste âmbito, face à reduzida experiência no uso da fosfomicina em idade pediátrica,¹⁸ que surge o presente trabalho com o objetivo de analisar a literatura existente sobre os possíveis benefícios do seu uso no tratamento de infeções bacterianas nesta faixa etária.

MÉTODOS

Para a elaboração do presente trabalho, foram seguidas as recomendações para a realização de revisões narrativas. Efetuou-se uma pesquisa bibliográfica, recorrendo a publicações nacionais e internacionais de relevo, na língua portuguesa e inglesa, sob a forma de artigos científicos publicados desde o ano 2000, salvo exceções cujo caráter da informação se mostrou intemporal. Para tal, utilizou-se maioritariamente o motor de busca *PubMed* da *US National Library of Medicine*, recorrendo-se, por vezes, ao *Google Scholar*.

Numa fase inicial, a pesquisa foi feita usando o termo MeSH “*Fosfomicin*” isoladamente e em combinação com os termos “*Pediatrics*”, “*Child*”, “*Infant, Newborn*”, tendo-se, posteriormente, efetuado pesquisas adicionais com o intuito de clarificar algumas temáticas complementares não abordadas na pesquisa inicial. Assim, foram pesquisados também os termos “*Anti-Bacterial Agents*”, “*Drug Resistance, Bacterial*”, “*Pharmacokinetics*”, “*Urinary Tract Infections*”, “*Endocarditis*”, “*Osteomyelitis*”, “*Meningitis*” e “*Sepsis*” em diferentes combinações. Por fim, recorreu-se ainda a diferentes publicações de organizações nacionais e internacionais de relevo no âmbito da saúde, como a OMS, a Direção-Geral da Saúde e o Infarmed.

Os artigos que resultaram desta pesquisa foram analisados, inicialmente, através da leitura do seu título e resumo e, posteriormente, da sua leitura integral. Assim, foram selecionadas 114 publicações que constituem a base da construção do presente trabalho.

RESULTADOS

Mecanismo e Espectro de Ação

A fosfomicina foi descoberta em 1969, a partir de culturas de espécies de *Streptomyces*, nomeadamente de *S. fradiae*, *S. viridochromogenes* e *S. wedmorensis*.¹⁹

No que diz respeito ao seu mecanismo de ação, é um agente bactericida que inibe a formação da parede celular bacteriana. Apresenta dois mecanismos distintos de entrada nas células (sistemas de transporte L- α -glicerofosfato e hexose-6-fosfato) e, uma vez dentro destas, atua como um análogo do fosfoenolpiruvato, ligando-se covalentemente à UDP-N-acetilglicosamina-enolpiruvil transferase (MurA), uma enzima que catalisa a formação do ácido N-acetilmurâmico. Através da sua inibição, a fosfomicina impede o primeiro passo da biossíntese da cadeia peptidoglicana, ainda no citoplasma bacteriano,²⁰ em fases anteriores aos beta-lactâmicos e glicopeptídeos.¹¹

O facto do peptidoglicano estar na base da parede celular de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas confere à fosfomicina um largo espectro de ação,^{10,13,21} apresentando atividade bactericida contra uma grande variedade de organismos, incluindo estirpes multirresistentes.^{17,23} Para além disso, o seu mecanismo de ação único confere-lhe um possível efeito sinérgico com outras classes antibióticas, incluindo beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas.^{10,11,13}

Em relação aos microrganismos Gram-positivos, a fosfomicina apresenta uma excelente atividade contra *Staphylococcus aureus*, tanto nas estirpes suscetíveis (MSSA) como nas resistentes à meticilina (MRSA), e contra espécies de *Enterococcus*, incluindo nas estirpes resistentes à vancomicina (VRE), nomeadamente *E. faecalis* e *E. faecium*.^{10,12,22} Adicionalmente, a fosfomicina também apresenta uma boa atividade contra bactérias Gram-negativas, tais como *Escherichia coli*, incluindo estirpes produtoras de beta-lactamases de espectro expandido (ESBL), *Klebsiella pneumoniae*, incluindo estirpes produtoras de carbapenemases (KPC),^{12,21,22} *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Salmonella enterica*, espécies de *Enterobacter*, de *Citrobacter*^{11,13,23} e de *Shigella* e *Neisseria meningitidis*.¹³ Alguns estudos reportam que a fosfomicina também pode ter um papel contra *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Aerococcus urinae* e *Helicobacter pylori*.^{11,24-27} Pelo contrário, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Morganella morganii*, *Vibrio sheri* e *Chlamydia trachomatis* são habitualmente resistentes à fosfomicina.^{11,28}

Mecanismo de Resistência

Até à data, existem três mecanismos de resistência à fosfomicina conhecidos.^{23,28-32} O primeiro prende-se com o surgimento de mutações cromossômicas que levam à perda de função dos seus sistemas transportadores (L- α -glicerofosfato e hexose-6-fosfato) e, conseqüentemente, ao fenómeno de resistência. Estas mutações podem ocorrer tanto nos genes que os codificam (*glpT* e *uhpT*) como nos seus genes reguladores (*uhpA*, *uhpB* e *uhpC*).^{12,21,29,30} Adicionalmente, o facto destes transportadores requererem a presença de adenosina monofosfato cíclico (cAMP), mutações nos genes envolvidos na manutenção dos seus níveis celulares (*ptsI* e *cyaA*) também se associam à diminuição da suscetibilidade à fosfomicina.²⁹⁻³¹ Estes mecanismos têm sido descritos essencialmente em *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*.²¹ No entanto, ainda que estas mutações se mostrem relativamente frequentes *in vitro*, o mesmo não se traduz *in vivo*.³¹

O segundo mecanismo de resistência associa-se a alterações na enzima alvo da fosfomicina.^{12,21,29-32} Alguns microrganismos, como *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Vibrio fischeri* e *Pseudomonas aeruginosa*, apresentam resistência intrínseca através deste mecanismo, quer por a enzima MurA ter um papel pouco importante no seu ciclo biológico, quer por esta naturalmente ter uma constituição de aminoácidos que não permite a ligação covalente à fosfomicina.^{21,29,30} No caso de *Escherichia coli*, mutações no gene *murA*, com a substituição da cisteína na posição 115 por um aspartato, tornam-na igualmente resistente.^{12,21,29-31} A sobreexpressão deste gene é outro mecanismo que pode contribuir para o desenvolvimento de resistência à fosfomicina.^{12,21,30} Ainda assim, estas mutações não se encontram descritas noutros microrganismos, sendo menos frequentes que as que afetam os sistemas transportadores da fosfomicina.^{12,29,31}

Por fim, existe ainda um mecanismo de resistência plasmídico, através da produção de enzimas inativadoras da fosfomicina. As principais atualmente descritas são três metaloenzimas (FosA, FosB e FosX) e três cinases (FosC, FomA e FomB). As metaloenzimas abrem o anel epóxido da fosfomicina por diferentes substratos, enquanto que as cinases atuam por fosforilação, ambas levando à inativação deste antibiótico.^{21,29-32} A FosA é encontrada em algumas bactérias da família *Enterobacteriaceae*, a FosB em bactérias Gram-positivas (nomeadamente *Bacillus subtilis* e espécies de *Staphylococcus* e de *Enterococcus*), a FosX em *Listeria monocytogenes*, a FosC em *Pseudomonas syringae* e a FomA e a FomB em espécies de *Streptomyces*.^{21,29,30}

Importa realçar que, apesar dos mecanismos de resistência descritos, a suscetibilidade de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas à fosfomicina continua globalmente elevada,^{11,30} mesmo em regiões onde a fosfomicina é frequentemente prescrita.³³ Paralelamente, o seu mecanismo de ação único torna a existência de resistências cruzadas com outros antibióticos pouco comum.^{10,11,13}

Propriedades Farmacocinéticas

A fosfomicina é um agente hidrofílico, cuja ligação às proteínas séricas é negligenciável. Não sofrendo metabolização hepática, é excretada sem modificações quase exclusivamente por filtração glomerular e sem secreção tubular.^{23,32,33} A sua distribuição segue um modelo de dois compartimentos,⁴⁴ chegando rapidamente aos rins, bexiga, próstata e vesículas seminais^{12,13,32}. A fosfomicina consegue ainda penetrar a barreira hematoencefálica (sendo a sua concentração maior quanto maior a irritação meníngea),^{23,28} o osso (tanto cortical como esponjoso), o coração e o sistema respiratório,^{18,23,32} sustentado que as suas indicações abrangem mais patologias do que ITU não complicadas.³⁴

Tal como a maioria dos antibióticos que atuam na síntese da parede das bactérias, a fosfomicina apresenta um perfil tempo-dependente³³ (embora também possa ser concentração-dependente no que diz respeito à eliminação de algumas estirpes de *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Streptococcus pneumoniae*),^{33,35} sendo o Tempo acima da Concentração Inibitória Mínima (T>CIM) o parâmetro farmacocinético/farmacodinâmico que melhor prediz a erradicação bacteriana.^{23,33,35} Uma vez que a informação atual sobre os valores ideais de T>CIM no tratamento com fosfomicina é limitada, usa-se como referência os valores dos beta-lactâmicos, dado que partilham com a fosfomicina a inibição da síntese do peptidoglicano.³³ Assim, o sucesso clínico deve ser atingido quando a concentração plasmática excede a Concentração Inibitória Mínima (CIM) pelo menos 40% a 50% do intervalo de tempo e 70% a 100% em doentes imunocomprometidos, casos de neutropenia ou infeções de difícil tratamento.³⁶ Embora a concentração ideal deva ter em conta a dose necessária para o órgão alvo e não a plasmática, no caso da fosfomicina estas são idênticas, dado que a ligação deste antibiótico às proteínas plasmáticas é negligenciável, atingindo-se o equilíbrio de concentração no plasma e no espaço intersticial pouco após a administração.³⁷

Atualmente, a fosfomicina é comercializada em três formulações distintas - uma para administração intravenosa (fosfomicina dissódica) e duas para administração oral (fosfomicina trometamol e fosfomicina de cálcio). Dentro das formulações para administração oral, a fosfomicina trometamol é a preferida devido à sua biodisponibilidade significativamente superior, uma vez que a fosfomicina de cálcio é inativada no estômago por hidrólise,^{12,13,23,32} encontrando-se entre os 34% e os 58%.¹¹ A concentração máxima (C_{max}) obtida após administração de 3g de fosfomicina trometamol varia entre os 22 e os 32 mg/L e é alcançada entre as duas e as três horas após administração,^{12,23} enquanto que, o pico de concentração máxima na urina (no caso do rim já completamente desenvolvido) ocorre quatro horas depois da toma do antibiótico e persiste em concentrações altas durante um ou dois dias, tempo suficiente para eliminar a maioria das bactérias causadoras de ITU.^{23,35} O tempo de semi-vida da fosfomicina encontra-se entre as 2,4 e as 7,3 horas^{12,23} e área sob a curva é de 145 a 228 mg·h/L.¹² Em contraste, no que se refere à fosfomicina

dissódica, a C_{max} obtida após a administração de 3g varia entre os 276 e os 370 mg/L, sendo a área sob a curva de 405 a 448 mg·h/L.³²

Importa destacar que, a nível pediátrico, a eliminação e tempo de semi-vida da fosfomicina em crianças com mais de três anos são semelhantes aos da população adulta sem doença renal,^{11,28,33} enquanto que, no período neonatal é observado um prolongamento do tempo de semi-vida, tanto em recém-nascidos de termo como pré-termo (sendo superior nos últimos), podendo este ser explicado pela menor taxa de filtração glomerular associada à maturação fisiológica do aparelho excretor.^{28,33}

Efeitos Adversos

Globalmente, a fosfomicina apresenta um bom perfil de segurança, com efeitos adversos reduzidos e transitórios.¹⁰⁻¹³ Dentro dos casos descritos, as manifestações gastrointestinais, particularmente a diarreia, as náuseas e a dispepsia, são as mais comuns após a administração,^{11-13,39} ocorrendo em menos de um utilizador em cada 10, mas em um ou mais utilizadores em cada 100.^{16,40} Outras reações adversas menos frequentes incluem cefaleias, tonturas, vulvovaginites,^{10,11,13,16} infeções do trato respiratório superior, astenia, lombalgia e superinfecções bacterianas ou fúngicas, tendo sido também relatados casos associados a alterações laboratoriais, nomeadamente eosinofilia, anemia, trombocitopenia e aumento das transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina.^{11,13,39} No entanto, realça-se que estas alterações geralmente não são clinicamente significativas, não justificando a interrupção do tratamento com fosfomicina.^{13,41}

No que respeita à sua administração intravenosa, devem ser vigiados os níveis de sódio e potássio durante o tratamento.¹² Cada grama de fosfomicina dissódica contém 0,33g de sódio,^{11,13} pelo que se mostra prudente avaliar o risco de hipernatremia, particularmente nos doentes com comorbilidades. Por outro lado, a fosfomicina poderá aumentar a excreção urinária de potássio, associando-se a hipocalemia. Outras reações adversas incluem erupções cutâneas e flebites no local da injeção.^{11,13,39}

Apesar do uso da fosfomicina ser atualmente limitado em pediatria, constata-se que este antibiótico permanece bem tolerado nesta faixa etária, incluindo em recém-nascidos.^{18,31,25,40} As reações adversas associadas mais frequentes prendem-se com erupções cutâneas, flebites no local da injeção (no uso intravenoso) e manifestações gastrointestinais (tanto no uso oral como intravenoso).²³ Até ao momento, não se encontra relatado nenhum efeito adverso grave, mesmo após o seu uso prolongado.^{18,23,33,41}

Indicações Clínicas em Idade Pediátrica

Uso em Portugal

Atualmente, o uso da fosfomicina em Portugal é reservado para o tratamento de ITU baixas não complicadas em mulheres adultas^{14,15} e adolescentes com idade superior a 12 anos,¹⁵⁻¹⁷ bem como na profilaxia após biópsia transretal da próstata.^{15,16} O uso da mesma para tratamento de ITU pós-operatórias ou para profilaxia peri procedimento de ITU antes de outros procedimentos de diagnóstico cirúrgicos e transuretrais não é feito, uma vez que o Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) concluiu que não existe evidência suficiente para estabelecer a sua eficácia e segurança.⁴⁰

Após análise do parecer do CHMP relativamente à segurança e eficácia dos medicamentos contendo fosfomicina, em 2020, a Comissão Europeia alterou as autorizações de introdução no mercado destes antibióticos, na forma farmacêutica de pó para solução para perfusão e granulado para solução oral na dosagem de 3g, por forma a manter a formulação oral de 3g para as indicações supracitadas e limitar o uso da formulação intravenosa nas seguintes infeções graves, quando outros antibióticos não se mostrarem indicados: ITU complicadas, endocardite infecciosa, infeções osteoarticulares, pneumonia adquirida no hospital (incluindo pneumonia associada ao ventilador), infeções complicadas da pele e tecidos moles, meningite bacteriana, infeções intra-abdominais complicadas e bacteremia, possivelmente associada a qualquer uma das infeções mencionadas. Adicionalmente, foi suspensa a formulação intramuscular e o granulado de formulação pediátrica em crianças com idade inferior a 12 anos (2g), uma vez que os dados existentes não se mostram suficientes para confirmar os seus benefícios.^{15,40}

Infeções do Trato Urinário

A ITU constitui uma das infeções mais frequentes em idade pediátrica,⁴² sendo a sua prevalência dependente da idade e do sexo.⁴³ Nesta faixa etária, a sintomatologia é bastante variável, podendo apresentar-se apenas com sinais e sintomas inespecíficos, principalmente nos primeiros dois anos de vida onde a febre é a principal manifestação clínica, o que por vezes pode dificultar o diagnóstico.⁴⁴ No entanto, o seu tratamento adequado mostra-se essencial para prevenir o aparecimento de complicações, nomeadamente a formação de cicatrizes renais, hipertensão ou doença renal crónica.^{42,43} Em Portugal, o tratamento empírico de primeira linha de ITU não complicadas em idade pediátrica é feito com a associação de ampicilina e gentamicina no período neonatal, com cefuroxime entre um e três meses de idade⁴⁵ e posteriormente com cefuroxime-axetil ou com a associação da amoxicilina com o ácido clavulânico.^{17,45}

As bactérias mais frequentemente causadoras de ITU pertencem à família das *Enterobacteriaceae*, sendo *Escherichia coli* a mais comum em todas as idades,^{17,42,43} seguida de *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis*.⁴³ Nesta esfera, importa realçar o surgimento nos últimos anos de estirpes produtoras de ESBL que se tem observado nos últimos anos e que elevam as taxas de resistência a vários beta-lactâmicos.⁴⁶ Ainda que estas apresentem frequentemente suscetibilidade *in vitro* à associação de amoxicilina e ácido clavulânico, o seu uso no tratamento de infeções causadas por estes microrganismos é ainda controverso.⁴³ Alguns estudos demonstram que a taxa de suscetibilidade de *Escherichia coli* a esta associação não excede os 80%, enquanto que outros antibióticos geralmente não selecionados para o tratamento de ITU em idade pediátrica, incluindo a fosfomicina, apresentam taxas de resistência significativamente inferiores.^{42,47} Na população pediátrica portuguesa, tendo por base dados recolhidos em vários hospitais do país, observam-se taxas de resistência entre 5,7% e 21,7% à associação da amoxicilina com o ácido clavulânico.¹⁷

Assim, o interesse na fosfomicina tem crescido, apresentando-se como uma alternativa no tratamento de ITU não complicadas em idade pediátrica que poderá ganhar importância no futuro.^{42,47} Para além da sua boa atividade contra os principais microrganismos envolvidos nesta patologia e os seus baixos níveis de resistência,^{42,46} o uso da fosfomicina mostra inúmeras vantagens, nomeadamente as altas concentrações que atinge na urina (geralmente uma só dose é suficiente para alcançar níveis superiores à CIM da bactéria num intervalo de tempo entre 36 a 48 horas),⁴⁸ o seu fácil doseamento e os seus reduzidos efeitos adversos.¹⁸

Existem vários relatos de sucesso terapêutico com o uso da fosfomicina no tratamento de ITU baixas não complicadas em adultos, incluindo em infeções causadas por ESBL.⁴⁹⁻⁵¹ Num estudo retrospectivo realizado entre 2006 e 2010 nos Estados Unidos da América, a taxa de cura com

fosfomicina em 41 doentes com ITU causadas por microrganismos multirresistentes ocorreu em 59% (24/41) dos casos. Estas taxas mostraram-se particularmente elevadas quando as bactérias em causa eram *Escherichia coli* (100%), bactérias produtoras de ESBL (71%) e VRE (71%).⁴⁹ Noutro estudo realizado entre 2004 e 2015 no Irão, foi avaliada a atividade *in vitro* da fosfomicina especificamente contra bactérias produtoras de ESBL (*Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*) em culturas de 362 doentes com ITU, tendo-se obtido uma suscetibilidade global de 97% (351/362).⁵⁰ Uma revisão sistemática publicada em 2010 concluiu também que a fosfomicina constitui um antibiótico eficaz no tratamento de ITU baixas não complicadas causadas por bactérias da família *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL (em 93,8% dos doentes estudados).⁵¹ No entanto, no que toca à evidência clínica na população pediátrica, esta permanece limitada, devendo ser algo a explorar no futuro.¹⁸

Infeções Osteoarticulares

A osteomielite consiste numa inflamação do tecido ósseo subjacente a um processo infeccioso. Pode ser classificada tendo em conta vários parâmetros, nomeadamente o foco infeccioso (disseminação hematogénica, secundária a infeção contígua ou associada a insuficiência vascular) e o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico (aguda, subaguda ou crónica). A osteomielite hematogénica aguda é o subtipo mais frequente na população pediátrica.⁵²

Entre os vários microrganismos causadores da infeção, *Staphylococcus aureus* é o mais comum em todas as idades, principalmente as estirpes suscetíveis à meticilina, apesar de, em alguns países, se observar um aumento do número de casos de osteomielite causados por MRSA.⁵³ Adicionalmente, alguns países como Espanha, França, Reino Unido, Israel e Suíça têm reconhecido a infeção por *Kingella kingae* como uma etiologia crescente, sendo, à exceção do período neonatal, já considerada a principal causa de infeções osteoarticulares em crianças com menos de quatro anos de idade.⁵²⁻⁵⁴ Outros microrganismos menos frequentemente envolvidos são *Staphylococcus coagulase-negativo*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*⁵² e bactérias da família *Enterobacteriaceae*, nomeadamente espécies de *Salmonella* e *Escherichia coli*.⁵⁵ Previamente à introdução da respetiva vacina, *Haemophilus influenzae* do tipo B também constituía uma causa importante de osteomielite na população pediátrica.⁵²⁻⁵⁵

O sucesso terapêutico depende da administração de antibioterapia adequada, sendo por vezes necessária intervenção cirúrgica. Em regiões com uma elevada prevalência de MSSA, os antibióticos de eleição são os beta-lactâmicos, nomeadamente as penicilinas antiestafilocócicas (como a nafcilina e a oxacilina) ou as cefalosporinas de primeira geração (como a cefazolina). No entanto, face ao aumento do número de infeções por MRSA, surge a necessidade de adaptar os esquemas terapêuticos e recorrer a outros antibióticos como a vancomicina, a clindamicina, a linezolida, a daptomicina, entre outros.⁵⁴⁻⁵⁸

Apesar da fosfomicina não apresentar um papel preponderante no tratamento da osteomielite, vários artigos reconhecem o seu potencial, particularmente em combinação com outros antibióticos.⁵⁹ Tal deve-se ao facto do seu espectro de ação incluir uma boa atividade contra o principal microorganismo causador da osteomielite, *Staphylococcus aureus*, tanto MSSA como MRSA.²² Para além disso, as suas características farmacocinéticas proporcionam-lhe uma excelente disseminação pelo tecido ósseo, fundamental para o tratamento desta patologia.⁶⁰

Em França, um dos esquemas terapêuticos empíricos mais utilizados no tratamento da osteomielite em idade pediátrica é a associação de fosfomicina com uma cefalosporina de terceira geração.^{61,62} Na Alemanha, esta mesma combinação farmacológica também é considerada como uma opção no tratamento da osteomielite em adultos.⁶³ Num estudo realizado na Suíça entre 1984 e

1998, foram comparados os resultados de três esquemas terapêuticos (fosfomicina, associação de fosfomicina com outro antibiótico e outros antibióticos que não a fosfomicina) no tratamento da osteomielite hematogénica em 103 crianças após o período neonatal e adolescentes, com idades entre os 0,1 e os 15,5 anos de idade (média de 6,5 anos e mediana de 6,9 anos). O sucesso do tratamento antimicrobiano foi avaliado pela monitorização nos níveis de proteína C reativa e da velocidade de sedimentação eritrocitária, tendo os três esquemas terapêuticos demonstrado resultados semelhantes, sem diferenças estatisticamente significativas.⁶⁴

Endocardite Infeciosa

A endocardite infecciosa representa uma condição que, apesar de rara em idade pediátrica, está associada a uma significativa morbidade e mortalidade. A sua incidência nesta faixa etária é bastante inferior quando comparada com a população adulta, estimando-se que esteja entre os 0,34 e 0,64 casos por 100 mil crianças anualmente.⁶⁵ No entanto, tem-se verificado um aumento da mesma nos últimos anos, previsivelmente devido aos avanços na sobrevivência de doentes com cardiopatias congénitas (principal fator de risco para esta patologia).⁶⁶

Entre as principais causas de endocardite infecciosa na população pediátrica, destacam-se *Staphylococcus aureus* (em doentes sem cardiopatia prévia) e *Streptococcus viridans* (em doentes com cardiopatia prévia).^{67,68} Outros microorganismos envolvidos são *Staphylococcus coagulase-negativo*, espécies de *Enterococcus* e os pertencentes ao grupo HACEK (espécies de *Haemophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*).⁶⁹

No que diz respeito ao seu tratamento, particularmente no caso de infeções por MRSA, as *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia recomendam a vancomicina como primeira linha terapêutica.⁷⁰ No entanto, é referida a necessidade de explorar outras alternativas, face ao surgimento de estirpes resistentes.⁷¹⁻⁷³ Deste modo, é indicada a daptomicina como segunda opção terapêutica na endocardite infecciosa de válvula nativa,^{72,74} ainda que tenham sido reportados alguns casos de estirpes de MRSA não suscetíveis.^{75,76} Neste cenário, a fosfomicina poderá ter um papel importante, tendo em conta a sua atividade contra MSSA e MRSA e o seu potencial sinérgico com outras classes de antibióticos.⁷⁷ A principal combinação de fármacos que é sugerida atualmente, face aos resultados positivos que vários estudos têm apresentado, é a associação da daptomicina com a fosfomicina.⁷⁸⁻⁸⁰ Outra opção que também tem sido estudada, e apresentado resultados promissores é o uso da fosfomicina juntamente com beta-lactâmicos,⁸¹ particularmente imipenem.⁸²

Infeções do Sistema Nervoso Central

A meningite, a par da encefalite/meningoencefalite, constitui uma das infeções mais frequentes do Sistema Nervoso Central (SNC), podendo ser causada por diferentes microorganismos. Em relação à etiologia da meningite bacteriana, os agentes infecciosos mais comuns variam de acordo com a faixa etária. No período neonatal precoce, predominam os microorganismos da flora genital materna (*Streptococcus agalactiae* e *Escherichia coli*), enquanto que, no tardio, para além destes, associam-se germes de transmissão nosocomial ou da comunidade, como *Listeria monocytogenes* e outras bactérias da família *Enterobacteriaceae*. Após os três meses de vida, os principais agentes bacterianos são *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*. O tratamento desta infeção constitui uma emergência médica, uma vez que, se não tratada adequadamente, apresenta uma taxa de mortalidade de quase 100%. Em Portugal, atualmente recorre-se a uma cefalosporina de terceira geração (cefotaxime ou ceftriaxone) em associação à vancomicina se suspeita de *Streptococcus pneumoniae*, adicionando-se a ampicilina até aos três meses de vida para cobrir *Listeria monocytogenes*.⁸³

A gestão adequada destas infeções implica que os antimicrobianos utilizados sejam capazes de penetrar a barreira hematoencefálica e alcançar concentrações adequadas no SNC. Desta forma, as propriedades físico-químicas do fármaco a instituir constituem um importante fator do sucesso do tratamento, assim como a natureza e a extensão da infeção que podem, por si só, influenciar a concentração do antibiótico no SNC.⁸⁴ Dado o seu baixo peso molecular e a sua ligação negligenciável às proteínas, a fosfomicina apresenta uma elevada penetração no SNC, sendo esta diretamente proporcional à inflamação meníngea.⁸⁵ Para além disso, os seus níveis terapêuticos são rapidamente atingidos e mantidos por longos períodos.⁸⁶ Estas propriedades farmacocinéticas, juntamente com a sua atividade contra um elevado número de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas⁸⁷ fazem da fosfomicina uma possível alternativa para seu o tratamento.^{85,87}

No caso específico de *Streptococcus pneumoniae*, o surgimento de estirpes resistentes tanto à penicilina como às cefalosporinas e a sua suscetibilidade *in vitro* à fosfomicina (incluindo estirpes resistentes),⁸⁷ levaram à investigação do comportamento *in vivo* deste antibiótico no tratamento de infeções do SNC causadas por este microrganismo.^{87,88} Estes concluíram que a fosfomicina apenas se revela bactericida em concentrações muito elevadas, que a sua atividade antipneumocócica no SNC variava com a CIM da estirpe e que surgiram casos de resistência durante o tratamento, não sendo uma boa opção em monoterapia. No entanto, o seu uso em combinação com o ceftriaxone provou ser tanto ou mais eficaz que a associação já conhecida do ceftriaxone com a vancomicina, podendo ser considerada como uma alternativa, dado o efeito sinérgico de ambos os antibióticos.⁸⁷ Adicionalmente, num modelo animal, a combinação

supracitada foi útil na prevenção do surgimento de estirpes resistentes, podendo ser usada no tratamento de estirpes resistentes às cefalosporinas.⁸⁸

Em relação às infecções do SNC por *Listeria monocytogenes*, o seu tratamento constitui um desafio, uma vez que os antibióticos habitualmente usados (ampicilina e gentamicina) não conseguem penetrar eficazmente a barreira hematoencefálica. Adicionalmente, a localização intracelular da bactéria condiciona ainda mais o seu tratamento. Consequentemente, o tratamento destas infecções requiere fármacos em concentrações elevadas e durante um período de tempo prolongado. *Listeria monocytogenes* mostra-se resistente *in vitro*, mas suscetível *in vivo* à fosfomicina. O uso desta em combinação com beta-lactâmicos pode ser útil no tratamento destas infecções.⁸⁹

Embora os dados *in vivo* no tratamento das infecções do SNC com fosfomicina ainda sejam escassos,⁸⁷ considera-se que a sua penetração no SNC não atinge concentrações suficientes para ser usada em monoterapia.^{84,86,90} Adicionalmente, independentemente da dose utilizada, o efeito bactericida da mesma é sempre inferior ao do ceftriaxone. Assim, a fosfomicina não deve ser utilizada em monoterapia, podendo, no entanto, ser considerada em terapias combinadas, principalmente em infecções que não respondem à terapêutica convencional.⁸⁷

Sépsis Pediátrica e Neonatal

Apesar da melhoria dos cuidados de saúde observada nas últimas décadas, a sépsis permanece uma importante causa de mortalidade e morbidade na população pediátrica.⁹¹ Uma revisão sistemática elaborada em 2018 estimou que a sua incidência à escala global seja cerca de 48 casos por 100 mil crianças anualmente e de 2202 casos de sépsis neonatal por 100 mil nascimentos, o que se traduz aproximadamente em 1,2 milhões de casos de sépsis pediátrica e 3 milhões de sépsis neonatal por ano.⁹²

Atualmente, o conceito de sépsis pediátrica mais aceite pela comunidade internacional segue as recomendações elaboradas na *International Pediatric Sepsis Consensus Conference* que define sépsis na presença de um quadro de Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica (SIRS) associado a uma infeção suspeita ou confirmada.⁹³ Relativamente às possíveis etiologias, mostra-se importante fazer uma distinção entre os microrganismos causadores de sépsis pediátrica e de sépsis neonatal.⁹⁴

No primeiro caso, os principais germes envolvidos incluem *Neisseria Meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* e *Escherichia coli*.^{94,95} No entanto, com a introdução da imunização de rotina contra *Haemophilus influenzae* do tipo B, *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis* do serogrupo C (e atualmente B),⁹⁶ tem-se observado um decréscimo da prevalência de doença invasiva por estes microrganismos, ganhando agora destaque *Staphylococcus aureus* e bactérias da família *Enterobacteriaceae*.⁹⁷ No caso da sépsis neonatal, esta pode ainda ser dividida em duas síndromes distintas: precoce (nas primeiras 72 horas de vida) e tardia (após as 72 horas de vida). A sépsis de início precoce está associada a transmissão vertical materno-fetal, sendo *Streptococcus agalactiae* e *Escherichia coli* os principais microrganismos envolvidos.⁹⁸ Outros menos comuns incluem *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus faecalis* e espécies de *Klebsiella*. A sépsis de início tardio é mais frequentemente nosocomial e associa-se a infeções por *Staphylococcus* coagulase-negativo, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* e espécies de *Klebsiella*, de *Pseudomonas*, de *Enterobacter* e de *Candida*.⁹⁹

Em relação ao tratamento destas infeções, mostra-se essencial não só conhecer os microrganismos causadores, mas também os seus padrões de resistência.¹⁰⁰ De facto, o surgimento de bactérias multirresistentes é agora um problema à escala mundial, estimando-se que a RAM seja responsável por até um terço das mortes causadas por sépsis neonatal a nível mundial.¹⁰¹ Atualmente, a maior preocupação prende-se com o aumento da incidência de bactérias Gram-negativas multirresistentes, cuja opções terapêuticas são muito limitadas.¹⁰² Apesar de não constituírem os principais microrganismos causadores de sépsis, associam-se a uma maior

morbilidade e mortalidade quando comparados com bactérias Gram-positivas.¹⁸ Destacam-se assim as bactérias da família *Enterobacteriaceae* que, de acordo com estudo realizado no âmbito do projeto *Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children*, se apresentam com uma taxa de resistência a cefalosporinas de terceira geração entre 6.6 e 39.5% em crianças com menos de um ano.¹⁰³ Dentro destas, as mais problemáticas são as produtoras de ESBL que têm sido associadas a fatores de risco como prematuridade, baixo peso ao nascimento, hospitalizações prolongadas, colocação de dispositivos invasivos e antibioterapia prévia.¹⁰⁴ As bactérias produtoras de ESBL conferem resistência a vários beta-lactâmicos, incluindo penicilinas, cefalosporinas e monobactamas,¹⁰⁰ podendo apresentar também a outras classes de antibióticos, como as fluoroquinolonas e os aminoglicosídeos.¹⁰⁵ Neste contexto, os carbapenemes têm sido usados em monoterapia no tratamento das infeções neonatais por ESBL, o que aumentou consideravelmente o uso destes antibióticos a nível mundial¹⁰⁶ e levou ao surgimento de bactérias resistentes aos carbapenemes (CRE).¹⁰⁰ Deste modo, nasce a necessidade de explorar novas opções terapêuticas e regressar ao uso de antibióticos antigos como a fosfomicina.¹⁰⁷ Apesar da experiência com este fármaco no tratamento de sépsis pediátrica e neonatal ainda ser limitada, vários autores consideram que poderá ser uma alternativa viável dado o seu largo espetro de ação e boa atividade *in vitro* contra as referidas estirpes multirresistentes.^{28,108}

Relativamente às bactérias Gram-positivas, historicamente, o MRSA é um dos microrganismos resistentes mais frequentemente associados tanto a infeções nosocomiais como da comunidade.⁷⁷ Atualmente, para estes casos, a vancomicina continua a ser o tratamento indicado,⁹¹ uma vez que, embora o valor de CIM tenha aumentado para este fármaco, ainda não foram relatados casos significativos de resistência na população pediátrica.^{109,110} Ainda assim, alguns estudos descrevem que a daptomicina apresenta uma atividade não inferior contra *Staphylococcus aureus* quando comparada com a vancomicina,¹¹¹ sendo a associação desta com a fosfomicina uma opção a considerar.⁷⁴

Por fim, apesar de constituir uma causa relativamente pouco comum de sépsis nesta faixa etária, tem-se observado um aumento da incidência de infeções nosocomiais associadas a bacteremia por espécies de *Enterococcus*, nomeadamente *E. faecalis* e *E. faecium*, principalmente nas unidades de cuidados intensivos neonatais e pediátricas.¹¹² Atualmente, estes microrganismos representam um grande desafio na era da RAM por apresentarem resistência intrínseca às cefalosporinas, monobactamas, clindamicina, cotrimoxazol e aminoglicosídeos e uma crescente resistência adquirida à ampicilina e vancomicina. Nestas situações, urge a necessidade de encontrar alternativas terapêuticas, entre as quais a associação de fosfomicina e daptomicina ou linezolidina poderá ser considerada.^{99,113}

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A fosfomicina é um agente bactericida antigo, considerado pela OMS como “*critically important*”.¹¹⁴ Atualmente, na população pediátrica, em Portugal, a sua indicação está limitada ao tratamento de ITU baixas não complicadas em adolescentes com mais de 12 anos de idade como opção terapêutica de segunda linha. No entanto, o interesse por este fármaco tem aumentado significativamente nos últimos anos, dado o panorama atual de RAM e ao surgimento de estirpes bacterianas multirresistentes.

A fosfomicina apresenta um mecanismo de ação único através da inibição da síntese da parede celular bacteriana, o que lhe proporciona um largo espectro de ação contra diversos microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos. Neste contexto, importa destacar a sua boa atividade contra as principais estirpes consideradas como problemáticas atualmente, devido aos seus padrões de resistência crescente, nomeadamente *Staphylococcus aureus* (incluindo MRSA), espécies de *Enterococcus* (incluindo VRE) e bactérias da família *Enterobacteriaceae* (incluindo produtoras de ESBL e CRE). Adicionalmente, permite-lhe um possível efeito sinérgico com outras classes de antibióticos, nomeadamente beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas, e torna a existência de fenómenos de resistência cruzada pouco frequente.

Outra característica da fosfomicina encarada como positiva prende-se com as suas propriedades farmacocinéticas, nomeadamente a sua distribuição tecidual, atingindo concentrações significativas nos órgãos do sistema urinário, no osso, no coração, nos órgãos do sistema respiratório e conseguindo ainda penetrar a barreira hematoencefálica.

No que toca aos mecanismos de resistência adquirida a este antibiótico, apesar de estarem documentados vários casos *in vitro* (principalmente quando usado em monoterapia), até ao momento os mesmos não se traduzem *in vivo*, mantendo-se a suscetibilidade à fosfomicina globalmente elevada, mesmo em regiões onde esta é frequentemente prescrita.

As propriedades supramencionadas, associadas ao seu perfil de segurança satisfatório, conferem à fosfomicina um potencial terapêutico a valorizar no futuro, principalmente em infeções causadas por estirpes multirresistentes e quando utilizada em terapias combinadas. Ao longo dos últimos anos, vários autores têm proposto o seu papel no tratamento de ITU, da osteomielite hematogénica aguda, da endocardite infecciosa, da meningite bacteriana e da sépsis. No entanto, a literatura existente relativa à utilização *in vivo* da fosfomicina na população pediátrica para o tratamento de diferentes patologias ainda é bastante limitada. Assim, ainda que este antibiótico se apresente como um opção terapêutica a valorizar no futuro, tendo por base as suas propriedades físicas e químicas, o sua atividade bactericida *in vitro*, o seu perfil de segurança e os casos de sucesso já descritos, são necessários mais estudos pediátricos para comprovar a sua eficácia.

AGRADECIMENTOS

À Prof. Doutora Carmen Bento e à Prof. Doutora Fernanda Rodrigues, agradeço não só a ajuda e disponibilidade para a elaboração deste trabalho, mas também a paciência em guiar um estudante que deixa sempre tudo para a última. A sua contribuição científica e prontidão de auxílio foram imprescindíveis.

Aos meus pais, às minhas irmãs, à minha madrinha e à Tetas, agradeço o amor e apoio incondicionais. Espero que os valores que me ensinaram estejam patentes neste trabalho e no resto da minha vida.

Aos meus amigos, por serem um porto de abrigo essencial. Em especial, agradeço às minhas colegas de casa por me darem a força necessária.

Ao Núcleo de Estudantes de Medicina da Associação Académica de Coimbra, à Associação Nacional de Estudantes de Medicina e à *International Federation of Medical Students' Associations*, agradeço todas as competências e ferramentas que me deram ao longo dos últimos anos e que se mostraram fulcrais para a redação deste trabalho. Corri por gosto, cansei-me mas valeu a pena. O associativismo é verdadeiramente uma casa de sonhos.

Por último, mas mais importante, à Margarida. Sem ela jamais teria conseguido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rechel B, Maresso A, Sagan A, Hernández-Quevedo C, Richardson E, Jakubowski E, et al. The role of public health organizations in addressing public health problems in Europe. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe. 2018.
2. Asokan GV, Vanitha A. World Health Organization global priority pathogens list on antibiotic resistance: an urgent need for action to integrate One Health data. *Perspectives in public health*. 2018;138(2):87-88.
3. Ferri M, Ranucci E, Romagnoli P, Giaccone V. Antimicrobial resistance: a global emerging threat to public health systems. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2017;57(13):2857-2876.
4. Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial resistance in bacteria: mechanisms, evolution, and persistence. *Journal of molecular evolution*. 2020;88(1):26-40.
5. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Government of the United Kingdom. 2016
6. Garau J, Bassetti M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. *International journal of clinical pharmacy*. 2018;40(5):948-952.
7. Septimus EJ. Antimicrobial resistance: an antimicrobial/diagnostic stewardship and infection prevention approach. *Medical Clinics*. 2018;102(5):819-829.
8. Burow E, Käsbohrer A. Risk factors for antimicrobial resistance in *Escherichia coli* in pigs receiving oral antimicrobial treatment: a systematic review. *Microbial Drug Resistance*. 2017;23(2):194-205.
9. Marti E, Variatza E, Balcazar JL. The role of aquatic ecosystems as reservoirs of antibiotic resistance. *Trends in microbiology*. 2014;22(1):36-41.
10. Raz R. Fosfomicin: an old—new antibiotic. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(1):4-7.
11. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomicin. *Clinical Microbiology Reviews*. 2016;29(2):321-347.
12. Sastry S, Doi Y. Fosfomicin: resurgence of an old companion. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2016;22(5):273-280.
13. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomicin. *International journal of infectious diseases*. 2011;15(11):732-739.
14. Direção-Geral da Saúde. Circular Normativa 015/2011. Terapêutica de infeções do aparelho urinário (comunidade). 2011.
15. Infarmed. Circular Informativa 111/2020. Medicamentos contendo fosfomicina – Alteração e Suspensão de Autorizações de Introdução no Mercado. 2020.
16. Fosfomicina Monuril. Bula do Medicamento. Vicenza: Zambon. 2016
17. Direção-Geral da Saúde. Circular Normativa 008/2012. Diagnóstico e Tratamento da Infecção do Trato Urinário em Idade Pediátrica. 2012.

18. Baquero-Artigao F, Del Rosal Rabes T. Fosfomycin in the pediatric setting: Evidence and potential indications. *Revista Española de Quimioterapia*. 2019;32(Suppl. 1):55-61.
19. Hendlin D, Stapley EO, Jackson M, Wallick H, Miller AK, Wolf FJ, et al. Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of *Streptomyces*. *Science*. 1969;166(3901):122-123.
20. Kahan FM, Kahan JS, Cassidy PJ, Kropp H. The mechanism of action of fosfomycin (phosphonomycin). *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1974;235(1):364-386.
21. Díez-Aguilar M, Cantón R. New microbiological aspects of fosfomycin. *Revista Española de Quimioterapia*. 2019;32(Suppl. 1):8-18.
22. Vardakas KZ, Legakis NJ, Triarides N, Falagas ME. Susceptibility of contemporary isolates to fosfomycin: a systematic review of the literature. *International journal of antimicrobial agents*. 2016;47(4):269-285.
23. Williams PC. Potential of fosfomycin in treating multidrug-resistant infections in children. *Journal of paediatrics and child health*. 2020;56(6):864-872.
24. Hirzel C, Guilarte YN, Hirzberger L, Furrer H, Marschall J, Endimiani A. In vitro susceptibility of *Aerococcus urinae* isolates to antibiotics used for uncomplicated urinary tract infection. *Journal of infection*. 2015;71(3):395-397.
25. Hauser C, Hirzberger L, Unemo M, Furrer H, Endimiani A. In vitro activity of fosfomycin alone and in combination with ceftriaxone or azithromycin against clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015;59(3):1605-1611.
26. Lepe JA, Torres MJ, Smani Y, Parra-Millán R, Pachón J, Vazquez-Barba I, et al. In vitro and intracellular activities of fosfomycin against clinical strains of *Listeria monocytogenes*. *International journal of antimicrobial agents*. 2014;43(2):135-139.
27. Barahona-Garrido J, Quiñonez NF, Cerda-Contreras E, Sarti HM, Téllez-Ávila FI. Fosfomycin-Containing Second-Line Treatment For *Helicobacter pylori* Infection. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(5):858-859.
28. Li G, Standing JF, Bielicki J, Hope W, van den Anker J, Heath PT, et al. The potential role of fosfomycin in neonatal sepsis caused by multidrug-resistant bacteria. *Drugs*. 2017;77(9):941-950.
29. Castañeda-García A, Blázquez J, Rodríguez-Rojas A. Molecular mechanisms and clinical impact of acquired and intrinsic fosfomycin resistance. *Antibiotics*. 2013;2(2):217-236.
30. Falagas ME, Athanasaki F, Voulgaris GL, Triarides NA, Vardakas KZ. Resistance to fosfomycin: mechanisms, frequency and clinical consequences. *International journal of antimicrobial agents*. 2019;53(1):22-28.
31. Silver LL. Fosfomycin: mechanism and resistance. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2017;7(2):a025262.
32. Dijkmans AC, Zacarías NVO, Burggraaf J, Mouton JW, Wilms EB, Van Nieuwkoop C, et al. Fosfomycin: pharmacological, clinical and future perspectives. *Antibiotics*. 2017;6(4):24.

33. Traunmüller F, Popovic M, Konz KH, Vavken P, Leithner A, Joukhadar C. A reappraisal of current dosing strategies for intravenous fosfomycin in children and neonates. *Clinical pharmacokinetics*. 2011;50(8):493-503.
34. Falagas ME, Rafailidis PI. Editorial commentary: Fosfomycin: The current status of the drug. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;61(7):1144-1146.
35. Walsh CC, McIntosh MP, Peleg AY, Kirkpatrick CM, Bergen PJ. In vitro pharmacodynamics of fosfomycin against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;70(11):3042-3050.
36. Scaglione F, Paraboni L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens. *International journal of antimicrobial agents*. 2008;32(4):294-301.
37. Frossard M, Joukhadar C, Erovic BM, Dittrich P, Mrass PE, Van Houte M, et al. Distribution and antimicrobial activity of fosfomycin in the interstitial fluid of human soft tissues. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2020;44(10):2728-2732.
38. Kirby WM. Pharmacokinetics of fosfomycin. *Chemotherapy*. 1977;23(Suppl. 1):141-151.
39. Iarikov D, Wassel R, Farley J, Nambiar S. Adverse events associated with fosfomycin use: review of the literature and analyses of the FDA adverse event reporting system database. *Infectious diseases and therapy*. 2015;4(4):433-458.
40. European Medicines Agency. Referral EMA/317719/2020. Recommendations to restrict use of fosfomycin antibiotics. 2020.
41. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clinical infectious diseases*. 2008;46(7):1069-1077.
42. Rodríguez-Lozano J, de Malet A, Cano ME, de la Rubia L, Wallmann R, Martínez-Martínez L, et al. Antimicrobial susceptibility of microorganisms that cause urinary tract infections in pediatric patients. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2018;36(7):417-422.
43. Simões A, Lima M, Brett A, Queiroz C, Chaves C, Oliveira H, et al. Infecções Urinárias Causadas por Enterobacteriaceae Produtoras de β -Lactamases de Espetro Expandido Adquiridas na Comunidade num Hospital de Nível III: Um Estudo Retrospectivo. *Acta Medica Portuguesa*. 2020;33.
44. Moxon CA, Paulus S. Beta-lactamases in Enterobacteriaceae infections in children. *Journal of infection*. 2016;72:41-49.
45. Gata L, Soares R, Gil AT. Normal de Orientação Clínica URPE-IG-01. Infecção Urinária. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Hospital Pediátrico. 2019.
46. Sorlozano A, Jimenez-Pacheco A, Del Castillo JDDL, Sampedro A, Martinez-Brocal A, Miranda-Casas C, et al. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: a 7-year surveillance study. *American journal of infection control*. 2014;42(10):1033-1038.

47. Sorlózano-Puerto A, Gómez-Luque JM, Luna-del-Castillo JDD, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Etiological and resistance profile of bacteria involved in urinary tract infections in young children. *BioMed research international*. 2017;2017:4909452.
48. Principi N, Corda R, Bassetti D, Varese LA, Peratoner L. Fosfomycin trometamol versus netilmicin in children's lower urinary tract infections. *Chemotherapy*. 1990;36(Suppl. 1):41-45.
49. Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, van Duin D. Experience with fosfomycin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(11):5744-5748.
50. Aris P, Boroumand MA, Rahbar M, Douraghi M. The activity of fosfomycin against extended-spectrum beta-lactamase-producing isolates of Enterobacteriaceae recovered from urinary tract infections: a single-center study over a period of 12 years. *Microbial Drug Resistance*; 2018;24(5):607-612.
51. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum β -lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *The Lancet infectious diseases*. 2010;10(1):43-50.
52. Harik NS, Smeltzer MS. Management of acute hematogenous osteomyelitis in children. *Expert review of anti-infective therapy*. 2010;8(2):175-181.
53. Castellazzi L, Mantero M, Esposito S. Update on the management of pediatric acute osteomyelitis and septic arthritis. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(6):855.
54. Thakolkaran N, Shetty AK. Acute hematogenous osteomyelitis in children. *Ochsner Journal*. 2019;19(2):116-122.
55. Arnold JC, Bradley JS. Osteoarticular infections in children. *Infectious Disease Clinics*. 2015;29(3):557-574.
56. Agarwal A, Aggarwal AN. Bone and joint infections in children: acute hematogenous osteomyelitis. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2016;83(8):817-824.
57. DeRonde KJ, Giroto JE, Nicolau DP. Management of pediatric acute hematogenous osteomyelitis, Part I: antimicrobial stewardship approach and review of therapies for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, and *Kingella kingae*. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;38(9):947-966.
58. DeRonde KJ, Giroto JE, Nicolau DP. Management of pediatric acute hematogenous osteomyelitis, Part II: a focus on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, current and emerging therapies. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;38(10):1021-1037.
59. Morata L, Soriano A. The role of fosfomycin in osteoarticular infection. *Revista Española de Quimioterapia*. 2019;32(Suppl. 1):30-36.

60. Schintler MV, Traunmüller F, Metzler J, Kreuzwirt G, Spendel S, Mauric O, et al. High fosfomycin concentrations in bone and peripheral soft tissue in diabetic patients presenting with bacterial foot infection. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009;64(3):574-578.
61. Milcent K, Guitton C, Koné-Paut I. French nationwide survey about management of acute osteomyelitis in children. *Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2018;16(1):7-13.
62. Fitoussi F, Litzelmann E, Ilharberborde B, Morel E, Mazda K, Penneçot GF. Hematogenous osteomyelitis of the wrist in children. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2007;27(7):810-813.
63. Vossen MG, Gattringer R, Thalhammer F, Militz M, Hischebeth G. Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Bone and joint infections. *GMS infectious diseases*. 2020;8:Doc10.
64. Corti N, Sennhauser FH, Stauffer UG, Nadal D. Fosfomycin for the initial treatment of acute haematogenous osteomyelitis. *Archives of disease in childhood*. 2003;88(6):512-516.
65. Johnson JA, Boyce TG, Cetta F, Steckelberg JM, Johnson JN. Infective endocarditis in the pediatric patient: a 60-year single-institution review. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(7):629-635.
66. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *The Lancet*. 2016;387(10021):882-893
67. Dixon G, Christov G. Infective endocarditis in children: an update. *Current opinion in infectious diseases*. 2017;30(3):257-267.
68. Gupta S, Sakhuja A, McGrath E, Asmar B. Trends, microbiology, and outcomes of infective endocarditis in children during 2000–2010 in the United States. *Congenital heart disease*. 2017;12(2):196-201.
69. Baltimore RS, Gewitz M, Baddour LM, Beerman LB, Jackson MA, Lockhart PB, et al. Infective endocarditis in childhood: 2015 update: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(15):1487-1515.
70. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: the task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European heart journal*. 2015;36(44):3075-3128.
71. Howden BP, Johnson PD, Ward PB, Stinear TP, Davies JK. Isolates with low-level vancomycin resistance associated with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006;50(9):3039-3047.
72. Bae IG, Federspiel JJ, Miró JM, Woods CW, Park L, Rybak MJ., et al. Heterogeneous vancomycin-intermediate susceptibility phenotype in bloodstream methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from an international cohort of patients with infective endocarditis: prevalence, genotype, and clinical significance. *The Journal of infectious diseases*. 2009;200(9):1355-1366.

73. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;46(2):193-200.
74. Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Cercenado E, Domínguez MÁ, et al. Diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2015;33(9):625.e1-625.e23.
75. Gasch O, Camoez M, Domínguez MA, Padilla B, Pintado V, Almirante B, et al. Emergence of resistance to daptomycin in a cohort of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* persistent bacteraemia treated with daptomycin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(2):568-571.
76. Jones T, Yeaman MR, Sakoulas G, Yang SJ, Proctor RA., Sahl HG, et al. Failures in clinical treatment of *Staphylococcus aureus* infection with daptomycin are associated with alterations in surface charge, membrane phospholipid asymmetry, and drug binding. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008;52(1):269-278.
77. Veganzones J, Montero A, Maseda E. New evidence on the use of fosfomicin for bacteremia and infectious endocarditis. *Revista Española de Quimioterapia*. 2019;32(Suppl. 1):25-29.
78. Miró JM, Entenza JM, Del Río A, Velasco M, Castañeda X, De La Mària CG, et al. High-dose daptomycin plus fosfomicin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(8):4511-4515.
79. Reed JM, Gardner SG, Mishra NN, Bayer AS, Somerville GA. Metabolic interventions for the prevention and treatment of daptomycin non-susceptibility in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;74(8):2274-2283.
80. Chen LY, Huang CH, Kuo SC, Hsiao CY, Lin ML, Wang FD, et al. High-dose daptomycin and fosfomicin treatment of a patient with endocarditis caused by daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus*: case report. *BMC infectious diseases*. 2011;11(1):1-4.
81. Del Río A, Garcia-De-La-Maria C, Entenza JM, Gasch O, Armero Y, Soy D, et al. Fosfomicin plus β -lactams as synergistic bactericidal combinations for experimental endocarditis due to methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016;60(1):478-486.
82. Del Río A, Gasch O, Moreno A, Peña C, Cuquet J, Soy D, et al. Efficacy and safety of fosfomicin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicenter clinical trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;59(8):1105-1112.
83. Oliveira G, Saraiva J. *Lições de Pediatria Vol. II*. Imprensa da Universidade de Coimbra. 2017.

84. Sullins AK, Abdel-Rahman SM. Pharmacokinetics of antibacterial agents in the CSF of children and adolescents. *Pediatric Drugs*. 2013;15(2):93-117.
85. Sicilia T, Estevez E, Rodriguez A. Fosfomycin penetration into the cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. *Chemotherapy*. 1981;27(6):405-413.
86. Kühnen E, Pfeifer G, Frenkel C. Penetration of fosfomycin into cerebrospinal fluid across non-inflamed and inflamed meninges. *Infection*. 1987;15(6):422-424.
87. Ribes S, Taberner F, Domenech A, Cabellos C, Tubau F, Linares J, et al. Evaluation of fosfomycin alone and in combination with ceftriaxone or vancomycin in an experimental model of meningitis caused by two strains of cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;57(5):931-936.
88. Nau R, Zysk G, Reinert RR, Mergeryan H, Eiffert H, Prange HW. Activity of fosfomycin in a rabbit model of experimental pneumococcal meningitis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1995;36(6):997-1004.
89. Scotti M, Lacharme-Lora L, Wagner M, Chico-Calero I, Losito P, Vázquez-Boland JA. Coexpression of virulence and fosfomycin susceptibility in *Listeria*: molecular basis of an antimicrobial in vitro–in vivo paradox. *Nature medicine*. 2006;12(5):515-517.
90. Sauermann R, Schwameis R, Fille M, Camuz Ligios ML, Zeitlinger M. Cerebrospinal fluid impairs antimicrobial activity of fosfomycin in vitro. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009;64(4):821-823.
91. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MS, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive care medicine*. 2020;46(1):10-67.
92. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;6(3):223-230.
93. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric critical care medicine*. 2005;6(1):2-8.
94. Patel K, McElvania E. Diagnostic challenges and laboratory considerations for pediatric sepsis. *The journal of applied laboratory medicine*. 2019;3(4):587-600.
95. Boeddha NP, Schlapbach LJ, Driessen GJ, Herberg JA, Rivero-Calle I, Cebey-López M, et al. Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study. *Critical care*. 2018;22(1):1-13.
96. Direcção-Geral da Saúde. Circular Normativa 018/2020. Programa Nacional de Vacinação 2020. 2020.

97. Larru B, Gong W, Vendetti N, Sullivan KV, Localio R, Zaoutis TE, et al. Bloodstream infections in hospitalized children: epidemiology and antimicrobial susceptibilities. *The Pediatric infectious disease journal*. 2016;35(5):507-510.
98. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *The Lancet*. 2017;390(10104):1770-1780.
99. Guerrero-Fernández J, Suso JM. *Manual de diagnóstico y terapéutica en Pediatría*. Editorial Médica Panamericana. 2017.
100. Folgari L, Bielicki J, Heath PT, Sharland M. Antimicrobial-resistant Gram-negative infections in neonates: burden of disease and challenges in treatment. *Current opinion in infectious diseases*. 2017;30(3):281-288.
101. Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, Brower C, Røttingen JA, Klugman K, et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *The Lancet*. 2016;387(10014):168-175.
102. Le Doare K, Bielicki J, Heath PT, Sharland M. Systematic review of antibiotic resistance rates among gram-negative bacteria in children with sepsis in resource-limited countries. *Journal of the pediatric infectious diseases society*. 2015;4(1):11-20.
103. Bielicki JA, Lundin R, Sharland M. Antibiotic resistance prevalence in routine bloodstream isolates from children's hospitals varies substantially from adult surveillance data in Europe. *The Pediatric infectious disease journal*. 2015;34(7):734-741.
104. Lukac PJ, Bonomo RA, Logan LK. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: old foe, emerging threat. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60(9):1389-1397.
105. Tzialla C, Borghesi A, Serra G, Stronati M, Corsello G. Antimicrobial therapy in neonatal intensive care unit. *Italian journal of pediatrics*. 2015;41(1):1-6.
106. Gray JW, Ubhi H, Milner P. Antimicrobial treatment of serious gram-negative infections in newborns. *Current infectious disease reports*. 2014;16(2):400.
107. Lutsar I, Telling K, Metsvaht T. Treatment option for sepsis in children in the era of antibiotic resistance. *Expert review of anti-infective therapy*. 2014;12(10):1237-1252.
108. Williams PC, Waichungo J, Gordon NC, Sharland M, Murunga S, Kamau A, et al. The potential of fosfomicin for multi-drug resistant sepsis: an analysis of in vitro activity against invasive paediatric Gram-negative bacteria. *Journal of medical microbiology*. 2019;68(5):711.
109. Patel SJ, Saiman L. Antibiotic resistance in neonatal intensive care unit pathogens: mechanisms, clinical impact, and prevention including antibiotic stewardship. *Clinics in perinatology*. 2010;37(3):547-563.
110. Gray JW, Patel M. Management of antibiotic-resistant infection in the newborn. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*. 2011;96(4):122-127.
111. Fowler Jr VG, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(7):653-665.

112. Butler KM. Enterococcal infection in children. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*. 2006;17(3):128-139.
113. Mercurio NJ, Davis SL, Zervos MJ, Herc ES. Combatting resistant enterococcal infections: a pharmacotherapy review. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2018;19(9):979-992.
114. World Health Organization. *Critically important antimicrobials for human medicine*. 6th Revision. Geneva: World Health Organization. 2019.