

PARECER TÉCNICO

Uso de lisado bacteriano para tratamento e profilaxia de infecções urinárias x tratamento convencional

RESUMO

A cistite é uma infecção do trato urinário inferior muito comum, especialmente entre as mulheres em seus anos reprodutivos, podendo aparecer como episódios isolados ou de repetição.

Os agentes etiológicos envolvidos nas cistites são principalmente, a *Escherichia coli*, seguida de outras enterobactérias e *Staphylococcus saprophyticus*. Tanto o tratamento da doença ativa como a profilaxia são feitos de maneira eficaz por meio de antibióticos. No entanto, devido ao aparecimento de inúmeras resistências bacterianas aos antibióticos, alternativas a esses agentes na profilaxia das cistites tem surgido, em particular medidas para aumentar as defesas do hospedeiro como é o caso dos lisados bacterianos que têm sido propostos com esta indicação.

Este parecer teve como propósito buscar evidências sobre a eficácia do uso de lisado bacteriano de *E. coli* no tratamento e profilaxia de cistites frente ao tratamento convencional.

Palavras chaves: lisado bacteriano, cistite, tratamento, profilaxia, imunestimulante.

Cistite

Lisado bacteriano de *Escherichia coli*

1-Pergunta de avaliação

Com base na literatura médica especializada o lisado bacteriano de *Escherichia coli* é mais eficaz e seguro para o tratamento e profilaxia de cistite agudas e recorrentes que o tratamento convencional?

2- Da tecnologia analisada

2.1-Descrição

O lisado bacteriano de *Escherichia coli* atua como agente imunoestimulante. Experimentos em animais apontam que este medicamento possui um efeito protetor contra infecções experimentais, promovendo uma estimulação dos macrófagos, linfócitos B e células imunocompetentes nas placas de Peyer, bem como um aumento do nível de IgA na secreção intestinal. Em humanos, o lisado bacteriano de *Escherichia coli* estimula os linfócitos-T, induz a produção de interferon endógeno e aumenta o nível de s-IgA na urina.¹

2.2-Indicação prevista em bula

O lisado bacteriano de *Escherichia coli* está formalmente indicado como imunoterápico, no tratamento profilático, em longo prazo, de infecções recorrentes do trato urinário inferior. Tal medicamento pode ser empregado como co-medicação no tratamento de infecções agudas do trato urinário inferior, não complicadas, devendo ser mantido após a fase aguda.¹

Para o tratamento profilático sugere-se a ingestão de 1 cápsula ao dia, pela manhã, com estômago vazio, por um período de 3 meses sem interrupção. Já nos casos de episódios agudos está indicado 1 cápsula ao dia, pela manhã, com o estômago vazio, como co-medicação da terapia antimicrobiana convencional, até desaparecer os sintomas.¹

2.3-Contra-indicações:¹

O lisado bacteriano de *Escherichia coli* está contra-indicado nos casos de hipersensibilidade ao princípio ativo ou qualquer outro componente de sua fórmula.

2.4-Precauções: ¹

O uso do lisado bacteriano de *Escherichia coli* deve ser evitado em crianças abaixo de 4 anos de idade e em mulheres grávidas uma vez que a eficácia e segurança deste produto não foi estabelecida em crianças nessa faixa etária, bem como não há dados clínicos de seu uso em grávidas.

A prescrição do lisado bacteriano de *Escherichia coli* deverá ser restrita a populações, sem comorbidades ou distúrbios anatômicos do trato geniturinário, eliminando-se outras causas de Infecção do Trato Urinário (ITU) recorrente que possam ser resolvidas com métodos não farmacológicos.

2.5-Efeitos adversos¹

Em estudos clínicos com o lisado bacteriano de *Escherichia coli* foram registrados uma incidência de efeitos indesejáveis em torno de 4%, dentre eles: distúrbios gastrintestinais (diarreia, náusea, dor abdominal), reações dermatológicas (prurido, exantema) e distúrbios generalizados (estado febril).

O tratamento deve ser interrompido, nos casos de reações cutâneas ou febre, já que estes sintomas podem ser sinal de reação alérgica.

3-Da patologia^{2,3}

Cistite é uma infecção da bexiga (trato urinário inferior) que pode ocorrer concomitantemente a pielonefrite (infecção do rim) ou isoladamente. Normalmente os episódios de cistite são considerados não complicados em mulheres saudáveis adultas e não grávidas. ²

A disúria, urgência miccional, aumento na frequência das micções, dor supra púbica e por vezes hematúria são manifestações clínicas da cistite. O diagnóstico laboratorial se dá através de sumário de urina e/ou cultura de urina.

A incidência de infecção sintomática do trato urinário (ITU) é elevada em mulheres jovens sexualmente ativas. Aproximadamente 80% de todas as infecções do trato urinário ocorrem em mulheres, sendo que cerca de 20% a 30% de mulheres com uma ITU terá uma recorrência. Os agentes microbianos normalmente implicados na cistite não complicada e pielonefrite em mulheres são *Escherichia coli* (75 a 95%), *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, e *Staphylococcus saprophyticus*.³

A antibioticoterapia é o tratamento de eleição na cistite. A seleção de um agente deve ser individualizada com base nas circunstâncias do paciente, tais como: alergia, tolerabilidade a gravidade da infecção, a prevalência de resistência da comunidade local, disponibilidade e custo. No entanto, a resistência bacteriana tem estimulado o

interesse por tratamentos profiláticos não baseados em antibióticos para infecções do trato urinário.³

4-Evidência

Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed e Cochrane Library com o propósito de localizar revisões sistemáticas e meta – análises que tratem da eficácia e segurança do uso de **lisado bacteriano de *Escherichia coli*** no tratamento de cistites.

O manual de diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde foi usado como instrumento norteador na produção deste parecer.⁴

A metodologia de busca e demais critérios e filtros utilizados nesta etapa encontram-se nos anexos A, B e C deste parecer.

Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G.⁵

Estes autores conduziram uma meta-análise que avaliou a eficácia, tolerabilidade e segurança da profilaxia não antibiótica em adultos com infecções urinárias recorrentes. Os métodos profiláticos estudados foram: vacina vaginal, estrógenos (orais e vaginais), lactobacilos (aplicação vaginal e oral), Cranberry, angiocin, acunpultura e imunoestimulante oral (OM-89).

O desfecho primário de interesse foi a proporção de doentes com pelo menos 1 infecção urinária sintomática. Além disso, avaliou-se o número médio de ITUs sintomático durante o acompanhamento.

Esta meta-análise apresentou os seguintes resultados para o imunoestimulante oral: a razão de risco para o desenvolvimento de pelo menos 1 infecção urinária foi significativamente menor no grupo OM-89 (RR de 0,61, IC de 95% 0,48-0,78,), e o número médio de ITUs foi cerca de metade comparada com o placebo. A proporção de pacientes que experimentam eventos adversos no grupo OM-89 era comparável com a do grupo placebo. Até 13% dos eventos adversos foram considerados relacionados com o tratamento. Dor de cabeça e problemas gastrointestinais foram relatados com mais frequência.

O estudo conclui que das diferentes formas de profilaxia não antibióticas estudadas, o imunoestimulante oral OM-89, parece ser a mais promissora para evitar infecções do trato urinário recorrentes. No entanto, os autores chamam a atenção para possível viés de financiamento, uma vez que alguns dos estudos foram financiados pelo fabricante. Alertam ainda para a inclusão de homens nos estudos (13,7%) com resultados não estratificados por sexo e finalizam declarando que para subsidiar uma tomada de decisão clínica otimizada, grandes ensaios cabeça-a-cabeça devem ser realizados comparando as diferentes formas de profilaxia não antibióticas uns com os outros e com a profilaxia com antibióticos, que é o padrão de tratamento e que se mostram, frente às evidências atuais serem substancialmente mais eficazes do que as alternativas não antibióticas.

5-Conclusões

Os estudos encontrados não avaliam o uso de imunostimulantes no tratamento da cistite ativa e sim apenas na profilaxia de episódios recorrentes.

Já na profilaxia de infecções urinárias recorrentes o imunostimulante oral parece ser uma alternativa aceitável. No entanto, antes de indicar este medicamento como rotina na profilaxia de ITUs, se faz necessário estudos que comparem as diferentes formas de profilaxia não antibióticas entre si e com a profilaxia com antibióticos. Ademais, até o momento, o tratamento convencional tem demonstrado eficácia superior às alternativas não antibióticas.

6-Recomendação

Pelo exposto, esta equipe técnica **NÃO RECOMENDA** a incorporação na RESME do lisado bacteriano de *Escherichia coli* para tratamento da cistite, seja para uso curativo ou profilático.

6-Referências

- 1- ANVISA. **Bulário eletrônico**. URO-VAXOM. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3235332014&pIdAnexo=2032695. Acesso em 23/03/2015.
- 2- Uptodate. [Internet]. Hooton, TM; Gupta, K. **Recurrent urinary tract infection in women**. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/recurrent-urinary-tract-infection-in-women?source=search_result&search=cistite&selectedTitle=7~81#H446962524. Acesso em 24/03/2015.
- 3- Uptodate. [Internet]. Hooton, TM; Gupta, K. **Acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women**. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/acute-uncomplicated-cystitis-and-pyelonephritis-in-women?source=search_result&search=cistite&selectedTitle=1~. Acesso em 24/03/2015.
- 4- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos**– 3. ed., revisada e atualizada – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 80 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- 5- Beerepoot, MA et. AL. **Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials**. J Urol. 2013 Dec;190(6):1981-9. doi: 10.1016/j.juro.2013.04.142. Epub 2013 Jul 15.

7-Anexos

A-Estratégia de busca

B-Lista de estudos excluídos

C-Sistematização de estudos selecionados

Conflito de interesse

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

Coordenação do trabalho: Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

Equipe de trabalho:

Dorlene Goes Fernandes; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Ivo Antonio Vieira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Marcelo Maia Pinheiro; Maria Luisa Trabachin Gimenes; Neyres Zínia Taveira de Jesus; Sabrina Monteiro Tosoncin da Silva.

Revisão Técnica: Kelli Carneiro de Freitas Nakata, Maria Luisa Trabachin Gimenes.

Consultor técnico: Ivo Antonio Vieira.

Anexo A- Estratégia de busca- lisado bacteriano de <i>E. coli</i>				
Descritores	Base	Nº de Estudos Encontrados	Nº de Estudos selecionados	Outros critérios usados na seleção
(bacterial[All Fields] AND extract[All Fields] AND ("urinary tract infections"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "urinary tract infections"[All Fields] OR ("urinary"[All Fields] AND "infection"[All Fields]) OR "urinary infection"[All Fields])) AND ("loattrfree full text"[sb] AND "2010/03/26"[PDat] : "2015/03/24"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])	Pubmed - Pesquisa 1	5	0	Últimos 5 anos; Artigo completo disponível gratuitamente; Data da busca: 24/03/2015
tw:(tw:(oral immunotherapy AND management of recurrent urinary tract) AND (instance:"regional")) AND (instance:"regional") AND (fulltext:"1")	BVS	2	0	Artigo completo disponível. Data da busca 23/03/2015
((("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND ("adjuvants, immunologic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "immunologic"[All Fields]) OR "immunologic adjuvants"[All Fields] OR "immunostimulant"[All Fields]) AND ("OM 89"[Supplementary Concept] OR "OM 89"[All Fields] OR "om 89"[All Fields])) AND ("2010/03/26"[PDat] : "2015/03/24"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])	Pubmed – Pesquisa 2	2	1	Últimos 5 anos; Estudos em humanos. Data da busca 24/03/2015

Anexo B-Listas de excluídos- Lisado bacteriano de <i>E. coli</i>		
Estudo	Motivo	Base
Meredith, Marit; Chiavaroli, Carlo; Bauer, Hartwing G. Inmunoterapia para las infecciones recurrentes del tracto urinario: efectos de un extracto de escherichia coli: [revisión]. <i>Diagnóstico (Perú)</i> ; 49(4): 177-179, oct.-dic. 2010. <i>graf</i> Artigo em Espanhol LILACS ID: lil-590810	Trata-se de revisão de literatura	BVS
Naber KG; Cho YH; Matsumoto T; Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. <i>Int J Antimicrob Agents</i> ; 33(2): 111-9, 2009 Feb. Artigo em Inglês MEDLINE ID: mdl-18963856	AMSTAR com nota abaixo do ponto de corte	BVS
Petrolini FV, Lucarini R, de Souza MG, Pires RH, Cunha WR, Martins CH. Evaluation of the antibacterial potential of <i>Petroselinum crispum</i> and <i>Rosmarinus officinalis</i> against bacteria that cause urinary tract infections. <i>Braz J Microbiol.</i> 2013 Dec 17;44(3):829-34. doi: 10.1590/S1517-83822013005000061. eCollection 2013. PMID:24516424[PubMed - indexed for MEDLINE]	PICO diferente	Pubmed
Sánchez Ballester F, Ruiz Vidal V, López Alcina E, Domenech Perez C, Escudero Fontano E, Oltra Benavent A, Montoliu García A, Sobrón Bustamante M. Cysticlean® a highly pac standardized content in the prevention of recurrent urinary tract infections: an observational, prospective cohort study. <i>BMC Urol.</i> 2013 Jun 5;13:28. doi: 10.1186/1471-2490-13-28. PMID:23738867 [PubMed - indexed for MEDLINE]	PICO diferente	Pubmed
Erdoğan H, Arslan H. [Evaluation of a <i>Legionella</i> outbreak emerged in a recently opening hotel]. <i>Mikrobiyol Bul.</i> 2013 Apr;47(2):240-9. Turkish. Erratum in: <i>Mikrobiyol Bul.</i> 2013 Jul;47(3):570. PMID:23621724[PubMed - indexed for MEDLINE]	PICO diferente	Pubmed
Bercovici M, Kaigala GV, Mach KE, Han CM, Liao JC, Santiago JG. Rapid detection of urinary tract infections using isotachophoresis and molecular beacons. <i>Anal Chem.</i> 2011 Jun 1;83(11):4110-7. doi: 10.1021/ac200253x. Epub 2011 May 5. PMID:21545089[PubMed - indexed for MEDLINE]	PICO diferente	Pubmed
Asadishad B, Hidalgo G, Tufenkji N. Pomegranate materials inhibit flagellin gene expression and flagellar-propelled motility of uropathogenic <i>Escherichia coli</i> strain CFT073. <i>FEMS Microbiol Lett.</i> 2012 Sep;334(2):87-94. doi: 10.1111/j.1574-6968.2012.02622.x. Epub 2012 Jul 12. PMID:22708802[PubMed - indexed for MEDLINE]	PICO diferente	Pubmed
Pubmed – pesquisa 2		
Geerlings SE, Beerepoot MA, Prins JM. Prevention of recurrent urinary tract infections in women: antimicrobial and nonantimicrobial strategies. <i>Infect Dis Clin North Am.</i> 2014 Mar;28(1):135-47. doi: 10.1016/j.idc.2013.10.001. Epub 2013 Dec 7. Review. PMID:24484580[PubMed - indexed for MEDLINE]	Revisão de literatura	Pubmed

Sistematização dos estudos selecionados- Lisado bacteriano de *E. coli*.

Estudo	Objetivo	Desfechos considerados	Comparador	Resultado	Conclusão	Observação
<p>Beerepoot MA¹, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J Urol</i>. 2013 Dec;190(6):1981-9. doi: 10.1016/j.juro.2013.04.142. Epub 2013 Jul 15.</p>	<p>Foram avaliadas a eficácia, tolerabilidade e segurança da profilaxia nonantibiotic em adultos com infecções urinárias recorrentes.</p>	<p>O desfecho primário de interesse foi a proporção de doentes com, pelo menos, 1 IU sintomática. Além disso, avaliou-se o número médio de UTIs sintomático durante o acompanhamento</p>	<p>Placebo</p>	<p>O imunoestimulante oral, OM-89 diminuiu a taxa de recorrência da infecção do trato urinário (4 ensaios, tamanho da amostra 891, mediana Jadad marcar 3, RR 0,61, 95% CI ,48-0,78) e tinha um bom perfil de segurança. A vacina vaginal Urovac® ligeiramente reduzido a recorrência da infecção do trato urinário (3 ensaios, tamanho da amostra 220, Jadad marcar 3, RR 0,81, 95% CI 0,68-0,96) e imunização primária seguida de imunização de reforço aumentou o tempo de reinfeção. Estrogénios vaginais mostrou uma tendência para prevenção da recorrência da infecção do trato urinário (2 ensaios, tamanho da amostra 201, Jadad pontuação 2,5, RR 0,42, 95% CI 0,16-1,10), mas a irritação vaginal ocorreu em 6% a 20% das mulheres. Cranberries diminuiu recorrência de infecção do trato urinário (2 ensaios, tamanho da amostra 250, Jadad marcar 4, RR 0,53, 95% CI ,33-0,83) como fez acupuntura (2 ensaios clínicos abertos, tamanho da amostra 165, Jadad score 2, RR 0,48, 95% CI 0,29-0,79). Estrógenos orais e lactobacilos profilaxia não diminuiu a taxa de recorrência da infecção do trato urinário.</p>	<p>A prova da eficácia do imunoestimulante oral, OM-89 é promissor. Embora às vezes estatisticamente significativas descobertas, combinadas para outras intervenções deve ser considerada provisória até corroborada por mais pesquisas. Grandes estudos cabeça-a-cabeça deve ser realizada para informar de forma otimizada tomada de decisão clínica.</p>	<p>AMSTAR de qualidade aceitável</p>