

TRATAMENTO ANTIBIÓTICO DA CISTITE NÃO COMPLICADA

Em Mulheres Não Grávidas até à Menopausa

Diana Lima MARTINS, Ana Margarida CARVALHO, José Luís FERNANDES

RESUMO

Objectivo: Rever as recomendações para o tratamento da cistite não complicada em mulheres não grávidas até à menopausa, com base na evidência e recurso à escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT).

Fontes de Dados: *Medline, UpToDate, Cochrane, Bandolier, Database of Abstracts of Reviews of Effects, National Guideline Clearinghouse e Guidelines Finder* e sítio da Associação Portuguesa de Urologia.

Métodos: Pesquisa de revisões sistemáticas (RS), meta-análises (MA), ensaios clínicos aleatorizados (ECA) e *Guidelines*, publicados em inglês ou português, entre 2000 e 2008.

Resultados: Foram incluídas duas MA, duas RS, quatro ECA e seis *Guidelines*. Tratamentos de três dias são preferíveis aos prolongados (sete a dez dias) pela maior adesão, menor custo e incidência de efeitos adversos (A). Terapêuticas mais longas são aceitáveis para a erradicação bacteriana. O Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMP/SMX) é a opção para regiões com resistências inferiores a 10-20% (A). Como alternativa clínica e microbiologicamente mais eficaz, a evidência parece apontar para as Fluoroquinolonas (FQ) (C) que têm a mesma eficácia entre si embora diferentes perfis de segurança.

Conclusões: Em caso de alergia ou alta resistência aos TMP/SMX, as FQ são a alternativa mais eficaz. Para ambas as prescrições, estão recomendados três dias de tratamento. Contudo, dado o risco do agravamento das resistências às FQ, as opções são a Nitrofurantoina e a Fosfomicina.

SUMMARY

ANTIBIOTIC TREATMENT OF UNCOMPLICATED CYSTITIS

In Non-Pregnant Women Up to Menopause

Objectives: To review treatment recommendations for UC in non-pregnant women up to menopause, using the scale *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT).

Data Source: *Medline, UpToDate, Cochrane, Bandolier, Database of Abstracts of Reviews of Effects, National Guideline Clearinghouse, Guidelines Finder* and the website of the Portuguese Urology Association.

Methods: Research of systematic reviews (SR), meta-analyses (MA), randomized controlled trials (RCT) and guidelines, published in english and portuguese, between 2000 and 2008.

Results: Two MA, two SR, four RCT and six *Guidelines* were included. Three-day treatments are preferable to those of seven to ten days, mainly because of higher compliance and lower cost and incidence of adverse effects (A). Longer regimens are acceptable for bacterial eradication. Trimethoprim/Sulfamethoxazole (TMP/SMX) is the option where resistance levels are lower than 10-20% (A). As a clinical and microbiological alternative, evidence seems to point out the Fluoroquinolones (FQ) (C) which are equally efficient among themselves, although showing different safety profiles.

Conclusions: In case of allergy or high resistance to TMP/SMX, FQ are the most efficacious alternative, both prescriptions recommended for three days. However, due to the risk of worsening resistance to FQ, the options consist on Nitrofurantoin and Fosfomicine.

D.L.M., A.M.C., J.L.F.: Unidade de Saúde Familiar de Nova Via. ACES Espinho/Gaia. Portugal.

© 2011 CELOM

INTRODUÇÃO

As infecções urinárias (IU) não complicadas estão entre as doenças infecciosas mais frequentes na comunidade e ocorrem predominantemente em mulheres, sobretudo naquelas sexualmente activas¹.

A identificação das IU complicadas é importante pelas implicações na avaliação pré e pós tratamento, tipo e duração do antibiótico, bem como extensão do estudo urológico necessário². Numa mulher não grávida, pré-menopáusia, a infecção é considerada não complicada na ausência de febre ou dor lombar (sugestiva de pielonefrite), alterações funcionais ou obstrutivas do aparelho urinário, imunossupressão e instrumentação urinária recente^{3,4}.

Em Portugal, a incidência real da IU adquirida na comunidade é difícil de determinar. Estima-se que, até à menopausa, entre 50-60% das mulheres terá, pelo menos, um episódio de IU. Destas, 90% será uma cistite. O pico de incidência observa-se entre os 18 e os 39 anos⁵.

A prescrição antibiótica empírica é possível e encorajada. Por um lado, a existência de clínica sugestiva (disúria, urgência e polaquiúria), na ausência de sintomas vaginais, garante uma probabilidade diagnóstica na ordem dos 90 a 95%⁶. Por outro lado, a literatura reconhece a *Escherichia coli* (*E. coli*) como o agente bacteriano mais frequentemente implicado na etiologia desta afecção. Num estudo multicêntrico envolvendo 16 países europeus⁷, incluindo Portugal, realizado entre Janeiro de 1999 e Dezembro de 2000, foi avaliada a prevalência e susceptibilidade dos agentes causadores de IU não complicadas em mulheres sintomáticas. Nas idades compreendidas entre os 18 e os 50 anos de idade, 77,7% das infecções foram causadas por *E. coli*, separada por uma larga margem percentual do *P. mirabilis* (5,2%) e *S. saprophyticus* (4,6%).

A recomendação de um determinado antibiótico depende do respectivo perfil de resistência bacteriana previsível, variável geograficamente e mutável ao longo do tempo, assim como exige do médico de família conhecimentos precisos e actualizados para um tratamento empírico assertivo.

O presente estudo tem como principal objectivo rever as recomendações baseadas na evidência para o tratamento da cistite não complicada em mulheres não grávidas até à menopausa.

MATERIALE MÉTODOS

Para concretizar a revisão, no mês de Novembro de 2008 e utilizando os termos MeSH *Urinary Tract Infections* e *Women*, foi efectuada uma pesquisa de revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos aleatorizados (ECA) e *guidelines*,

publicados em inglês ou português, entre 2000 e 2008, nas bases de dados da *Medline*, *UpToDate*, *The Cochrane Library*, *Bandolier*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *National Guideline Clearinghouse* e *Guidelines Finder* e no sítio da Associação Portuguesa de Urologia.

A avaliação da qualidade dos estudos e a posterior atribuição das diferentes forças de recomendação teve por base a Escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Family Physician*⁸. Os artigos foram, portanto, classificados com base nos seguintes níveis de evidência: (1) Boa qualidade, evidência orientada para o doente; (2) Qualidade limitada, evidência orientada para o doente; (3) Outra evidência. A força de recomendação, por sua vez, contemplou os seguintes graus: (A) Evidência consistente, de boa qualidade, orientada para o doente; (B) Evidência inconsistente ou de qualidade limitada, orientada para o doente; (C) Consensos; evidência orientada para a doença; prática usual; opiniões de peritos.

RESULTADOS

Foram encontrados 75 artigos mas excluídos 61 pelas seguintes razões: 43 discordantes com o objectivo, seis repetidos, um discordante com o tipo de estudo pretendido, um em fase de protocolo, oito referentes a ECA sobre antibióticos não comercializados em Portugal e dois sobre outros não usados habitualmente na prática clínica. Dos 14 artigos incluídos constam duas meta-análises, duas revisões sistemáticas, quatro ECA e seis *guidelines*.

A combinação Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMP/SMX) 160/800 mg continua a ser a primeira escolha mas apenas nas regiões onde a taxa de resistência a este agente seja inferior a 10-20%^{6,9,10}.

Quando considerada apenas a eficácia, a evidência aponta as Quinolonas como alternativa terapêutica na medida em que apresentam taxas de cura microbiológica sobreponíveis ao TMP/SMX^{3,6}. Uma meta-análise (11 ECA, n = 7535, Nível de Evidência 1) comparou a segurança, tolerabilidade e eficácia de diferentes antibióticos desta classe terapêutica³. Nenhum dos 11 ECA incluídos mostrou qualquer vantagem significativa de uma Quinolona específica em termos de eficácia clínica e bacteriológica. No entanto, a Ciprofloxacina 500 mg/dia e Levofloxacina 250 mg/dia estiveram associadas a menos efeitos adversos que a Ofloxacina 400 mg/dia.

Os antibióticos que atingem elevadas concentrações nas secreções vaginais, como o TMP/SMX e Quinolonas, são mais eficazes contra a *E. coli* comparativamente, por exemplo, aos Beta-lactâmicos e Nitrofurantoína, que não erradicam os uropatógenos da vagina⁹.

A Nitrofurantoína não é considerada primeira linha pelo seu espectro de acção reduzido e escassez de estudos⁶. É menos eficaz que a Ciprofloxacina e TMP/SMX⁹. No entanto, segundo um ECA com 78 mulheres (Nível de Evidência 2)¹⁰, a Nitrofurantoína na dose de 100 mg cada seis horas durante sete dias foi mais eficaz que o placebo na aquisição de cura microbiológica e alívio sintomático, com um número necessário tratar (NNT) de três para ambos os *outcomes*. Um outro estudo (n = 749, Nível de Evidência 1) comparou sete dias de Nitrofurantoína com a Fosfomicina em toma única¹¹. As taxas de cura bacteriológica, de melhoria e cura sintomática e os perfis de segurança foram semelhantes nos dois regimes, até seis semanas após o fim do tratamento.

Os estudos com Fosfomicina são reduzidos comparativamente aos demais antibióticos o que limita a sua recomendação como primeira linha^{6,9}.

Quanto à associação Amoxicilina/Ácido Clavulânico, a maioria dos estudos publicados acerca da sua eficácia são muito pequenos, realizados em crianças ou em populações muito heterogêneas, incluindo aquelas com IU complicadas¹². Um estudo recente¹², com 370 mulheres (Nível de Evidência 1), comparou a associação 500/125 2id com a Ciprofloxacina 250mg 2id, ambos em regimes de três dias. A Amoxicilina/Ácido Clavulânico revelou menores taxas de cura clínica e bacteriológica. A diferença encontrada em termos clínicos ocorreu sobretudo nas primeiras duas semanas do estudo e foi muito provavelmente devida à menor capacidade comprovada da Amoxicilina/Ácido Clavulânico em erradicar a *E. coli* da vagina. Apesar de não ter sido avaliado neste estudo, outro factor que pode ter contribuído para os piores resultados da associação terá sido a sua muito menor semi-vida (1,3 horas para a Amoxicilina, uma hora para o Ácido Clavulânico e quatro horas para a Ciprofloxacina). A Amoxicilina está presente, por isso, em elevadas concentrações na urina durante menos tempo. Finalmente, o mesmo estudo faz referência a experiências com ratos, através das quais se verificou que, após inoculação de elevadas quantidades de *E. coli* na bexiga, as bactérias conseguem penetrar dentro do epitélio e produzir colónias intracelulares. Se o mesmo acontecer nas cistites dos humanos, é possível que a Amoxicilina/Ácido Clavulânico seja menos eficaz que a Ciprofloxacina na erradicação dos microrganismos destes locais, resultando em maiores taxas de falha clínica.

Finalmente, uma meta-análise (33 ECA, n = 9605, Nível Evidência 1) incidiu sobre a duração do tratamento antibiótico das cistites não complicadas em mulheres (três dias vs cinco ou mais dias)¹³. Dezanove ECA compararam o mesmo antibiótico (seis com Quinolonas, oito com Beta-

lactâmicos e cinco com diferentes combinações de Sulfamidas e Trimetoprim). Por sua vez, 14 ECA compararam classes terapêuticas diferentes sendo que, em 11 deles, as Quinolonas pertenciam ao grupo dos três dias de tratamento. Esta meta-análise incluiu estudos com 1356 homens, no total, embora representassem menos de 10% em cada ECA. Foram ainda incluídos 14 ECA com mulheres acima dos 65 anos mas que constituíram, igualmente, uma minoria. Em relação à eficácia sintomática, não foi encontrada diferença significativa na duração do tratamento a curto (n = 8752) e longo prazo (n = 3141), independentemente do antibiótico comparado. Agora, o mesmo fármaco utilizado durante mais tempo é mais eficaz em termos de cura microbiológica, a curto (n = 5368, NNT = 41) mas sobretudo a longo prazo (n = 2502, NNT = quatro). Mais uma vez, relativamente à erradicação microbiológica, é mencionada a recente descoberta da capacidade das bactérias sobreviverem no espaço epitelial para justificar a maior falha dos tratamentos curtos. O tratamento prolongado foi microbiologicamente mais vantajoso apenas nos estudos que compararam o mesmo antibiótico, mas serão também estes, aqueles com mais interesse para responder à questão da duração ideal do tratamento. Todos os efeitos adversos foram mais frequentemente observados nos regimes de cinco a dez dias e esta diferença também foi mais proeminente nos ensaios que compararam o mesmo antibiótico e especialmente naqueles que incluíam o TMP/SMX. Apenas cinco ECA fizeram referência à incidência de Pielonefrite e, destes, foram apenas identificados dois casos o que tornou impossível objectivar diferenças. Dados igualmente inconclusivos foram aqueles referentes às resistências. Assim, apesar do risco significativo de bacteriúria persistente ou recorrente, esquemas de tratamento mais curtos serão provavelmente suficientes na maioria dos casos de cistite não complicada até à menopausa. Aumentar a duração para cinco a dez dias pode ser uma opção quando a erradicação bacteriológica seja considerada importante como, por exemplo, nas mulheres a planejar gravidez ou quando é previsível um estado de imunossupressão a curto prazo.

Actualmente, está em fase de protocolo uma meta-análise da *Cochrane* cujo objectivo é comparar diferentes antibióticos usados pelo menos três dias no tratamento da cistite não complicada em mulheres entre os 16 e os 65 anos, em termos de eficácia, efeitos adversos e desenvolvimento de resistências⁴.

De momento, relativamente às diferentes classes de antibióticos acima mencionadas, os esquemas posológicos mais consensuais constam no Quadro 1^{2,5, 14-17}.

DISCUSSÃO

Não existe evidência científica inequívoca que suporte a utilização generalizada de uma classe antibiótica uma vez que, em cada prescrição, devem ser ponderados vários factores: espectro de acção, eficácia na cura sintomática e erradicação bacteriológica, efeitos adversos, comodidade posológica e perfis de resistências^{3,9}.

O TMP/SMX é considerado a primeira opção nas regiões onde as taxas de resistência não ultrapassem os 10-20% (Força de Recomendação A). Como alternativa eficaz é apontada a classe das Quinolonas embora esta conclusão não leve em consideração a problemática do desenvolvimento crescente e preocupante de resistências e a necessidade de serem reservadas para as infecções mais graves (Força de Recomendação C). As alternativas possíveis apontam para a Nitrofurantoína e a Fosfomicina (Força de Recomendação C).

CONCLUSÃO

A monitorização epidemiológica ajudaria a identificar factores relevantes que contribuam para a expansão de bactérias resistentes e suportaria o uso prudente de antibióticos¹⁸.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

- MENHNERT-KAY SA: Diagnóstico e Tratamento das Infecções Não Complicadas do Tracto Urinário. Am Fam Phisician. Ed. Port 2007;4(2):77-83
- GRABE M, BISHOP MC, BJERKLUND-JOHANSEN TE et al: Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. Eur Assoc Urol 2008. Disponível em: URL: http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/The%20Management%20of%20Male%20Urinary%20and%20Genital%20Tract%20Infections.pdf [acedido em Maio de 2009]
- RAFALSKY V, ANDREEVA I, RJABKOVA E: Quinolones for uncomplicated acute cystitis in women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006;Art.No.:D003597. DOI: 10.1002/14651858.pub2
- ZALMANOVICI A, GREEN H, PAUL M, YAPHE J, LEIBOVICI L: Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. (Protocol) Cochrane Database of Systematic Reviews 2008;Art. No.:CD007182.DOI: 10.1002/14651858.CD007182
- ROLO F, PARADA B, MOREIRA P: Cistite não complicada na mulher. Guia multidisciplinar reconhecido pela Associação Portuguesa de Urologia 2008
- GUAY D: Contemporary management of uncomplicated urinary tract infections. Drugs 2008;68(9):1169-1205
- KAHLMETER G: An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. J Antimicrob Chemotherapy 2003;(51):69-76
- EBELL MH, SIWEK J, WEISS BD et al: Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. Am Fam Physician 2004;69(3):548-556
- NICOLLE LE: Urinary Tract Infections: Traditional Pharmacologic Therapies. Am J Med 2002; 113(1A)
- CHRISTIAENS TC, DE MEYERE M, VERSCHRAEGEN G, PEERSMAN W, HEYTENS S, MAESENEER JM: Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment

Quadro 1 – Antibióticos para o tratamento da cistite não complicada em mulheres não grávidas até à menopausa

Fármaco	Dose (mg)	Frequência (Horas)	Duração (Dias)	Embalagem menor ¹⁶ (N.º comprimidos)
TMP/SMX	160/800	12/12	3	15
Ciprofloxacina	250	12/12	3	8
Norfloxacina	400	12/12	3	14
Levofloxacina	250	24/24	3	7
Nitrofurantoína	100	6/6	5-7	50
Fosfomicina	3000	Toma única	1	1

TMP/SMX – Trimetoprim/Sulfametoxazol

of uncomplicated urinary tract infection in adult women. Brit J General Practice 2002; 52: 729-34

11. STEIN E: Comparison of single-dose fosfomicin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. Dep Med Michigan State University. 2000

12. HOOTON TM, SCHOLDS D, GUPTA K, STAPLETON AE, ROBERTS PL, STAMM WE: Amoxicillin-Clavulanate vs Ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women. JAMA 2005;293:949-955

13. MILO G, KATCHAMN EA, PAUL M, CHRISTIAENS T, BAERHEIM A, LEIBOVICI L: Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005;(2):Art No: CD004682. DOI: 10.1002/14651858.CD004682.pub2

14. Institute for Clinical Systems Improvement Health Care Guideline: Uncomplicated urinary tract infection in women. Tenth Edition 2006

15. University of Michigan Health System: Guidelines for clinical care. Urinary tract infection. Updated 2005

16. American College of Obstetricians and Gynecologists: Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. ACOG practice bulletin 2008;3(91)10

17. Prontuário Terapêutico On-line. Disponível em: URL: <http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php> [acedido em 12/05/2009]

18. ERB A, STÜRMER T, MARRE R, BRENNER H: Prevalence of antibiotic resistance in *Escherichia coli*: overview of geographical, temporal and methodological variations. Eur J Clin Microbiol Dis 2007;26:83-90

