

Análise da Revisão Cochrane: Antibióticos Destinados ao Tratamento da Bacteriúria Assintomática. Cochrane Database Syst Rev. 2015;4:CD009534.



Analysis of the Cochrane Review: Antibiotics for Asymptomatic Bacteriuria. Cochrane Database Syst Rev. 2015;4:CD009534.

Miguel BIGOTTE VIEIRA*✉¹, Mariana ALVES*^{2,3}, João COSTA^{4,5}, António VAZ-CARNEIRO^{4,5},
Acta Med Port 2018 Feb;31(2):76-79 ▪ <https://doi.org/10.20344/amp.10077>

RESUMO

A bacteriúria assintomática é frequentemente detectada em mulheres com idade inferior a 60 anos, doentes com diabetes e doentes idosos. O benefício do seu tratamento com antibióticos é controverso. Esta revisão sistemática Cochrane teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança da utilização de antibióticos no tratamento de bacteriúria assintomática em adultos. Foi realizada revisão sistemática da literatura até 24 de fevereiro de 2015, através de pesquisa no *Cochrane Renal Group's Specialised Register*. Foram incluídos ensaios aleatorizados controlados e quasi-aleatorizados nos quais doentes adultos tivessem sido tratados com antibiótico comparativamente com placebo ou ausência de tratamento. Foi avaliada a ocorrência de infeções do trato urinário sintomáticas, complicações, morte, qualquer efeito adverso, desenvolvimento de resistência a antibióticos, cura bacteriológica e declínio da função renal. Foram incluídos nove ensaios clínicos nesta revisão (1614 participantes). A ocorrência de infeções do trato urinário sintomáticas, complicações e morte foi semelhante entre grupos. A utilização de antibióticos encontrou-se significativamente associada a cura bacteriológica e a um número mais elevado de efeitos adversos, predominantemente ligeiros. Não se verificou agravamento da função renal com qualquer um dos tratamentos. De acordo com os ensaios clínicos incluídos nesta revisão, os autores concluem não existir benefício no tratamento da bacteriúria assintomática.

Palavras-chave: Adulto; Antibióticos; Bacteriúria; Infeções Assintomáticas; Revisão sistemática

ABSTRACT

Asymptomatic bacteriuria is frequently detected in women aged up to 60 years, patients with diabetes and elderly patients. The benefit of antibiotic treatment for this condition is controversial. The objective of this Cochrane systematic review was to assess the effectiveness and safety of antibiotic treatment for asymptomatic bacteriuria in adults. A systematic review of the literature up to 24 February 2015 was performed using the Cochrane Renal Group's Specialised Register. Randomised controlled trials (RCTs) and quasi-randomised controlled trials comparing antibiotics to placebo or no treatment for asymptomatic bacteriuria in adults were included. The outcomes of interest were the development of symptomatic urinary tract infection, complications, death, adverse events, development of antibiotic resistance, bacteriological cure, and decline in kidney function. Nine studies (1614 participants) were included in this review. The incidence of symptomatic urinary tract infection, complications or death was similar between groups. Antibiotic use was significantly associated with bacteriological cure and an increase in minor adverse events. No decline in kidney function was observed with any one of the treatments. According to the results of the studies included in this revision, authors have concluded that there is no clinical benefit in treating asymptomatic bacteriuria in adults.

Keywords: Adult; Anti-Bacterial Agents; Asymptomatic Infections; Bacteriuria; Randomized Controlled Trials as Topic

QUESTÃO CLÍNICA

A utilização de antibióticos no tratamento da bacteriúria assintomática em adultos é benéfica?

isoladas na urina, antes e depois do tratamento; proporção de doentes que desenvolveram cura bacteriológica; proporção de doentes com mortalidade relacionada com sépsis e agravamento da função renal.

OBJETIVOS

Primários: proporção de doentes que desenvolveram infecção do trato urinário (ITU) sintomática, complicações (urosépsis, pielonefrite) ou mortalidade.

Secundários: proporção de doentes que desenvolveram efeitos adversos durante o tratamento; aparecimento de resistência a antibióticos durante o período de tratamento, comparando a resistência a antibióticos nas bactérias

METODOLOGIA

Revisão sistemática da literatura, até 24 de Fevereiro de 2015, de ensaios aleatorizados controlados e quasi-aleatorizados incluindo adultos com idade superior a 18 anos com bacteriúria assintomática (ausência de disúria, dor suprapúbica, dor no flanco, polaquiúria, urgência miccional, calafrios ou febre). Considerou-se como isolamento

* Co-primeiros autores.

1. Serviço de Nefrologia e Transplantação Renal. Centro Hospitalar Lisboa Norte. Lisboa. Portugal.
2. Serviço de Medicina III. Centro Hospitalar Lisboa Norte. Lisboa. Portugal.
3. Instituto de Semiótica Clínica. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.
4. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.
5. Cochrane Portugal. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Miguel Bigotte Vieira. mbigottevieira@gmail.com

Recebido: 13 de dezembro de 2017 - Aceite: 03 de janeiro de 2018 | Copyright © Ordem dos Médicos 2018



de bactérias na urina a identificação de 100 000 CFU/ml numa única urocultura colhida com jacto médio em homens e em duas uroculturas em mulheres ou a identificação de 100 CFU/ml numa única urocultura de homens ou mulheres algaliados. Foram excluídas mulheres grávidas; doentes algaliados, com *stents* urinários ou nefrostomias; doentes transplantados renais ou de outros órgãos; doentes com lesões da medula, procedimentos urológicos recentes ou hospitalização recente.

Relativamente ao tipo de intervenção, foram incluídos estudos nos quais os doentes estivessem sob tratamento com antibiótico de qualquer tipo, dose ou duração, comparativamente com tratamento placebo ou ausência de tratamento. Estudos com intervenções simultâneas foram incluídos se ambos os grupos apresentassem a mesmo co-intervenção simultânea.

Os resultados primários incluíram a proporção de doentes que desenvolveram infecção do trato urinário (ITU) sintomática, complicações (urosépsis, pielonefrite) ou mortalidade. Os resultados secundários incluíram a proporção de doentes que desenvolveram efeito adversos durante o tratamento; a proporção de doentes que desenvolveram aparecimento de resistência a antibióticos durante o período de tratamento, comparando a resistência a antibióticos nas bactérias isoladas na urina antes e depois do tratamento; a proporção de doentes que desenvolveram cura bacteriológica; a proporção de doentes com mortalidade relacionada com sépsis e o agravamento da função renal. Os resultados das variáveis dicotómicas foram avaliados através do risco relativo (RR) com intervalo de confiança (IC) de 95%. Os resultados das variáveis contínuas foram avaliados através das diferenças de médias.

Foi realizada pesquisa no *Cochrane Renal Group's Specialised Register*, o qual inclui estudos identificados nas seguintes fontes: *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*; *MEDLINE OVID SP, EMBASE OVID SP, International Clinical Trials Register Platform (ICTRP)*; *ClinicalTrials.gov*, pesquisa manual de revistas e de livros de resumos de congressos de Nefrologia, alertas automáticos de pesquisa semanal de revistas de Nefrologia. Dois investigadores selecionaram e avaliaram independentemente a qualidade metodológica dos estudos utilizando o instrumento *Cochrane Collaboration' Risk of Bias*.

RESULTADOS

Foram selecionados 340 artigos com base na estratégia de pesquisa. Destes, 321 foram excluídos pelos seguintes motivos: ausência de bacteriúria assintomática, ausência de aleatorização ou quase-aleatorização, estudos observacionais, ausência de intervenção ou de resultados com relevância para esta revisão, não cumprimento dos critérios de inclusão. Foram identificados 19 artigos potencialmente elegíveis para inclusão na revisão. Após leitura integral dos artigos foram excluídos 8 (7 ensaios) pelos seguintes motivos: ausência de ensaio aleatorizado controlado (2), população (2) ou intervenção (1) errados, ausência de resultados (2) com relevância para a revisão.

Identificaram-se nove ensaios aleatorizados controlados (11 artigos) realizados na Europa, Estados Unidos e Canadá incluindo um total de 1614 participantes (homens e mulheres em ambulatório ou institucionalizados em lares). Apesar dos critérios de inclusão e da definição de cura bacteriológica terem sido diferentes entre estudos, o limiar utilizado para considerar a urocultura positiva foi semelhante. A duração da antibioterapia variou de dose única a seis meses de tratamento e o tempo de seguimento foi de seis meses a oito anos. Quatro ensaios incluindo 607 doentes compararam antibióticos com placebo. Oito ensaios incluindo 1520 doentes compararam antibióticos com ausência de tratamento.

Os principais resultados foram:

- Não houve diferença no número de ITU sintomáticas entre o grupo sob antibiótico e o grupo placebo ou o grupo sem tratamento (dados de cinco estudos incluindo 1046 doentes; RR 1,11; 95% IC 0,51 a 2,43; $I^2 = 91\%$);
- Não houve diferença no número de complicações entre o grupo sob antibiótico e o grupo placebo ou o grupo sem tratamento (dados de três estudos incluindo 814 doentes; RR 0,78; 95% IC 0,35 a 1,74; $I^2 = 0\%$);
- Não houve diferença na mortalidade entre o grupo sob antibiótico e o grupo placebo ou o grupo sem tratamento (dados de seis estudos incluindo 761 doentes; RR 0,99; 95% IC 0,70 a 1,41; $I^2 = 0\%$);
- Um número significativamente maior de doentes desenvolveram efeitos adversos *minor* (ex.: sintomas gastrointestinais) no grupo sob antibiótico em comparação com o grupo placebo ou o grupo sem tratamento (dados de três estudos incluindo 248 doentes; RR 3,77; 95% IC 1,40 a 10,15; $I^2 = 0\%$);
- Um dos estudos apresentou um aumento do número de bactérias resistentes a antibióticos no grupo sob antibiótico em comparação com o grupo sem tratamento (16 vs. 1);
- Um número significativamente maior de doentes desenvolveram cura bacteriológica no grupo sob antibiótico em comparação com o grupo placebo ou o grupo sem tratamento (dados de nove estudos incluindo 1154 doentes; RR 2,67; 95% IC 1,85 a 3,85; $I^2 = 67\%$);
- Um dos estudos apresentou mortalidade de 3,8% (1/26) no grupo sob antibiótico e 4,1% (1/24) no grupo sem tratamento; a ITU poderá ter contribuído para o caso de morte devido a coma hiperosmolar no grupo sob tratamento;
- Não houve diferença no agravamento da função renal entre grupos.

Na Tabela 1 são apresentados os principais resultados e a qualidade global da evidência das comparações previamente referidas.

CONCLUSÃO

Não houve evidência de qualquer benefício no

Tabela 1 - Sumário de resultados, adaptado da versão original

Antibióticos versus placebo ou ausência de tratamento na bacteriúria assintomática em adultos						
Doente ou população: adultos com bacteriúria assintomática						
Contexto: doentes ambulatoriais ou centros geriátricos						
Intervenção: antibióticos						
Comparação: placebo ou ausência de tratamento						
Resultados	Riscos comparativos ilustrativos* (IC 95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (ensaio)	Qualidade da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco assumido	Risco correspondente				
	Ausência de tratamento	Antibióticos				
Número de doentes que desenvolveram ITU sintomática (6 meses a 1 ano)	População média em risco 200 por 1000		RR 1,11 (0,51 a 2,43)	1046 (5)	Moderada	Métodos de ocultação não reportados ou não adequados
		222 por 1000 (102 a 486)				
Número de doentes que desenvolveram complicações (10 meses a 3 anos)	População média em risco 30 por 1000		RR 0,80 (0,36 a 1,75)	814 (3)	Moderada	Métodos de ocultação não reportados ou não adequados
		24 por 1000 (11 a 52)				
Mortalidade (6 meses a 8 anos)	População média em risco 140 por 1000		RR 0,99 (0,70 a 1,41)	761 (6)	Moderada	Incluíram estudos quasi-aleatorizados e estudos com métodos de ocultação não reportados ou não adequados
		138 por 1000 (98 a 197)				
Número de doentes que desenvolveram efeitos adversos (42 dias a 10 meses)	População média em risco 40 por 1000		RR 3,77 (1,40 a 10,15)	248 (3)	Moderada	Métodos de ocultação não reportados ou não adequados
		151 por 1000 (56 a 406)				
Número de doentes com cura bacteriológica (42 dias a 4 anos)	População média em risco 430 a 1000		RR 2,32 (1,11 a 4,83)	1154 (9)	Moderada	Incluíram estudos quasi-aleatorizados e estudos com métodos de ocultação não reportados ou não adequados
		997 a 1000 (477 a 2077)				

* A base para o risco assumido (ex.: a mediana do risco do grupo controlo entre estudos) é apresentada nas notas de rodapé. O risco correspondente (e o seu IC a 95%) é baseado no risco assumido no grupo comparativo e no efeito relativo da intervenção (e o seu IC a 95%).

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo

Grupo de Trabalho GRADE (níveis de evidência):

- Qualidade alta: Investigação futura muito provavelmente não alterará a nossa confiança na estimativa do efeito.

- Qualidade moderada: Investigação futura provavelmente terá um impacto importante na nossa confiança na estimativa do efeito e pode mudar a estimativa.

- Qualidade baixa: Investigação futura provavelmente terá um impacto importante na nossa confiança na estimativa do efeito e mudará provavelmente a estimativa.

- Qualidade muito baixa: Temos uma incerteza elevada sobre a estimativa.

Os estudos incluíram maioritariamente homens e mulheres idosos e um estudo incluiu apenas doentes diabéticos.

tratamento de bacteriúria assintomática em adultos. Não houve diferenças entre o grupo sob antibiótico e o grupo sem tratamento relativamente ao desenvolvimento de ITU sintomática, complicações, mortalidade e agravamento da função renal. Uma proporção mais elevada de doentes que receberam antibióticos apresentou cura bacteriológica mas apresentou também mais efeitos adversos, predominantemente ligeiros.

COMENTÁRIO

A prevalência de bacteriúria assintomática varia de acordo com a idade, sexo, actividade sexual e a presença de anormalidades genitourinárias. A bacteriúria assintomática está presente numa taxa de 3% a 5% em mulheres com idade inferior a 60 anos. Encontra-se também aumentada em doentes diabéticos e em doentes idosos. Em homens

jovens a bacteriúria assintomática é rara, aumentando a sua prevalência a partir dos 60 anos. A bacteriúria assintomática é comum e o seu rastreio em mulheres grávidas constitui prática corrente baseada na evidência.^{1,2}

A presente revisão sistemática (nove ensaios, 1614 participantes) pretendeu avaliar se as intervenções terapêuticas com antibiótico se associam a melhoria de diferentes resultados de eficácia e segurança, comparativamente a intervenções terapêuticas com placebo ou ausência de intervenção terapêutica.

Os autores da revisão sistemática Cochrane concluíram que não houve evidência de qualquer benefício no tratamento de bacteriúria assintomática. De realçar que não houve vantagem na terapêutica antibiótica relativamente ao desenvolvimento de ITU sintomática, complicações, mortalidade e agravamento da função renal. De salientar

ainda que uma proporção mais elevada de doentes que receberam antibióticos apresentou cura bacteriológica mas apresentou mais efeitos adversos, predominantemente ligeiros.

De realçar que esta revisão, apesar de ter sido publicada em 2015, incluiu estudos de 1969 a 2012 sendo que apenas um dos estudos é posterior a 2002 (669 participantes). Nos últimos anos tem sido descrito em maior número o aparecimento de estirpes de bactérias resistentes a diversos antibióticos. É possível que o perfil de transição de bacteriúria assintomática para ITU destas estirpes seja diferente das estirpes analisadas na presente revisão. De destacar ainda o papel da administração correcta de antibióticos na limitação do desenvolvimento e disseminação

de estirpes resistentes a antibióticos.³ Neste sentido, é desejável a realização de ensaios clínicos que incluam casos de bacteriúria assintomática com isolamento de estirpes resistentes a antibióticos, de modo a que os resultados destes ensaios clínicos possam ser incluídos em revisões sistemáticas posteriores do mesmo tema.

IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA

- A evidência disponível à data de realização da revisão sistemática indica que o tratamento com antibióticos da bacteriúria assintomática em adultos não apresenta benefício.
- Devem ser cumpridas as actuais recomendações para o tratamento da bacteriúria assintomática.

REFERÊNCIAS

1. Zalmanovici Trestioreanu A, Lador A, Sauerbrun-Cutler MT, Leibovici L. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria. Cochrane Database Syst Rev. 2015;4:CD009534.
2. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis. 2005;40:643-54.
3. Lin E, Bhusal Y, Horwitz D, Shelburne SA 3rd, Trautner BW. Overtreatment of enterococcal bacteriuria. Arch Intern Med. 2012;172:33-8.

