

Título

Infecções bacterianas nas vias urinárias em gestantes: um debate da literatura e as alternativas terapêuticas disponíveis no SUS

Lower Urinary Tract Infections treatment in pregnant women in public health Brazilian system: available therapeutic alternatives and other possibilities

Fernando Augusto Vieira*, Samara Jamile Mendes*

*Curso de Especialização em Economia e Gestão da Saúde. Faculdade de Saúde Pública – USP SP.

Resumo

Infecção nas vias urinárias é uma condição frequente durante o período gestacional, e quando mal diagnosticadas e mal tratadas, podem evoluir para quadros severos incluindo danos ao feto, parto prematuro e inclusive em casos extremos óbito da gestante. Em episódios sintomáticos, o diagnóstico se dá pela presença de sintomas específicos e desagradáveis facilmente detectáveis, já nos quadros de Bacteriúria Assintomática, onde a gestante não apresenta sintomas, o diagnóstico e tratamento se tornam desafios. O aumento da resistência bacteriana que vivenciamos nos últimos anos, torna o cenário ainda mais desafiador pois dificulta o tratamento empírico e exige novas alternativas terapêuticas dentro do arsenal do sistema de saúde. O presente trabalho tem como objetivo revisar a literatura científica sobre as alternativas terapêuticas para o tratamento de infecções bacterianas não-complicadas de vias urinárias baixas em gestantes em um cenário de aumento da resistência bacteriana.

Palavras-Chave: Resistência a Medicamentos. Gestantes. Bacteriúria. Cistite. Infecções do trato urinário

Abstract

Urinary Tract Infection is a frequent condition during pregnancy, and when misdiagnosed and poorly treated, it can develop into severe conditions including damage to the fetus, premature birth and even in extreme cases, death of the pregnant woman. In symptomatic episodes, the diagnosis is made by the presence of specific and unpleasant symptoms that are easily detectable, already in cases of Asymptomatic Bacteriuria, where the pregnant woman has no symptoms, diagnosis and treatment become challenges. The increase in bacterial resistance that we have experienced in recent years, makes the scenario even more challenging due to it makes empirical treatment more difficult and requires new therapeutic alternatives within the arsenal of the health system. The present work aims to evaluate the available literature on the topic, understand the therapeutic approaches and alternatives available today through Brazilian Health System and evaluate alternatives that could be included in the list of available medicines.

Keywords: Drug Resistance. Pregnant Women. Bacteriuria. Cystitis. Urinary tract infections

Introdução

O acesso a medicamentos é reconhecido pela Organização das Nações Unidas (ONU) como um elemento essencial do direito de cada indivíduo obter o mais alto padrão atingível de saúde física e mental, ou seja, é um componente do direito à saúde¹. Os Estados, por sua vez, devem atuar para que os medicamentos estejam disponíveis e acessíveis em suas jurisdições, o que envolve quatro dimensões da acessibilidade: i) geográfica – em todo o seu território; ii) econômica – a preços que podem ser custeados pela sociedade; iii) ética – sem qualquer discriminação dos indivíduos; e iv) informacional – com disponibilização de informação confiável aos pacientes e profissionais de saúde. A obrigação dos Estados de garantir o acesso a medicamentos é imediata quanto àqueles que são considerados essenciais e progressiva para os demais medicamentos¹.

No Brasil, o direito à saúde foi estabelecido na Constituição Federal de 1988 (CF/1988) como um direito do cidadão e um dever do Estado. Assim, o país, que é signatário de leis internacionais, reconhece o direito à saúde e, conseqüentemente, ao acesso a medicamentos como um direito humano, e assume o direito à saúde como um direito fundamental na medida em que este se vincula ao direito à vida e é um direito social, reconhecido na Constituição no título sobre direitos e garantias fundamentais ².

Como um dos meios para assegurar o direito à saúde, o Brasil conta com o Sistema Único de Saúde (SUS), que tem por princípios a universalidade e a igualdade do acesso a ações e serviços de saúde. O SUS tem promovido avanços significativos na gestão de tecnologias, tanto pela definição de fluxos e processos para a incorporação tecnológica ³ quanto pela disponibilidade de medicamentos essenciais e de medicamentos usados no tratamento de doenças raras ⁴.

O acesso em saúde é um dos pilares do desempenho de qualquer sistema de saúde e os medicamentos essenciais são fundamentais para a resolubilidade das ações em saúde, compondo tanto um dos blocos constitutivos dos sistemas de saúde como os objetivos de desenvolvimento sustentável, mais especificamente o 3.8, que menciona a importância do “acesso a medicamentos e vacinas essenciais seguros, eficazes, de qualidade e acessíveis para todos” ⁵. É inegável o caráter estratégico que os medicamentos possuem para viabilizar o acesso oportuno à saúde. Ele faz parte dos componentes das políticas públicas de saúde e é um elemento fundamental, principalmente nos países em que o acesso da população a esses produtos seja um direito de cidadania garantido pelo Estado. Isto leva à certeza de que desenvolver uma Política de Medicamentos e de Assistência Farmacêutica é questão central para a sustentação de sistemas de saúde universais, como se espera que o SUS venha a ser ⁵.

O acesso ao cuidado do pré-natal no primeiro trimestre da gestação tem sido incorporado como indicador de avaliação da qualidade da Atenção Básica. A captação de gestantes para início oportuno do pré-natal é essencial para o diagnóstico precoce de alterações e para a realização de intervenções adequadas sobre condições que tornam vulneráveis a saúde da gestante e a da criança. O acompanhamento de sinais urinários para a detecção de infecções do trato urinário deve acontecer durante toda a gravidez em todas as consultas do pré-natal ⁶.

Em 2016, foi publicado em parceria do Ministério da Saúde e Hospital Sírio Libanês, o “Protocolo de atenção Básica para a saúde das mulheres”, documento abrangente que discute diversos protocolos de atendimento às mulheres em diversas fases de sua vida. Uma dessas situações refere-se à mulher gestante com quadro sintomático ou assintomáticos de infecção urinária. Esse documento faz referência a três opções terapêuticas padronizadas no SUS a saber: Nitrofurantoína, Cefalexina e Amoxicilina-Clavulanato ⁶.

Recentemente, em 2020, foi desenvolvido um trabalho conjunto entre as sociedades médicas brasileiras de Urologia (SBU), Ginecologia (FEBRASGO), Infectologia (SBI) e Sociedade de patologia clínica e medicina laboratorial (SBPC/ML) onde foram estabelecidas recomendações para o tratamento das infecções urinárias baixas em gestantes e não gestantes. Neste documento, são discutidas alternativas àquelas disponíveis no SUS atualmente, em específico a Fosfomicina Trometamol e o Cefuroxime ⁷.

Portanto, este artigo objetiva revisar a literatura científica sobre as alternativas terapêuticas para o tratamento de infecções bacterianas não-complicadas de vias urinárias baixas em gestantes em um cenário de aumento da resistência bacteriana.

Método

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura sobre os medicamentos para o tratamento de infecções bacterianas não-complicadas de vias urinárias baixas em gestantes. Foi realizada uma pesquisa exploratória a partir das bases de dados disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde Pública BVS, especialmente LILACS e MEDLINE, além da base SCIELO, PUBMED e COCHRANE.

A definição de descritores para a busca foi realizada a partir da pergunta de pesquisa, permitindo a formulação das sintaxes: *Como se dá o acesso aos medicamentos para o tratamento de infecções bacterianas não-complicadas de vias urinárias baixas em gestantes no SUS em um cenário de aumento da resistência bacteriana?*

A busca dos descritores específicos foi feita utilizando o Decs (Descritores em Ciências da Saúde) e foram pesquisadas as referências encontradas para as palavras chaves relacionadas à pergunta de pesquisa e alguns sinônimos:

-Resistência a Medicamentos / Resistência Microbiana a Antibióticos / Resistência Bacteriana a Antibióticos

- Sistema Único de Saúde
- Infecções Bacterianas / Cistite / Bacteriúria / Pielonefrite / Infecções do trato urinário
- Gestantes / Gravidez
- Acesso a medicamentos

Dos quais foram selecionados os descritores mais específicos ao tema e que retornaram um número representativo de referências, a saber:

-(a) Resistencia a Medicamentos, (b) Gestantes ou Gravidez, (c) Bacteriúria ou Cistite ou Infecções do trato urinário

-(a) Drug Resistance (b) Pregnant or Pregnancy (c) Bacteriuria or cystitis or urinary tract infections

Após a definição dos descritores, foram feitas buscas pelos descritores individuais, que possibilitou a formação da sintaxe final:

Sintaxe (português):

((gestantes) OR (gravidez)) AND ((bacteriúria) OR (cistite) OR (infecção do trato urinário)) AND (resistência a medicamentos)

Sintaxe (inglês):

((pregnant) OR (pregnancy)) AND ((bacteriuria) OR (cystitis) OR (urinary tract infections)) AND (drug resistance)

Os resultados da busca nas bases de dados estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1: Número de publicações que retornaram nas bases de dados:

Bases de dados	Número de Publicações
LILACS	7
MEDLINE	81
SCIELO	3
PUBMED*	298
COCHRANE	102
Total de publicações identificadas	491

Pesquisa realizada em julho de 2020

*No PUBMED foi utilizado os termos Mesh.

Fonte: Elaborado pelo autor

A busca pela sintaxe exata retornou 491 publicações das quais foram excluídas as referências em duplicata com o uso do software Zotero, resultando em 434 publicações. Após essa fase, foi feita análise de elegibilidade das publicações.

Foram excluídas 13 publicações em idiomas diferentes de Português, inglês e espanhol e 141 anteriores a 2005 devido a característica do tema (resistência bacteriana), onde publicações mais antigas podem trazer dados desatualizados. Das 280 publicações restantes, 228 foram excluídas após leitura do título e outras 29 após leitura dos resumos seguindo a dois critérios específicos de exclusão:

(a) não apresenta referência a infecção urinária e gravidez, exceto nos casos de meta-análises ou artigos de sociedades médicas que serão avaliados na integra

(b) estudos concentrados em geografias específicas (hospital, cidade ou país)

Das 23 publicações finais, foram selecionadas apenas os 10 trabalhos onde foi possível acessar o texto completo, mesmo após a busca em bibliotecas acessíveis através da Universidade de São Paulo.

Por fim, foram incluídas outras 4 publicações que não foram parte do resultado da busca inicial:

-Joint report of SBI (Brazilian Society of Infectious Diseases), FEBRASGO (Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations), SBU (Brazilian Society of Urology) and SBPC/ML (Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine): recommendations for the clinical management of lower urinary tract infections in pregnant and non-pregnant women. 2020

-BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres. Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

-European Association of Urology – Guidelines on urological infections

-International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases

Sendo ao todo 14 publicações avaliadas. O fluxograma 01 demonstra o processo de busca e identificação das publicações.

Fluxograma 1: Fluxograma do processo de seleção dos Artigos

Total de publicações identificadas	491
Exclusão: Títulos repetidos	57
Exclusão: Anteriores a 2005	141
Exclusão: Idioma que não português ou inglês ou espanhol	13
Artigos para serem avaliados título	280
Exclusão após leitura dos títulos	228
Exclusão após leitura dos resumos	29
Artigos selecionados para avaliação completa	23
Exclusão: Indisponíveis para leitura na íntegra	13
Artigos incluídos	10
Artigos incluídos manualmente	4
Total final de artigos a serem avaliados	14

Resultados e Discussão

As publicações incluídas estão apresentadas nas tabelas 2 e 3, as quais referem-se à sumarização dos dados das publicações e suas principais conclusões e considerações e análise dos medicamentos avaliados e condutas propostas.

Tabela 2: Sumarização dos dados das publicações e suas principais conclusões e considerações

Título	Autores	Revista	Ano	País	Objetivo	Método	Principais Considerações
A Systematic review on drug resistant urinary tract infection among pregnant women in developing countries in Africa and Asia; 2005-2016	Melaki Ashagrie Belete, Muthupandian Saravan	Infection and Drug Resistance	2017	Etiópia	Revisar a prevalência dos uropatógenos e suas taxas de resistência entre gestantes em países em desenvolvimento na Ásia e África.	Revisão sistemática de literatura	Prevalência ITU em gestantes 13,5% Escherichia Coli foi a bactéria mais comum Bactérias demonstraram resistência para os principais ATB usados, mostrando que novas opções devem ser disponibilizadas Incorporação de testes de sensibilidade durante pré-natal medida fundamental História de ITU aumenta o aparecimento de ITU na gravidez
Antibiotic resistant profile of asymptomatic bacteriuria in pregnant women: a systematic review and meta-analysis	Amir Emami, Fatemeh Javanmardi, Neda Pirbonyeh	Expert Review of Anti-infective Therapy	2020	Iran	Revisar a prevalência dos uropatógenos e suas taxas de resistência entre mulheres gestantes.	Revisão sistemática de literatura e Meta-análise	Antibióticos apresentam grande variabilidade de resultados de resistência Nitrofurantoína apresentou baixa resistência - menor que 5% Análise de subgrupos demonstrou maiores resistência a ampicilina e cefotaxime Muitos estudos mostram a efetividade da Fosfomicina Trometamol sem demonstrar efeitos adversos O aumento da resistência bacteriana aumenta o risco de gestantes terem complicações na gravidez ITU usualmente inicia perto da 6ª semana de gravidez e tem seu pico entre a 22ª e 24ª semanas, podendo continuar até o parto E. Coli e Klebsiella sp. as duas bactérias mais comuns são extremamente resistentes a Ampicilina
Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women (Review)	Anca Zalmanovici Trestioreanu, Hefziba Green, Mical Paul, John Yaphe, Leonard Leibovici	Cochrane Library	2010	EUA	Comparar a eficácia, desenvolvimento de resistência e segurança dos antibióticos utilizados para o tratamento de infecções do trato urinário em mulheres.	Revisão sistemática de literatura	21 estudos foram incluídos (+6000 pacientes) Não foram encontradas diferenças significativas entre as classes de antibióticos incluídos na revisão Nitrofurantoína parece ser uma boa opção como primeira linha para o tratamento de ITU não complicada (menor risco "rash" (erupções cutâneas) e não apresenta resistência cruzada com outros ATB) O tratamento individual deve considerar a resistência bacteriana local, possíveis efeitos adversos e a preferência do paciente
Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy	J. Schnarr, F. Smail	European Journal of Clinical Investigation	2008	Canadá	Avaliar a significância clínica, diagnóstico e gerenciamento de infecções sintomáticas e assintomáticas do trato urinário em gestantes.	Revisão de literatura	Histórico de ITU e baixo status socioeconômico aumentam o risco de bacteriúria durante a gravidez Bacteriúria assintomática não tratada aumenta o risco de pielonefrite E. Coli é o agente mais comum Não existe um consenso na literatura sobre a duração do tratamento nem da escolha do antibiótico Aumento da resistência bacteriana torna complicado os tratamentos empíricos e as taxas de resistência locais devem ser levadas em consideração Não existe consenso sobre o melhor momento e frequência de testar a bacteriúria assintomática Um estudo feito na Suécia mostrou que o maior risco de adquirir bacteriúria seria em torno da 9ª a 17ª semana e que a 16ª semana seria o melhor momento para testagem. Neste mesmo estudo, 80% das gestantes apresentavam bacteriúria quando avaliadas entre a 12ª e 16ª semanas de gravidez. Apesar da maioria dos guidelines sugerirem uma única testagem na primeira visita pré-natal, outros dois estudos concluíram que testes deveriam ser feitos a cada trimestre para aumentar a detecção de bacteriúria assintomática.

Clinical Practice Guideline for the management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 update by the infectious diseases society of America	Lindsay E. Nicolle, Kalpana Gupta, Suzanne F. Bradley, Richard Colgan, Gregory P. DeMuri, Dimitri Drekonja, Linda O. Eckert, Suzanne E. Geerlings, Bela Koves, Thomas M. Hooton, Manisha Juthani-Mehta, Shandra L. Knight, Sanjay Saint, Anthony J. Schaeffer, Barbara Trautner, Bjorn Wullt, Reed Siemieniuk	Infectious diseases society of America	2019	EUA	Propor a conduta de tratamento para diversas populações incluindo gestantes.	Revisão de literatura	Para Gestantes a recomendação é pesquisar e tratar bacteriúria assintomática, mas não cita o medicamento de escolha
Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy (Review)	Widmer M, Lopez I, Gülmezoglu AM, Mignini L, Roganti A	Cochrane Library	2015	EUA	Comparar a efetividade de tratamentos de dose única e regimes de 4 a 7 dias no tratamento de infecções do trato urinário em gestantes.	Revisão sistemática de literatura	Mediante as evidências disponíveis, os regimes de 4 a 7 dias de tratamento são mais eficazes que os tratamentos de dose única, mas não são descritas as medicamentos que foram utilizados nos diversos regimes
Fosfomicin Trometamol: A Review of Its Use as a Single-Dose Oral Treatment for Patients with Acute Lower Urinary Tract Infections and Pregnant Women with Asymptomatic Bacteriuria	Gillian M. Keating	ADIS DRUG EVALUATION	2013	CH	Revisar o uso de dose única de Fosfomicina Trometamol, sua eficácia e segurança em comparação com outros antibióticos utilizados por períodos de 4 a 7 dias.	Revisão de literatura	Fosfomicina tem uma boa ação contra os agentes mais comuns invítro, com taxas de resistência que se mantem baixas ao longo do tempo. Uma dose única de 3g de Fosfomicina Trometamol atinge altas taxas na urina. Resultados randomizados recentes demonstram que uma dose única de Fosfomicina Trometamol tem efeito similar a um regime de 3 a 7 dias com outros antibacterianos (incluindo, Ciprofloxacino, Norfloxacino, Cotrimoxazol, Nitrofurantoina, Cefuroxime Axetil, Amoxicilina-Clavulanato e Ceftibuten). Dose única de Fosfomicina Trometamol é geralmente bem tolerada com efeitos adversos gastrointestinais mais comumente reportados. Dose única de Fosfomicina Trometamol é uma importante opção como primeira linha de tratamento para ITU não complicada.
Urinary tract infections in high risk pregnant women	Vanessa de Oliveira	Revista de patologia tropical	2013	Brasil	Verificar a frequência de infecções do trato urinário, seus principais agentes etiológicos e suscetibilidade aos antimicrobianos em gestantes. Além disso, verificar a ITU como fator de risco para complicações materno-fetais.	Estudo retrospectivo de 864 gestantes - Serviço de Gravidez de Alto Risco do Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul	15,6% das gestantes apresentaram infecção do trato urinário. Escherichia coli foi a bactéria mais frequente. Houve associação significativa entre parto pré-termo, baixo peso ao nascer e infecção do trato urinário. O uso de urocultura como triagem pré-natal de rotina permite diagnóstico precoce e tratamento da infecção urinária em mulheres grávidas, permitindo melhores condições perinatais.
Joint report of SBI (Brazilian Society of Infectious Diseases), FEBRASGO (Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations), SBU (Brazilian Society of Urology) and SBPC/ML (Brazilian Society of Clinical	Patrícia de Rossi, Sergio Cimerman, José Carlos Truzzi, Clóvis Arns da Cunha, Rosiane Mattar, Marinês Dalla Valle Martino, Maurício Hachul, Adagmar	The Brazilian Journal of INFECTIOUS DISEASES	2020	Brasil	Trazer as últimas evidencias para o correto tratamento de ITU em mulheres gestantes ou não.	Revisão de guidelines e diretrizes de sociedades médicas	Todas as gestantes devem fazer testes para avaliar a presença de Bacteriúria assintomática no início da gravidez e no começo do terceiro trimestre de gravidez. Nos casos positivos, todas mulheres gestantes devem utilizar antibioticoterapia. Medicamentos de escolha são Nitrofurantoina 5 dias ou Fosfomicina Trometamol dose única. Amoxicilina, Cefalexina e Cefuroxime também podem ser utilizadas. Importante que a escolha seja baseada no perfil de resistência da bactéria encontrada

Pathology/Laboratory Medicine): recommendations for the clinical management of lower urinary tract infections in pregnant and non-pregnant women	Andriolo, José Ananias Vasconcelos Neto, João Antônio Pereira-Correia, Antonia M.O. Machado, Ana Cristina Gales						
Protocolos de atenção básica - saúde das mulheres	MS / Instituto Sírio Libanês	Ministério da saúde e Hospital Sírio Libanês	2016	Brasil	Propor recomendações clínicas para diversas situações envolvendo a saúde das mulheres, com objetivo de disponibilizar linhas mestres aos gestores de saúde municipais e estaduais.	ND	No caso de queixas urinárias em gestantes, o documento considera 3 possibilidades: bacteriúria assintomática, ITU não complicada (cistite) ou complicada pielonefrite. Para os dois primeiros casos foco desse trabalho, são recomendados: Nitrofurantoína, Cefalexina ou Amoxicilina-Clavulanato
Resultado de dois esquemas de tratamento de pielonefrite durante gravidez e correlação com o desfecho da gravidez	Saron Souza Calegari, Cristine Kolling Konopka, Bruna Belestrin, Mauricio Scopel Hoffman, Floriano Soeiro de Souza, Elaine Verena Resener	Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia	2012	Brasil	Determinar o perfil epidemiológico das gestantes internadas por infecção do trato urinário bem como verificar os agentes mais comuns e resposta a antibioticoterapia.	Estudo retrospectivo de 106 gestantes - Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Maria	O texto traz a comparação entre Cefazolina e Ampicilina no tratamento de 106 paciente com pielonefrite, que não é o foco do trabalho. No entanto, como a bacteriúria assintomática não diagnosticada e tratada em gestantes pode evoluir para Pielonefrite, o texto será utilizado para extrair dados sobre a gravidade da pielonefrite (tempo de internação, e consequências para o recém-nascido e para a mãe)
Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy	Vasquez JC, Abalos E	Cochrane Library	2009	EUA	Determinar qual agente mais eficaz no tratamento de infecções sintomáticas das vias urinárias em gestantes, em termos de taxa de cura, reinfecção, incidência de parto prematuro e outras complicações relacionadas ao feto.	Revisão sistemática de literatura	A revisão conclui que não há dados suficientes para recomendar uma medicamento em específico para o tratamento de ITU em gestantes. Todas as opções avaliadas tiveram bons resultados e os desfechos foram bons, além de complicações serem raras.
Infecção urinária na gravidez	Geraldo Duarte, Alessandra Cristina Marcolin, Silvana Maria Quintana, Ricardo Carvalho Cavalli	Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia	2008	Brasil	Revisar a literatura das alternativas disponíveis para tratamento de infecção urinária em gestantes.	Revisão de literatura	Não existem dúvidas de que a ITU representa relevante fonte de complicações maternas e Seu tratamento é facilitado, visto que pode ser baseado no antibiograma. Para o tratamento da ITU aguda não é possível aguardar o resultado da cultura, devendo-se instituir empiricamente a terapia antimicrobiana. Ampicilina, Cefalotina, Cefalexina e Amoxicilina (antimicrobianos largamente utilizados para tratamento de ITU em gestantes no passado) apresentaram taxas de resistência acima de 40%, inviabilizando o seu uso para esta situação na atualidade
EAU Guidelines on Urological infections	G. Bonkat, R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, F. Wagenlehner, T. Mezei, A. Pilatz, B. Pradere, R. Veeratterapillay	European association of urology	2020	EU	Compilar dados clínicos e prover aos profissionais de saúde informações baseadas em evidências e recomendações para a prevenção e tratamento de infecções do trato urinário.	Revisão de literatura	Uso de doses únicas foi significativamente associado com efeitos colaterais e aumento de nascidos com baixo peso, no entanto a deve ser enfatizado que o nível de evidência é baixo.

Tabela 3: Resumo dos medicamentos avaliados e condutas propostas

Título	Medicamentos Avaliadas	Medicamento com avaliação positiva	Tratar ou não tratar BA	Testes de sensibilidade
A Systematic review on drug resistant urinary tract infection among pregnant women in developing countries in Africa and Asia; 2005-2016	Ampicilina, Ciprofloxacino, Acido Nalidixico, Trimetoprima-Sulfametoxazol, Gentamicina, Norfloxacin, Nitrofurantoína, Amoxicilina, Ceftriaxona	não cita	não cita	SIM
Antibiotic resistant profile of asymptomatic bacteriuria in pregnant women: a systematic review and meta-analysis	Amoxicilina, Ampicilina, Cefalosporinas, Nitrofurantoína, Cefazolina, Trimetoprima-Sulfametoxazol	Nitrofurantoína	SIM	SIM
Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women (Review)	Fluorquinolonas, Trimetoprima-Sulfametoxazol, Beta lactâmicos, Acido Nalidixico, Nitrofurantoína	Nitrofurantoína	não cita	não cita
Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy	Ampicilina, Cefalexina, Nitrofurantoína, Trimetoprima-Sulfametoxazol	não cita	SIM	SIM
Clinical Practice Guideline for the management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 update by the infectious diseases society of America	Não avalia medicamentos, apenas recomendação de pesquisa e tratamento de BA	não cita	SIM	não cita
Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy (Review)	Não Avalia medicamentos, apenas o regime de tratamento (dose única ou doses repetidas)	não cita	SIM	não cita
Fosfomicin Trometamol: A Review of Its Use as a Single-Dose Oral Treatment for Patients with Acute Lower Urinary Tract Infections and Pregnant Women with Asymptomatic Bacteriuria	Fosfomicina Trometamol, Fluorquinolonas, Nitrofurantoína, Cotrimoxazol, Cefuroxime, Amoxicilina-Clavulanato, Ceftibuten	Fosfomicina Trometamol como alternativa as demais avaliadas, pela posologia cômoda e segurança	não cita	não cita
Urinary tract infections in high risk pregnant women	Norfloxacin, Nitrofurantoína, Ceftriaxona, Ampicilina, Trimetoprima-Sulfametoxazol, Cefalosporinas 1ª geração	não cita	SIM	SIM
Joint report of SBI (Brazilian Society of Infectious Diseases), FEBRASGO (Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations), SBU (Brazilian Society of Urology) and SBPC/ML (Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine): recommendations for the clinical management of lower urinary tract infections in pregnant and non-pregnant women	Fosfomicina Trometamol, Nitrofurantoína, Cefalexina, Cefuroxime Amoxicilina, Amoxicilina-Clavulanato	Fosfomicina Trometamol, Nitrofurantoína, Cefalexina, Cefuroxime, Amoxicilina	SIM	SIM
Protocolos de atenção básica - saúde das mulheres	Não avalia alternativas diferentes daquelas presentes no SUS	Nitrofurantoína, Cefalexina, Amoxicilina-Clavulanato	SIM	SIM
Resultado de dois esquemas de tratamento de pielonefrite durante gravidez e correlação com o desfecho da gravidez	Ampicilina, Cefazolina	Ceftriaxona, Cefotaxima, Cefuroxime	não cita	não cita
Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy	Cefradine, Cefuroxime	não cita	não cita	não cita
Infecção urinária na gravidez	Aminoglicosídeos, Cefalosporinas de 3ª geração, Cefuroxime, Fluorquinolonas mono e bifluoradas, Nitrofurantoína, Ampicilina, Cefalotina, Cefalexina, Amoxicilina	Aminoglicosídeos, Cefalosporinas de 3ª geração, Cefuroxime, Fluorquinolonas mono e bifluoradas, Nitrofurantoína	SIM	SIM
EAU Guidelines on Urological infections	Penicilinas, Cefalosporinas, Fosfomicina Trometamol, Nitrofurantoína, Trimetoprima-Sulfametoxazol, Sulfonamida	Penicilinas, Cefalosporinas, Fosfomicina Trometamol, Nitrofurantoína, Trimetoprima-Sulfametoxazol, Sulfonamida	SIM	SIM

Bactérias demonstraram algum nível de resistência para os principais antibióticos usados, mostrando que novas opções devem ser disponibilizadas⁹, e antibióticos apresentam grande variabilidade de resultados de resistência¹⁰ de acordo com o local, tempo e intensidade da utilização da substância e sua característica inata de gerar resistência. O aumento da resistência bacteriana torna complicado os tratamentos empíricos e as taxas de resistência locais devem ser levados em consideração^{11, 12}

Ou seja, o tratamento de infecções do trato urinário não complicadas (sintomáticas ou não) em gestantes deve considerar as taxas de resistências locais, e idealmente exames capazes de identificar a condição de bacteriúria, o patógeno e a sua susceptibilidade às opções terapêuticas existentes. Desta forma o tratamento será eficaz e trará uma grande possibilidade de cura evitando falhas terapêuticas e uso desnecessário de antibióticos.

Por fim, pode-se concluir que o aumento da resistência bacteriana dificulta o tratamento empírico e aumenta o risco de gestantes terem complicações na gestação¹⁰, sendo fundamental testes de identificação e a disponibilização de antibióticos efetivos e seguros. Porém, é importante destacar que o tema apresenta complexidades que impedem que a discussão traga uma conclusão definitiva sobre a pergunta de pesquisa.

Identificação e Tratamento das ITU não complicadas em gestantes

A infecção do trato urinário (ITU) é uma condição comum. Anualmente, afeta mais de 10% das mulheres e mais de 50% das mulheres terão pelo menos um episódio sintomático durante a vida. Existe uma preocupação crescente com o desenvolvimento de resistência bacteriana causada pelo uso, geralmente inadequado, de antibióticos. O uso empírico do amplo espectro antimicrobianos para infecções leves contribui para a seleção de cepas cada vez mais resistentes⁷.

Por infecção do Trato Urinário (ITU) entendem-se a presença e a replicação de bactérias no trato urinário, levando a lesão de tecidos, representa a forma mais frequente de infecção bacteriana na gestação, sendo responsável por 10% das hospitalizações⁸. Existem 3 tipos de ITU: bacteriúria assintomática, Cistite e Pielonefrite.

Bacteriúria assintomática (BA) é a presença de um ou mais espécies de bactérias em quantidade significativa [$\geq 10^5$ formadoras de colônias unidades (UFC) / mL em uma amostra de urina no meio do fluxo ou $\geq 10^2$ UFC / mL em uma amostra cateterizada. A condição é benigna e estudos randomizados demonstraram que, exceto em gestantes, o uso de antibióticos não traz benefícios quando comparado ao não tratamento; além disso, há um risco aumentado de resistência bacteriana e infecção por *Clostridium difficile*⁷. A cistite se manifesta por sintomas locais, com disúria, polaciúria, dor supra púbica na micção, urgência miccional, enquanto a pielonefrite (infecção dos rins) ao contrário da cistite se manifesta por sintomas sistêmicos, como febre, dor na loja renal, taquicardia frequentemente materna e fetal, náusea e vômitos, podendo ou não ser precedido de disúria⁸.

Segundo dados coletados, a prevalência de Infecções do trato urinário em gestantes varia entre 13,5% a 15,6%^{6, 9}. A prevalência de BA durante a gravidez é a mesma que a em mulheres não grávidas de 2% a 10%. A progressão de BA para ITU sintomática ocorre em aproximadamente 25% dos pacientes⁷. Não existem dúvidas de que a ITU representa relevante fonte de complicações maternas e perinatais e que bacteriúria assintomática não tratada pode evoluir para pielonefrite em 40% dos casos^{11, 13, 14, 17}, no entanto, quando a condição é tratada, essa taxa cai para 3%⁷.

Um dos estudos relatou que o momento do aparecimento da ITU, usualmente inicia perto da 6ª semana de gravidez e tem seu pico entre a 22ª e 24ª semanas, podendo continuar até o parto⁹.

Quando a bacteriúria evolui para um quadro de pielonefrite, o quadro requer internação hospitalar, terapia antibiótica intravenosa, hidratação, antitérmico, analgésico e avaliação do estado geral. A escolha do antibiótico deverá levar em consideração o perfil de resistência e toxicidade fetal de alguns medicamentos⁸. As complicações maternas são decorrentes do dano tecidual causado por endotoxinas bacterianas, incluindo parto pré-termo e sepse, além de hipertensão/pré-eclâmpsia, anemia, coriomnionite e endometrite. Já entre as complicações perinatais destacam-se o parto pré-termo, os

recém nascidos de baixo peso, a ruptura prematura de membranas amnióticas, a restrição de crescimento intraútero, a paralisia cerebral/retardo mental e o óbito perinatal ⁸.

Dadas a prevalência, a dificuldade do diagnóstico e a seriedade das possíveis consequências, é consenso a conduta de identificação e tratamento desta forma de infecção durante o pré-natal, evitando-se os casos mais graves de ITU. Seu tratamento é facilitado, visto que pode ser baseado no antibiograma ¹³. Para o tratamento da Cistite não é possível aguardar o resultado da cultura, devendo-se instituir empiricamente a terapia antimicrobiana. Para amenizar o empirismo da conduta, o conhecimento prévio do perfil de resistência dos antibacterianos disponíveis para uso em gestantes seria a melhor medida, visto que estaria baseado no perfil histórico do desempenho destes antimicrobianos ¹³.

A importância do diagnóstico da Bacteriúria Assintomática em gestantes

Considerando a gravidade do tema e a seriedade das possíveis consequências do não tratamento da bacteriúria assintomática, fica claramente estabelecido que a condição deve ser corretamente diagnóstica e 8 das 14 publicações citam explicitamente a necessidade de um correto diagnóstico utilizando teste de urocultura, conforme tabela 3.

Atualmente, têm-se buscado testes rápidos e de baixo custo para o diagnóstico de infecção urinária, baseados na mudança de cor dos reagentes de acordo com a bioquímica urinária. O teste de Nitrito e o teste da esterase de leucócitos apesar de terem baixo custo podem apresentar grande taxa de resultados falso positivos não podem ser utilizados isoladamente para identificação de bacteriúria assintomática. A uroanálise microscópica consiste no exame microscópico de uma gota de urina centrifugada.

A visualização de qualquer bactéria por campo correlaciona-se com uma urocultura de, pelo menos, 105 colônias/mL de urina. Apesar de também ser um teste de baixo custo, possui baixa sensibilidade também não é adequado para a detecção de Bacteriúria Assintomática.

A necessidade do correto diagnóstico é amplamente estabelecida, porém não existe consenso sobre o melhor momento e frequência de testar a bacteriúria assintomática ¹¹. A recente publicação conjunta das principais sociedades médicas brasileiras relacionadas ao tema determinada que todas as gestantes devem fazer testes para avaliar a presença de Bacteriúria assintomática no início da gravidez e no começo do terceiro trimestre de gravidez. Nos casos positivos, todas mulheres gestantes devem utilizar antibioticoterapia ⁷.

Um estudo feito na Suécia mostrou que o maior risco de adquirir bacteriúria seria em torno da 9ª a 17ª semana e que a 16ª semana seria o melhor momento para testagem. Neste mesmo estudo, 80% das gestantes apresentavam bacteriúria quando avaliadas entre a 12ª e 16ª semanas de gravidez. Apesar da maioria dos guidelines sugerirem uma única testagem na primeira visita pré-natal, outros dois estudos concluíram que testes deveriam ser feitos a cada trimestre para aumentar a detecção de bacteriúria assintomática ¹¹.

Alternativas terapêuticas disponíveis no SUS e outras possibilidades

As alternativas disponíveis e recomendadas pelo ministério da saúde do Brasil para o tratamento de ITU não complicada atualmente estão descritas no documento “Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres” ⁶ publicado em 2012 em parceria com o Hospital Sírio Libanês e no “Caderno de Atenção Básica - Atenção ao pré-natal de baixo risco” ¹⁸. Especificamente no caso de queixas urinárias em gestantes, os documentos consideram 3 possibilidades: bacteriúria assintomática, ITU não complicada (cistite) ou complicada pielonefrite. Para os dois primeiros casos foco desse trabalho, são recomendados como alternativas farmacológicas: Nitrofurantoína, Cefalexina, Amoxicilina-Clavulanato, Ampicilina, Cefadroxil, Fosfomicina Trometamol ^{5,18}. Na revisão da literatura proposta por esse trabalho, não se identificou um consenso em relação ao período de tratamento.

Alguns trabalhos defendem tratamentos de múltiplos dias porém com baixo grau de evidência ^{11, 15, 16}, enquanto outros defendem o uso de dose única de Fosfomicina Trometamol ^{10, 7, 17}, por ter uma boa ação contra os agentes mais comuns *invitro*, com taxas de resistência que se mantem baixas ao longo do tempo, sendo que uma dose única de 3g de Fosfomicina Trometamol atinge altas taxas na urina. Resultados randomizados recentes demonstram que uma dose única de Fosfomicina Trometamol tem efeito similar a um regime de 3 a 7 dias com outros antibacterianos (incluindo, Ciprofloxacino, Norfloxacino, Cotrimoxazol, Nitrofurantoína, Cefuroxime Axetil, Amoxicilina-Clavulanato e Ceftibuten), com efeitos adversos bem tolerados e em linha com outros antibióticos utilizados ¹⁷.

Dose única de Fosfomicina Trometamol aparece como uma importante alternativa como primeira linha de tratamento para ITU não complicada ¹⁷.

O recente consenso publicado pelas principais sociedades médicas brasileiras recomenda o uso de Nitrofurantoína durante 5 dias ou Fosfomicina Trometamol dose única. Amoxicilina, Cefalexina e Cefuroxime também podem ser utilizadas. Importante que a escolha seja baseada no perfil de resistência da bactéria encontrada ⁷. Podemos constatar assim que os medicamentos disponíveis e recomendadas para o tratamento de ITU não complicadas no Sistema Único de Saúde apresentam-se em linha com as alternativas descritas no consenso publicado pelas sociedades médicas.

Duas referências apresentam a Nitrofurantoína como uma boa alternativa devido à baixa resistência ¹⁰ e segurança ¹², sempre lembrando o viés da resistência bacteriana que deve ser observada.

Ampicilina, Cefalotina, Cefalexina e amoxicilina (antimicrobianos largamente utilizados para tratamento de ITU em gestantes no passado) apresentaram taxas de resistência acima de 40%, inviabilizando o seu uso para esta situação na atualidade ^{10, 13}.

A Tabela 4 resume as principais alternativas terapêuticas indicadas no recente consenso das sociedades médicas brasileiras ⁷, indica sua disponibilidade na RENAME, esquema posológico e custo máximo de tratamento ao preço máximo de compra governamental sem impostos.

Tabela 4: Medicamentos recomendados pelo Consenso das sociedades médicas brasileiras

Medicamento	RENAME	Menções positivas na literatura selecionada	Esquema Posológico ⁷	Custo Tratamento (PMVG 0%)
Nitrofurantoína	Sim	15, 6, 13, 10, 7, 12	4 x 100mg/dia 5 dias	R\$ 3,83
Cefalexina	Sim	15, 6, 7	4 x 500mg/dia 7 dias	R\$ 40,12
Amoxicilina-Clavulanato	Sim	6, 7	2 x 875mg/dia 7 dias	R\$ 70,76
Cefuroxime	Não	19, 13, 7	2 x 250mg/dia 7 dias	R\$ 50,79
Fosfomicina Trometamol	Não	15, 17, 7	Dose Única	R\$ 24,86

Por fim, podemos concluir que o aumento da resistência bacteriana dificulta o tratamento empírico e aumenta o risco de gestantes terem complicações na gestação ¹⁰, sendo fundamental testes de identificação e a disponibilização de antibióticos efetivos e seguros com esquemas posológicos simples e com fácil e grande adesão.

Adicionalmente, existem referências sobre o histórico de ITU e baixo status socioeconômico aumentarem o risco de bacteriúria durante a gravidez ^{9, 11} e claramente *Escherichia coli* foi a bactéria mais frequente ^{9, 11, 14}. Este ponto se torna especialmente importante no contexto do SUS pois 80% da população brasileira, especialmente aqueles de menor renda, utiliza o SUS como *locus* assistencial, e a atenção básica é a porta de entrada dessas gestantes.

Este estudo chama a atenção para a necessidade em saúde voltada a políticas públicas que considerem o contexto das mulheres brasileiras e possibilitem condições de acesso ao pré natal assistido na Atenção Básica. Ressaltando que o protocolo da Atenção Básica, compreende a ITU como fator de risco que permitem a realização do pré-natal pela equipe de atenção básica e que pode indicar encaminhamento ao pré natal de alto risco.

Conclusão final

É importante destacar que o tema apresenta complexidades que impedem que a discussão traga uma conclusão definitiva sobre a pergunta de pesquisa: bactérias demonstraram algum nível de resistência para os principais antibióticos usados, mostrando que novas opções devem ser disponibilizadas, e antibióticos apresentam grande variabilidade de resultados de resistência de acordo com o local, tempo e intensidade da utilização da substância e sua característica inata de gerar resistência. O aumento da resistência bacteriana torna complicado os tratamentos empíricos e as taxas de resistência locais devem ser levados em consideração.

O diagnóstico e tratamento da Bacteriúria Assintomática é reconhecida como uma conduta fundamental durante o acompanhamento pré-natal a fim de evitar a evolução do quadro para pielonefrite, o que pode ocorrer em até 40% dos casos. Diagnóstico diferencial (urocultura) é uma ação crítica e deve estar disponível para garantir o correto e rápido diagnóstico e o uso da alternativa farmacológica correta, trazendo cura e evitando o uso de alternativas ineficazes que somente aumentam o uso indevido de antibióticos. No entanto, não há consenso sobre o melhor momento para o diagnóstico, a recente publicação conjunta das principais sociedades médicas brasileiras relacionadas ao tema determinada que todas as gestantes devem fazer testes para avaliar a presença de Bacteriúria assintomática no início da gravidez e no começo do terceiro trimestre de gravidez.

Do ponto de vista de opções terapêutica, as atualmente presentes na RENAME também são recomendadas pelas sociedades médicas e constituem importantes escolhas no tratamento das ITU em gestantes. Duas outras opções recomendadas pelas sociedades médicas e não disponíveis no SUS, Cefuroxime e Fosfomicina Trometamol, ambas poderiam ser novas alternativas para o tratamento em questão. No caso da Fosfomicina Trometamol, destacam-se algumas vantagens como (i) dose única, não permitindo falhas posológicas, importante fator para a manutenção dos baixos níveis de resistência e eficácia do tratamento, (ii) baixo índice de resistência bacteriana, e (iii) baixo índice de efeitos colaterais, conforme cita o Caderno de Atenção Básica - Atenção ao pré-natal de baixo risco ¹⁸ “embora esta medicação seja ativa contra enterobactérias e enterococos, tenha eficácia de 99%, não tenha contraindicações nas gestantes e possa ser empregada em dose única, ela ainda não se encontra disponível pelo Sistema Único de Saúde (SUS)”

Adicionalmente, existem referências sobre o histórico de ITU e baixo status socioeconômico aumentarem o risco de bacteriúria durante a gravidez, ponto que deve ser especialmente considerado no contexto do SUS onde a população de menor renda é a maior usuária do sistema, muitas vezes com restrições de acesso seja pela disponibilidade do sistema ou até por deslocamentos longos, sendo um ponto de partida para a execução de políticas de saúde e acesso, garantindo o correto diagnóstico e tratamento das Infecção do trato Urinário em gestantes, protegendo as próprias gestantes e seus filhos de complicações muitas vezes sérias e com consequências econômicas e sociais.

Referências

1. UNITED NATIONS. Human Rights Council. Access to medicine in the context of the right of everyone to the enjoyment of the highest attainable standard of physical and mental health. New York: United Nations, Oct. 2009.
2. SARLET, I. W.; FIGUEIREDO, M. F. Reserva do possível, mínimo existencial e direito à saúde: algumas aproximações. In: SARLET, I. W.; TIMM, L. B. (Orgs). Direitos fundamentais: orçamento e "reserva do possível". 2. ed. Porto Alegre: Livraria do Advogado Editora, 2010.
3. COSTA, R. S. et al. Estratégias políticas que norteiam a incorporação de tecnologias: avaliação de tecnologias em saúde em oncologia. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*, São Paulo, v.9, n.1, p.30-38, 2017
4. VIEIRA, F. S. DESAFIOS DO ESTADO QUANTO À INCORPORAÇÃO DE MEDICAMENTOS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada - Brasília: Rio de Janeiro: Ipea ,2019
5. BERMUDEZ, J.A.Z. et al. Desafios do acesso a medicamentos no Brasil. Fiocruz, Rio de Janeiro, 2020
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres. Instituto Sábio-Libanês de Ensino e Pesquisa, Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
7. ROSSI P, CIMERMAN S, TRUZZI JC, CUNHA CA, MATTAR R, MARTINO MDV, et al. Joint report of SBI (Brazilian Society of Infectious Diseases), FEBRASGO (Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations), SBU (Brazilian Society of Urology) and SBPC/ML (Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine): recommendations for the clinical management of lower urinary tract infections in pregnant and non-pregnant women. *The Brazilian Journal of Infectious diseases*. Brasil; 2020
8. MENDONÇA, M. H. M.; GONDIM, R.; MATTA, G.; GIOVANELLA, L. Introdução. Os Desafios Urgente e Atuais da Atenção Primária à Saúde no Brasil. In: GIOVANELLA, L. (Org.). *Atenção Primária à Saúde no Brasil. Conceitos, práticas e pesquisa*. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2018. p. 29-47
9. BELETE MA, SARAVAN M. A Systematic review on drug resistant urinary tract infection among pregnant women in developing countries in Africa and Asia. *Infection and Drug Resistance*. Etiopia; 2017
10. EMAMI A, JAVANMARDI F, PIRBONYEH N. Antibiotic resistant profile of asymptomatic bacteriuria in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. Iran; 2020
11. SCHNARR J, SAMAIL F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *European Journal of Clinical Investigation*. Canada; 2008
12. TRESTIOREANU AZ, GREEN H, PAUL M, YAPHE J, LEIBOVICI L. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Library*. EUA; 2010
13. DUARTE G, MARCOLIN AC, QUINTANA SM, CAVALLI RC. Infecção urinária na gravidez. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. Brasil; 2008
14. OLIVEIRA V. Urinary tract infections in *high risk* pregnant women. *Revista de patologia tropical*. Brasil; 2013

15. BONKAT G, BARTOLETTI R, BRUYÈRE F, CAI T, GEERLINGS SE, KÖVES B, et al. EAU Guidelines on Urological infections. European association of urology. European Union; 2020
16. WIDMER M, LOPEZ I, GÜLMEZOGLU AM, MIGNINI L, ROGANTI A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Cochrane Library. EUA; 2015
17. KEATING GM. Fosfomicin Trometamol: A Review of Its Use as a Single-Dose Oral Treatment for Patients with Acute Lower Urinary Tract Infections and Pregnant Women with Asymptomatic Bacteriuria. ADIS Drug Evaluation. CH; 2013
18. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Caderno de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, cad. N. 32, 2012.)
19. CALEGARI SS, KONOPKA CK, BELESTRIN B, HOFFMAN MS, SOUZA FS, RESENER EL. Resultado de dois esquemas de tratamento de pielonefrite durante gravidez e correlação com o desfecho da gravidez. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. Brasil; 2012