



Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/2

Jaqueline Neves Lubianca
Edison Capp
organizadores

Alunos

Aline Santiago Luiz
Ana Paula Nascimento
Anthony de Freitas de Sousa
Ashiley Lacerda Ribeiro
Bárbara Polli
Brhayan Decosta da Silva
Bruno Eduardo Lara da Silva
Camila Barcellos
Carolina Bonatto do Amarante
Carolina Zanfir Ferreira
Caroline dos Passos
Christofer Adiel Bernstein
Daniela Vargas de Souza
Danielle Mattos Pereira
Débora Milene Ferreira Alves
Diéssy dos Santos Borniger
Eduardo Rockenbach Cidade
Eduardo Stürmer da Silva
Eric do Nascimento Sutil
Felipe Brittes Rott
Felipe Jung Spielmann
Felipe Schütz
Fernanda Engel Gandolfi
Gabriel Schuch Schulz
Guilherme Fernandes Gonçalves
Guilherme Gonzaga Vaz
Gustavo Guimarães
Gustavo Hauenstein
Haniel Bispo de Souza Maranhão
Hellen Dittrich de Assis
Hilter Martin Silva Peña
Igor Ongaratto Scherer

Isabel Meneghetti Coimbra
Isabela Abreu Brinckmann
Isabela Lazzarotto
Ismael Roque Pereira
Jeovana Ceresa
Jéssica Limana
Joanna Thayná C. Lopes Gonçalves
Josué Faustini Centenaro
Juliana Barros Rodrigues
Julio Cesar F. Bertoloto
Kandara Caroline Borges Souto
Laércio Araújo
Laís Santos Dias Gomes
Larissa Horos Bueno
Laura Chuang
Laura Ferrarese Brum
Laura Fontana Steinmetz
Lia Grub Becker
Lucas França Viana
Lucas Uglione da Ros
Marcelo Garroni
Marcelo Henrique Machado
Maria Isabel Schreiber
Mayra Angélica de Souza Antunes
Milena Nunes Pinto
Nicole Mastella
Paola Andressa Ribas
Patrícia Gabriela Riedel
Pedro Henrique Vargas Jesus
Pedro Roberto Bandeira Garcia
Rafael Lopes da Rosa
Renata Fogaça Borges
Ricardo Horn Oliveira

Rodrigo Martins Teixeira
Rosa Maria Moreno Barbosa
Stefon Kareem de Coteau
Thiago Bastos Vasconcelos
Victor Matheus O. Marques
Vinícius Lovison
Vitória Fedrizzi Sakai
Monitores PPSM 2021/2
Ariadne Garcia Leite
Arthur Becker Simões
Giovanna Sandi Maroso
Juliana da Silva Uhlmann
Júlia Stüker
Laura Motta Bellan
Leticia Zanotelli Fernandes
Professores
Adriani Oliveira Galão
Ana Selma Bertelli Picoloto
Alberto Mantovani Abeche
Daniela Vanessa Vettori
Eduardo Pandolfi Passos
Helena von Eye Corleta
Janete Vettorazzi
Jaqueline Neves Lubianca
João Sabino da Cunha Filho
José A. de Azevedo Magalhães
José Geraldo Lopes Ramos
Márcia Appel Binda
Maria Celeste Osório Wender
Maria Lúcia Oppermann
Ricardo Francalacci Savaris
Sérgio H. de Almeida Martins Costa
Solange Garcia Accetta

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/2

Porto Alegre 2022
UFRGS

Dose única para infecções urinárias na gestação: uma revisão sistemática e meta-análise sobre a eficácia do método

*Felipe Jung Spielmann
Felipe Schütz
Gabriel Schuch Schulz
Lucas Uglione da Ros
Júlia Stüker
José Geraldo Lopes Ramos*

Estima-se que cerca de 10% das gestantes serão acometidas por, pelo menos, um episódio de infecção do trato urinário (ITU) durante a gestação. As ITUs podem ser classificadas em: baixa - cistite e bacteriúria assintomática (BA) - ou alta - pielonefrite. Nas gestantes, mesmo a ITU baixa representa risco importante de progressão para uma pielonefrite aguda, o que, por sua vez, pode ocasionar morbidade materna e perinatal, tendo relação direta com a prematuridade (1,2,3).

Entre os principais fatores de risco para BA, encontram-se baixo nível socioeconômico, multiparidade, atividade sexual, diabetes, hemoglobinopatias, anormalidades do trato urinário, ITU prévia à gestação e tabagismo (4). Quanto ao agente etiológico, em cerca de 80-90% dos casos, a *Escherichia coli* é o patógeno associado à ITU na gestante (5).

Deve-se destacar que existem evidências de que mesmo pacientes com BA, a forma mais branda das ITUs, apresentam incidência aumentada de anemia, hipertensão, aborto, ruptura prematura de membranas, prematuridade, crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer (4,6). Ademais, entre as gestantes com BA não tratadas, de 30 a 40% poderão apresentar ITU sintomática, e de 25 a 50% poderão desenvolver pielonefrite.

Por outro lado, o tratamento da BA é capaz de diminuir em 90% a incidência de pielonefrite.

Em vista desses dados, fica evidente a importância do tratamento da ITU, mesmo que assintomáticas, na gravidez. Portanto, devem ser buscadas maneiras de aumentar a adesão à antibioticoterapia, evitando-se, conseqüentemente, desfechos desfavoráveis. Nesse sentido, podem ser empregados antibióticos administrados em dose única - a exemplo da fosfomicina -, que garantem maior aderência ao tratamento. Esta revisão sistemática e meta-análise (RSM) tem por objetivo justamente avaliar a eficácia microbiológica de antibioticoterapias em dose única em comparação a regimes mais longos em mulheres grávidas, buscando propor evidências que fundamentem a prática clínica.

Métodos

Este estudo foi conduzido de acordo com as recomendações do *Guideline Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (7).

Estratégia de busca

Conduzimos uma revisão sistemática de agosto a setembro de 2021 com base na literatura médica publicada desde janeiro de 1975 até agosto de 2021 nas bases de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed, Embase e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). A busca de artigos foi feita utilizando descritores em Medical Subject Headings (MeSH) e em Health Sciences Descriptors (DeCS), que foram combinados por meio de operadores booleanos. As palavras-chave que guiaram a pesquisa foram "single drug dose", "antibiotic", "fosfomicin", "amoxicillin", "trimethoprim", "pregnancy" e "urinary tract infection", sendo que a estratégia de busca completa encontra-se no apêndice. Também foram buscados artigos nas listas de referências bibliográficas dos artigos selecionados e de revisões sistemáticas já publicadas a respeito do tema. Não foram aplicadas restrições de idioma.

Crítérios de inclusão e de exclusão

Artigos elegíveis foram inicialmente selecionados a partir da estratégia de busca e das referências bibliográficas da literatura caso fossem publicados a partir de 1975 até 2021 e correspondessem a todos os critérios a seguir: (1) o estudo fosse um ensaio clínico randomizado, (2) a população contemplasse mulheres grávidas, (3) houvesse confirmação microbiológica ou suspeita clínica de bacteriúria assintomática ou infecção do trato urinário inferior sem complicação (cistite) durante a gravidez, (4) ao menos um dos tratamentos avaliados fosse antibioticoterapia de dose única. Estudos publicados apenas como resumos foram excluídos, assim como resultados preliminares, teses e dissertações publicadas como artigos. Caso mais de uma publicação do mesmo estudo estivesse disponível, foi incluída aquela com maior período de seguimento e maior detalhamento dos desfechos. Esta revisão sistemática não requereu aprovação ética.

Seleção dos estudos e extração de dados

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Inicialmente, foi feito um rastreamento dos títulos e resumos para identificação e seleção de artigos potencialmente elegíveis com base nos critérios de inclusão definidos a priori, seguida de uma análise dos textos na íntegra. Essa primeira seleção foi feita por dois autores (GSS e LUDR) da revisão, trabalhando de maneira independente e em duplicata. Em caso de qualquer discrepância, houve resolução por meio de consenso. A seguir, os estudos selecionados foram submetidos à leitura completa, à análise de vieses e à extração de dados, que foi realizada por quatro autores (FJS, FS, JS e LUDR) da revisão sistemática, trabalhando de maneira independente e em duplicata. Em caso de qualquer discordância, houve resolução por meio de consulta a outro autor do estudo (JGLR).

A extração dos dados foi feita obedecendo a uma tabela estruturada construída pelos autores, e todas informações foram colhidas na forma acordada padronizada. A extração incluiu informações para identificação do título, autores, população do estudo (lugar, ano e características demográficas), tamanho

amostral, desenho de estudo, critérios de inclusão e exclusão, características da intervenção e controle (droga, doses e tempo de tratamento), desfechos primários, desfechos secundários e medidas de associação com seus intervalos de confiança referentes aos desfechos.

Análise de risco de vieses e da qualidade dos estudos

Utilizamos a Ferramenta de Colaboração da Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados traduzida para o português por Carvalho *et al.* (8). A ferramenta avalia os estudos em 7 itens: (1) viés de seleção - geração da sequência aleatória, (2) viés de seleção - ocultação de alocação, (3) viés de performance - cegamento de participantes e profissionais, (4) viés de detecção - cegamento de avaliadores de desfecho, (5) viés de atrito - desfechos incompletos, (6) viés de relato - relato de desfecho seletivo e (7) outras fontes de viés. Cada item foi caracterizado como sendo de baixo risco de viés, de alto risco de viés ou de risco incerto de viés. Após, foi construído um gráfico de farol congregando todos os estudos.

Medidas de desfecho

O desfecho primário foi a cura microbiológica materna após o seguimento do tratamento antibiológico, definida como uma resposta bacteriológica (<103/mL Unidades formadoras de colônia) e medida por meio de urocultura. Desfechos secundários de interesse foram ocorrência de pielonefrite, recorrência de infecções urinárias sem complicação e ocorrência de parto prematuro.

Análise estatística

Os dados extraídos dos artigos foram analisados utilizando o pacote "rmeta" para o software RStudio (versão 3.3.3). Os dados brutos foram transformados em suas respectivas razões de chances e intervalos de confiança de 95% a fim de avaliar a eficácia dos tratamentos de antibioticoterapia em dose única em comparação a regimes mais longos de outros antibióticos para tratamento de infecções urinárias sintomáticas não complicadas e bacteriúria assintomática durante a gestação. Também conduzimos

outra análise estatística para avaliar apenas a eficácia da dose única de fosfomicina no tratamento de bacteriúria durante a gestação comparada a outros antibióticos em regime mais longo. Os gráficos de floresta foram construídos empregando tanto o modelo de efeitos fixos quanto o modelo de efeitos aleatórios, sendo o último feito com base no método de DerSimonian-Laird. O nível de heterogeneidade nos dados foi calculado com base no método de Mantel-Haenszel, empregando o teste de χ^2 para calcular o valor p.

Resultados

Seleção e características dos estudos

Os mecanismos de busca identificaram um total de 43 artigos, sendo 27 na base de dados Medline, 15 na base de dados EMBASE e 1 artigo na base de dados da LILACS. Além disso, a procura por outras publicações nas referências bibliográficas de artigos selecionados identificou mais 5 títulos. A seleção primária, feita por meio da leitura de títulos e resumos, elegeu 19 dos artigos selecionados de acordo com os critérios de inclusão. Ao analisar o texto completo, 10 artigos foram excluídos; finalmente, 9 artigos foram incluídos nesta revisão sistemática com metanálise (figura 1). Ao todo, o tamanho amostral foi de 1063, e todas as intervenções foram administradas por via oral. Ao considerarmos as antibioticoterapias de dose única, 5 artigos utilizaram fosfomicina, 2 utilizaram amoxicilina, 1 utilizou ampicilina e outro utilizou trimetropim e sulfametoxazol. As drogas controle incluíam beta-lactâmicos e cefalosporinas (amoxicilina e clavulanato, ampicilina, ceftibuteno, axetilcefuroxima), nitrofuranos (nitrofurantoína), ácido pipemídico e trimetropim e sulfametoxazol.

Qualidade dos estudos incluídos

Para averiguar a qualidade dos nove estudos incluídos nesta metanálise foi utilizado o modelo de avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados da Colaboração Cochrane (Figura 2). Por meio dessa ferramenta, quanto à geração de sequência aleatória, cinco estudos foram classificados como baixo risco, três como risco incerto e um como alto risco. Quanto ao critério de

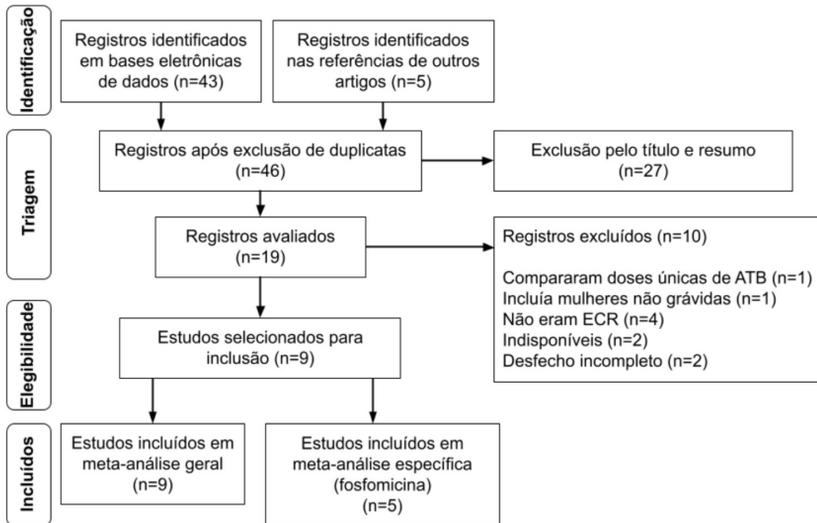


Figura 1. Fluxograma de inclusão de estudos.

ocultação de alocação, um foi classificado como alto risco e os demais oito como risco incerto. Em relação ao cegamento de participantes e profissionais, um artigo foi classificado como risco incerto e os outros oito como alto risco. Já, no critério cegamento de avaliadores de desfecho, um artigo foi enquadrado como baixo risco, quatro como risco incerto e quatro como alto risco. No item desfechos incompletos, os nove artigos apresentaram baixo risco. Quanto ao item relato de desfecho seletivo, seis foram classificados como baixo risco e três como risco incerto. Por fim, quanto a outras fontes de viés, três foram classificados como baixo risco, quatro como risco incerto e dois como alto risco.

Como se depreende desse breve relato, o pior desempenho foi verificado quanto aos vieses de performance (cegamento de profissionais e participantes) e de detecção (cegamento de avaliadores de desfecho). Os autores creditam esse fato a data de publicação dos artigos, pois seis deles são do ano de 1990 ou anteriores, época em a preocupação com a divulgação sobre as práticas adotadas para eliminação de vieses não era tão disseminada quanto o é hoje.

Artigo	Viés de Seleção		Viés de Performance	Viés de Detecção	Viés de Atrito	Viés de Relato	Outros Vieses
	1. Geração de sequência Aleatória	2. Ocultação de alocação	3. Cegamento de participantes e profissionais	4. Cegamento de avaliadores de desfecho	5. Desfechos Incompletos	6. Relato de Desfecho Seletivo	7. Outras fontes de Viés
Krcmery, S. et al.							
Masterton, R. G. et al.							
Usta, T. A. et al.							
Zinner, S.							
Bayrak, O. et al.							
Estebanez, A. et al.							
Adelson, M. D. et al.							
Bailey, R.R. et al.							
Grestner, G. J. et al.							



Figura 2. Gráfico de Sinalreira.

Eficácia microbiológica

Dado que tanto infecções urinárias sintomáticas quanto a bacteriúria assintomática são avaliadas e diagnosticadas por meio de urocultura, todas as 1063 (a população total do estudo foi de 1.105 mulheres, no entanto, 42 mulheres não concluíram o estudo.) pacientes grávidas dos 9 estudos selecionados foram analisadas quanto à cura microbiológica e foram divididas em dois grupos para a análise primária: pacientes tratadas com dose única de qualquer antibioticoterapia (n = 554) e pacientes tratadas com regimes prolongados de qualquer antibioticoterapia (n = 509). A razão de chances relativa à eficácia microbiológica entre os dois grupos não alcançou diferenças estatísticas por meio da análise de modelo de efeitos aleatórios (OR 1,02, 95% IC 0,73-1,44, heterogeneidade $I^2 = 1\%$ e $\tau^2 = 0,0017$).

Quatro estudos compararam a intervenção de 3g de dose única de fosfomicina com outros antibióticos - ceftibuteno 400mg - (1x/dia por 3 dias), ácido pipemídico 400mg (1x/dia por 7 dias), acetilcefuroxima 250mg (1x/dia por 5 dias) e amoxicilina e clavulanato 500mg (4x/dia por 7 dias) - no que tange à cura microbiológica (9,10,11,12). Usta *et al.* comparou dose única de 3g de fosfomicina com dois grupos controle distintos: amoxicilina

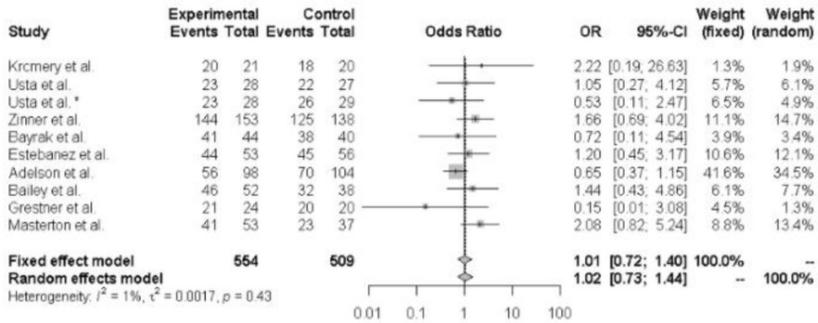


Figura 3. Meta-análise da eficácia microbiológica de todos estudos incluídos, apresentado em Odds Ratio.

625mg 1x/dia por 5 dias e acetilcefuroxima 500mg 1x/dia por 5 dias (13). Analisando os 5 estudos, que envolveram 637 mulheres grávidas, os níveis de cura microbiológica atestada por cultura não diferiram estatisticamente entre os grupos tratados com dose única de fosfomicina e os outros tratados por regimes mais longos com outros antibióticos na análise de modelo de efeitos aleatórios (OR 1.18, 95% IC 0.71–1,98, heterogeneidade $I^2 = 0\%$ e $\tau^2 = 0\%$).

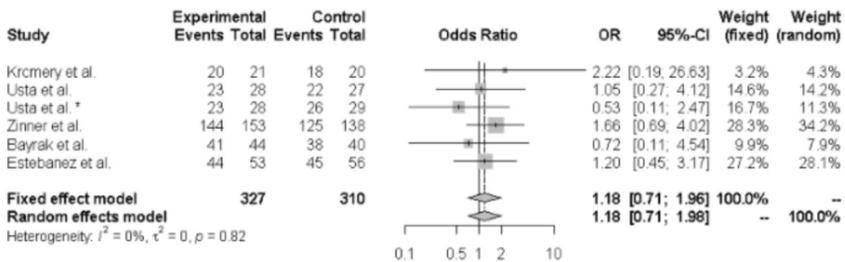


Figura 4. Meta análise da eficácia microbiológica dos estudos com fosfomicina, apresentado em Odds Ratio.

Dois estudos utilizaram como intervenção uma única dose de amoxicilina de 3g, dos quais um utilizou como comparador 500 mg de ampicilina 4x ao dia por 7 dias para tratamento de bacteriúria sintomática e assintomática e outro, 750mg de amoxicilina 3x ao dia por 4 dias para tratamento de bacteriúria assintomática (14,15). Quando comparado ao regime de 7 dias de ampicilina, a dose única de amoxicilina mostrou 88% de cura

microbiológica após uma semana de tratamento, enquanto o grupo da ampicilina alcançou 84% (teste de $x^2=0,34$). Já quando comparado ao regime de 4 dias da própria amoxicilina, a dose única alcançou 77% de cura microbiológica após 1 semana de fim do tratamento, ao passo que o regime mais longo alcançou 62%.

Um único artigo comparou uma dose única de 3,5g de ampicilina mais 1g de probenecida a um regime de ampicilina 500mg 4x ao dia por 10 dias para tratamento de bacteriúria sintomática e assintomática (16). A amostra que recebeu dose única da terapia dupla demonstrou 57,1% de cura microbiológica após 2 semanas do início do tratamento, enquanto a amostra comparadora obteve 67,3%. Outro estudo comparou dose única de 1,92g de co-trimazol (320mg de trimetopim e 1600mg de sulfametoxazol) com 0,96g de co-trimazol 2x ao dia por 5 dias para tratamento de bacteriúria assintomática (17). O grupo de dose única atingiu 81% de cura microbiológica, ao passo que o grupo de regime prolongado alcançou 100%.

Discussão

A finalidade desta RSM foi avaliar a eficácia e a segurança do uso de antibioticoterapia em dose única para o tratamento de infecções do trato urinário em mulheres grávidas, tendo em vista trazer à tona uma medida de associação que auxiliasse na prática clínica. Até o momento, à luz do nosso conhecimento, há apenas duas RSM com objetivos similares, mas uma conta com menos artigos incluídos, avaliando apenas a fosfomicina e avaliando também mulheres não grávidas, enquanto a outra incluiu estudos que foram excluídos da presente RSM por alto risco de viés e exposição de resultados preliminares, além de utilizar outros desfechos primários mais passíveis de viés (8,18).

Em um primeiro momento, fizemos o agrupamento de 9 ensaios clínicos randomizados que compararam dose única à dose por regimes mais prolongados de algum antibacteriano (independentemente do fármaco utilizado). Após análise, foi visto que o uso de antibioticoterapia em dose única teve eficácia estatisticamente semelhante à observada no grupo tratado por regime mais longo. Além disso, foram analisados 5 estudos que

comparam dose única de fosfomicina 3g a outros antibacterianos administrados em múltiplas doses durante o curso de dias. Nesse caso, a eficácia de dose única de fosfomicina também foi estatisticamente similar à observada nos grupos tratados pelo regime prolongado de outras antibioticoterapias.

Dois estudos incluídos nesta metanálise compararam a administração de dose única de fosfomicina 3g ao uso de amoxicilina-clavulanato em múltiplas doses (9,13). Nessa situação, concluiu-se que não houve diferença importante de eficácia entre o grupo intervenção e controle. Em um dos ECR, observou-se que a adesão ao tratamento foi maior no grupo que utilizou antibioticoterapia em dose única, sendo esse resultado estatisticamente significativo ($p < 0,05$) (13). Ainda, em um dos outros estudos, o número de reinfecções foi menor no grupo que fez uso de fosfomicina 3g em dose única, também sendo esse resultado estatisticamente significativo ($p < 0,05$) (9).

Esta revisão sistemática dotada de metanálise apresenta pontos fortes. Em primeiro lugar, foram examinados apenas estudos que fossem ensaios clínicos randomizados e avaliassem o uso de terapia em dose única de antibacterianos em comparação a regimes prolongados em mulheres grávidas. Além disso, todos ECR incluídos nesse estudo utilizaram urocultura como método de avaliação da presença de infecção, que é o padrão ouro para diagnóstico, garantindo que a cura microbiológica tivesse sido atingida também nos casos de bacteriúria assintomática; ao utilizar critérios de cura clínicos, os estudos tornam-se ainda mais subjetivos e passíveis de vieses. Ainda, houve pouca heterogeneidade estatística entre os estudos. Por fim, também foi feita análise de subgrupo em separado na qual a fosfomicina, comumente escolhida como terapia antibacteriana contra infecções urinárias, em dose única de 3g foi comparada com diferentes tipos de antibióticos.

Apesar disso, esse estudo possui pontos negativos. Como em grande parte das revisões sistemáticas, as principais limitações residem na metodologia e potenciais vieses dos artigos selecionados em si. Os ECRs incluídos avaliaram diferentes antibióticos em doses múltiplas como grupos intervenção, e também diferentes agentes em diferentes doses e períodos nos grupos controles; portanto o grupo comparador foi bastante variável, ainda que isso não tenha

significado heterogeneidade estatística. Além disso, o período de acompanhamento e de detecção da cura microbiológica variou entre os estudos; assim, efeitos adversos e complicações podem não ser comparáveis entre os ensaios clínicos randomizados, na maior parte das vezes nem sendo mencionados, impedindo uma análise secundária no que tange ao assunto. Boa parte dos estudos dessa revisão sistemática com metanálise datam da década de 1980 e 1990, um período em que as medidas de associação e a análise estatística estavam surgindo, tampouco havia diretrizes bem aceitas sobre como reportar e conduzir ensaios clínicos randomizados a fim de reduzir potenciais vieses, fato que faz com que nossos resultados possam ter sido influenciados pela ausência de descrição de muitos artigos, que apresentam qualidade intermediária. Por fim, já que os artigos são mais antigos, alguns dos antibióticos podem já ter caído em desuso, assim como suas posologias também podem se encontrar defasadas, e resistência bacteriana aos antibióticos testados pode ter surgido desde então.

Conclusão

Em conclusão, a presente revisão sistemática apresentou os dados atualmente disponíveis sobre o tratamento de infecção urinária na gravidez com dose única de antibiótico, que não mostram nenhuma diferença significativa dessa terapêutica em comparação com cursos mais longos de antibioticoterapia. Portanto, nossos resultados sustentam a instituição do uso de dose única de antibioticoterapia, especialmente de fosfomicina e amoxicilina associada a clavulanato, em contexto clínico de infecção urinária baixa na gravidez. Esses achados têm ainda mais importância visto que essa medida apresenta potencial benefício na adesão das mulheres ao tratamento, porém carecem de qualidade metodológica. Ainda assim, é de suma importância que o tratamento em dose única de antibiótico seja avaliado em estudos melhor delimitados para comprovar a semelhança na sua eficácia quando comparado com o tratamento padrão para infecção urinária na gestação.

Referências

1. Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA. Rotinas e Obstetria. 2011. 893 p.

2. Macejko AM, Schaeffer AJ. Asymptomatic Bacteriuria and Symptomatic Urinary Tract Infections During Pregnancy. *Urol Clin North Am.* 2007;34:35–42.
3. Mazor-Dray E, Levy A, Schlaeffer F, Sheiner E. Maternal urinary tract infection: is it independently associated with adverse pregnancy outcome? *Fetal Neonatal Med.* 2009 Feb;22(2):124–8.
4. Duarte G, Marcolin AC, Quintana SM, Cavalli RC. Infecção urinária na gravidez. *Rev Bras Ginecol e Obs.* 2008;30(2):93–100.
5. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005 Jan;105(1):18–23.
6. Figueiró-Filho EA, Bispo AMB, Vasconcelos MM, Maia MZ, Celestino FG. Infecção do trato urinário na gravidez: aspectos atuais. *Femina.* 2009;37(3):165–71.
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol Serv Saúde.* 2015;24(5).
8. Carvalho AP V., Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Trat.* 2013;18(1):38–44.
9. Estebanez A, Pascual R, Gil V, Ortiz F, Santibáñez M, Pérez Barba C. Fosfomycin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin–clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009 2812 . 2009 Sep 20;28(12):1457–64.
10. Zinner S. Fosfomycin trometamol versus pipemidic acid in the treatment of bacteriuria in pregnancy. *Chemotherapy.* 1990;36 Suppl 1(SUPPL. 1):50–2.
11. Bayrak O, Cimentepe E, Inegöl I, Atmaca AF, Duvan CA, Koç A, et al. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct .* 2007;18(5):525–9.
12. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents .* 2001;17(4):279–82.
13. Usta TA, Dogan O, Ates U, Yücel B, Onar Z, Kaya E. Comparison of single-dose and multiple-dose antibiotics for lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet .* 2011;114(3):229–33.
14. Masterton RG, Evans DC, Strike PW. Single-dose amoxycillin in the treatment of bacteriuria in pregnancy and the puerperium—a controlled clinical trial. *Br J Obstet Gynaecol .* 1985;92(5):498–505.
15. Gerstner GJ, Müller G, Nahler G. Amoxicillin in the treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a single dose of 3 g amoxicillin versus a 4-day course of 3 doses 750 mg amoxicillin. *Gynecol Obstet Invest .* 1989;27(2):84–7.
16. Adelson MD, Graves WL, Osborne NG. Treatment of urinary infections in pregnancy using single versus 10-day dosing. *J Natl Med Assoc .* 1992;84(1):73.
17. Bailey RR, Bishop V, Peddie BA. Comparison of single dose with a 5-day course of co-trimoxazole for asymptomatic (covert) bacteriuria of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol .* 1983;23(3):139–41.
18. Wang T, Wu G, Wang J, Cui Y, Ma J, Zhu Z, et al. Comparison of single-dose fosfomycin tromethamine and other antibiotics for lower uncomplicated urinary tract infection in women and asymptomatic bacteriuria in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents .* 2020 Jul 1;56(1).