

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
INSTITUTO INTEGRADO DE SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA FAMÍLIA

JOSE HYDEMITSU HIGA

**ICTERÍCIA, ANEMIA HEMOLÍTICA E KERNICTERUS NEONATAL APÓS
TRATAMENTO COM NITROFURANTOÍNA EM GESTANTES DE TERCEIRO
TRIMESTRE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

CAMPO GRANDE
2024

JOSE HYDEMITSU HIGA

**ICTERÍCIA, ANEMIA HEMOLÍTICA E KERNICTERUS NEONATAL APÓS
TRATAMENTO COM NITROFURANTOÍNA EM GESTANTES DE TERCEIRO
TRIMESTRE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Família - Mestrado Profissional, do Instituto Integrado de Saúde, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde da Família.

Linha de pesquisa: Avaliação de Políticas Públicas em Atenção Primária à Saúde

Orientadora: Prof. Dra. Adriane Batiston

CAMPO GRANDE

2024

JOSE HYDEMITSU HIGA

**ICTERÍCIA, ANEMIA HEMOLÍTICA E KERNICTERUS NEONATAL APÓS
TRATAMENTO COM NITROFURANTOÍNA EM GESTANTES DE TERCEIRO
TRIMESTRE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Família - Mestrado Profissional, do Instituto Integrado de Saúde, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde da Família.

Linha de pesquisa: Avaliação de Políticas Públicas em Atenção Primária à Saúde

Orientadora: Prof. Dra. Adriane Batiston

Banca examinadora:

Nota/conceito

Prof. Dra. Adriane Pires Batiston
(Presidente)

Prof. Dr. Arthur de Almeida Medeiros
(Membro titular Interno UFMS)

Prof. Dr. Rodrigo Guimarães dos Santos Almeida
(Membro titular Externo UFMS)

Avaliação Final: () Aprovação

() Reprovação

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Atenção Primária à Saúde (APS) é a porta de entrada do Sistema Único de Saúde (SUS) e integra toda a Rede de Atenção à Saúde (RAS). O pré-natal de risco habitual é realizado nas unidades de atenção primária. A infecção do trato urinário (ITU) ocorre em até 15% das grávidas, sendo um importante fator de atenção dos profissionais da APS. O diagnóstico e o tratamento precoces da ITU deve-se ao potencial aumento do risco de trabalho de parto, aborto, prematuridade, baixo peso ao nascer, rotura prematura de membranas, sepse materna, anemia, pré-eclâmpsia e demais condições que elevam a morbimortalidade do binômio materno-fetal. A nitrofurantoína é o principal tratamento para ITU da população em geral, entretanto é contra-indicada no tratamento de gestantes a partir do terceiro trimestre devido à suposto risco aumentado de anemia hemolítica, kernicterus e/ou icterícia neonatal. Porém, isso não está bem estabelecido na literatura científica. Devido à escassez de estudos clínicos, a maioria das bulas contém restrições ou mesmo contra-indicam o seu uso baseado em estudos suscetíveis a vieses, com amostras pequenas e com resultados contraditórios ou inconclusivos. **OBJETIVO:** realizar uma revisão sistemática para verificar o risco de anemia hemolítica, kernicterus e icterícia em neonatos cujas mães foram tratadas com nitrofurantoína no terceiro trimestre de gestação. **MÉTODO:** Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e coortes observacionais e experimentais com grupo controle. O protocolo da revisão sistemática foi registrado na base de registros de protocolos de revisões sistemáticas PROPERO e pode ser identificado pelo CRD42023418798. **RESULTADOS:** A revisão sistemática inclui um único estudo de coorte, de moderado risco de viés geral. Evidências de muito baixa qualidade pelo sistema grade indicam que a nitrofurantoína não teve diferença significativa em comparação ao antibiótico pivmecillinam para os desfechos icterícia, anemia hemolítica e kernicterus neonatal. A comparação entre o grupo exposto a nitrofurantoína e não exposto a antibióticos apresentou chance aumentada de icterícia neonatal no grupo intervenção (OR 1,33; IC95% 1,09 – 1,64; $p = 0,006$) e diferença não significativa para os desfechos anemia hemolítica e kernicterus. **CONCLUSÃO:** Os resultados apresentados nesta revisão demonstraram que as evidências científicas disponíveis não sustentam risco aumentado no uso da nitrofurantoína em comparação a outros antibióticos, porém a qualidade da evidência ainda é muito baixa, mais estudos são necessários. **RELEVÂNCIA, IMPACTO E APLICABILIDADE NA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA:** Aprimorar a resposta científica para essa questão pode fornecer aos profissionais de saúde que trabalham na Estratégia Saúde da Família alternativas no manejo da ITU e oferecer terapêuticas mais seguras as gestantes. Isso é especialmente relevante quando a nitrofurantoína é o único antibiótico ao qual a cepa identificada não apresenta resistência, ou quando é a única opção disponível na rede de atenção à saúde.

Descritores: Anemia Hemolítica; Estratégia Saúde da Família; Nitrofurantoína; Kernicterus; Icterícia Neonatal

ABSTRACT

INTRODUCTION: Primary Health Care (PHC) is the gateway to the Unified Health System (SUS) and integrates the entire Health Care Network (RAS). Normal-risk prenatal care is conducted in primary care units. Urinary tract infections (UTI) occurs in up to 15% of pregnant women and is a important factor by PHC professionals. Early diagnosis and treatment of UTI are crucial due to the potential increased risk of complications such as labor, miscarriage, prematurity, low birth weight, premature rupture of membranes, maternal sepsis, anemia, preeclampsia, and other conditions that increase morbidity and mortality of the maternal-fetal binomial. Nitrofurantoin is the main treatment for UTI in the general population; however, it is contraindicated for treating pregnant women from the third trimester onwards due to a supposed increased risk of hemolytic anemia, kernicterus, and/or neonatal jaundice. However, this is not well established in the scientific literature. Due to a scarcity of clinical studies, most drug labels contain restrictions or even contraindications based on studies susceptible to biases, with small sample sizes and contradictory or inconclusive results.

OBJECTIVE: To conduct a systematic review to assess the risk of hemolytic anemia, kernicterus, and jaundice in neonates whose mothers were treated with nitrofurantoin in the third trimester of pregnancy.

RESULTS: The systematic review protocol was registered in PROSPERO Database of Systematic Review Protocols and can be identified by CRD42023418798. The systematic review includes a single cohort study with moderate overall risk of bias. Very low-quality evidence according to the GRADE system indicates that nitrofurantoin had no significant difference compared to the antibiotic pivmecillinam for the outcomes jaundice, hemolytic anemia, and neonatal kernicterus. The comparison between nitrofurantoin exposed group and not exposed to antibiotics group showed an increased chance of neonatal jaundice in the intervention group (OR 1.33; 95% CI 1.09–1.64; $p = 0.006$), and a non-significant difference for the outcomes of hemolytic anemia and kernicterus.

CONCLUSION: The results presented in this review demonstrated that the available scientific evidence does not support an increased risk in the use of nitrofurantoin compared to other antibiotics; however, the quality of the evidence is still very low, and further studies are needed.

RELEVANCE, IMPACT AND APPLICABILITY: Improving a response to this question can provide practitioners health working in the primary care with alternatives in the management of UTI and offer safer therapies for pregnant women. This is especially relevant when Nitrofurantoin is the only antibiotic to which the identified strain does not present resistance, or when it is the only option available in the network.

Key-words: Hemolytic Anemia; Family Health Strategy; Nitrofurantoin; Kernicterus; Neonatal Jaundice

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Etiopatogenia da Doença Hemolítica Perinatal.....	25
Figura 2 — Fluxograma de seleção de artigos em uma Revisão Sistemática	31
Figura 3 — Exemplo de gráfico de floresta, boblograma ou <i>forest plot</i>	36
Figura 4 — Gráfico de funil.....	38
Figura 5 — Fluxograma de seleção dos estudos	62

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Atributos essenciais da Atenção Primária à Saúde segundo Starfield.....	15
Quadro 2. Classificação de antibióticos naturais ou derivados semi-sintéticos e sintéticos	21
Quadro 3. Referência para exemplificação dos cálculos de desfechos dicotômicos.....	35

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

- AB** – Atenção Básica
- APS** – Atenção Primária à Saúde
- BVS** – Biblioteca Virtual em Saúde
- CEP** – Comitê de Ética em Pesquisa
- DeCS** – Descritores em Ciências da Saúde
- ECR** – Ensaio Clínico Randomizado
- ESF** – Estratégia Saúde da Família
- FDA** – *Food and Drug Administration*
- FEBRASGO** – Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
- GRADE** – *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
- IST** – Infecção sexualmente transmissível
- ITU** – Infecção do Trato Urinário
- MeSH** – *Medical Subject Headings*
- NNT** – Número Necessário para Tratar
- OR** – *Odds Ratio* (razão de chances)
- PNAB** – Política Nacional de Atenção Básica
- PRISMA** – *Preferred Reporting Items For Systematic Review and Meta-Analysis*
- PRISMA-P** – *Preferred Reporting Items For Systematic Review and Meta-Analysis Protocols*
- PROSPERO** – *Prospective Register of Systematic Reviews*
- PSF** – Programa de Saúde da Família
- RAS** – Rede de Atenção à Saúde
- RD** – *Risk Difference* (diferença de risco)
- ReBEC** – Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
- ROB** – *Risk of Bias*
- ROBIN** – *Risk of Bias in Non randomized Studies*
- RR** – Risco Relativo
- RS** – Revisão Sistemática
- SAMU** – Serviço de Atendimento Móvel de Urgência
- SUS** – Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

RESUMO.....	3
ABSTRACT.....	4
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	5
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	7
SUMÁRIO	8
1 INTRODUÇÃO.....	10
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1 Atenção primária em saúde e assistência ao pré-natal	15
2.2 Infecção do trato urinário	18
2.3 Antibioticoterapia e nitrofurantoína.....	20
2.4 Anemia hemolítica, icterícia neonatal e kernicterus.....	23
2.5 Revisão sistemática	25
3 OBJETIVO.....	40
3.1 Objetivo geral.....	40
3.2 Objetivos específicos	40
4 MÉTODO	40
Critérios de elegibilidade.....	41
Fontes de informação.....	42
Estratégias de busca.....	42
Processo de Seleção	44
Processo de coleta de dados	44
Lista de dados	45
Avaliação do risco de viés dos estudos.....	45
Medidas de efeito.....	45
Metodos de síntese	46
Avaliação da certeza da evidência e viés de publicação.....	46

3	RESULTADOS	47
	<i>ARTIGO 1 – PROTOCOLO DA REVISÃO SISTEMÁTICA (APROVADO NA REVISTA MEDICINE)</i>	<i>48</i>
	<i>ARTIGO 2 –REVISÃO SISTEMÁTICA (SUBMETIDOÀ REVISTA BRASILEIRA DE SAÚDE MATERNO INFANTIL).....</i>	<i>64</i>
4	DISCUSSÃO.....	93
5	CONCLUSÃO.....	94
6	RELEVÂNCIA, IMPACTOS E APLICABILIDADE PARA A ESF.....	95
7	REFERÊNCIAS	96
	APENDICE I – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	106
	ANEXO I - REGISTRO DA REVISÃO SISTEMÁTICA NA PLATAFORMA PROSPERO.....	108
	ANEXO II – ACEITE PARA PUBLICAÇÃO DE ARTIGO DE PROTOCOLO (REVISTA MEDICINE).....	113

1 INTRODUÇÃO

A Atenção Primária à Saúde (APS) é a porta de entrada do Sistema Único de Saúde (SUS) e faz comunicação com toda a Rede de Atenção à Saúde (RAS) de modo integrado. O atendimento descentralizado é prestado à população do território, onde a APS estabelece vínculo de confiança usuário-profissional, longitudinalidade, integralidade e coordenação do cuidado. A APS deve acompanhar gestantes de risco habitual, ou seja, sem fatores de risco à evoluçãoda gravidez (BRASIL, 2017).

A infecção do trato urinário (ITU) é uma das causas mais comuns de infecção na população em geral, mais prevalente no sexo feminino. Nas gestantes ocorre em até 15% das grávidas. A importância do diagnóstico e tratamento precoces da ITU deve-se ao potencial aumento do risco de trabalho de parto, aborto, prematuridade, baixo peso ao nascer, rotura prematura de membranas, sepse materna, anemia, pré-eclâmpsia e demais condições que elevam a morbimortalidade do binômio materno-fetal (FEBRASGO, 2021).

Uma a cada cinco mulheres receberão antibióticos durante a gravidez. Antibióticos representam quase 80% de todos os medicamentos prescritos durante este período, sendo as ITU, incluindo pielonefrite, infecções sexualmente transmissíveis (IST) e infecções do trato respiratório superior as causas mais prevalentes. A gravidez está associada a problemas especiais com relação à seleção e dosagem de antibióticos devido aos potenciais efeitos teratogênicos ou tóxicos no feto pela própria droga e aos grandes ajustes fisiológicos na mãe (BRANDON BOOKSTAVER et al., 2015; DE JONGE et al., 2014; HEIKKILÄ, 1993; SANTOS; ORAICHI; BÉRARD, 2010).

Embora o uso de qualquer medicamento durante a gravidez seja uma decisão de risco versus benefício, infecções não tratadas, como ITU ou IST, estão associadas a risco fetal significativo. A gravidez é geralmente critério de exclusão de Ensaios Clínicos Randomizados (ECR), pois estudos nessa população podem ser inviáveis ou potencialmente antiéticos. Portanto, essas pesquisas comumente não dispõem de informações de segurança e eficácia das intervenções em mulheres grávidas. Há ainda menos informações conhecidas sobre o uso de medicamentos em cada trimestre e risco associado. Estima-se que apenas 10% dos medicamentos comercializados desde 1980 tenham dados suficientes sobre o risco infantil na gravidez (BRANDON BOOKSTAVER et al., 2015).

A nitrofurantoína é um antimicrobiano de amplo espectro, eficaz, seguro, custo-efetivo e apresenta baixo nível de resistência aos microrganismos. A Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia – FEBRASGO, adota a nitrofurantoína como primeira escolha para tratamento empírico em cistite não complicada. Entretanto, seu uso possui ressalvas no tratamento de ITU em gestantes a partir da 34ª semana em algumas bulas, devido ao suposto risco aumentado de desenvolver anemia hemolítica e icterícia neonatal, o qual pode evoluir para forma grave da doença chamada Kernicterus (FEBRASGO, 2021).

A anemia hemolítica caracteriza-se pela destruição dos glóbulos vermelhos de tal forma que o indivíduo apresenta sintomas como dispnéia, palpitação, fadiga, dor de cabeça, palidez e icterícia. Pode ser causada por doenças autoimunes ou em reação a medicamentos e antibióticos. A icterícia ocorre devido ao acúmulo de bilirrubina circulante no sangue decorrente da destruição desses eritrócitos e apresenta como sintomas uma coloração amarelada da pele. Esta condição ocorre em até 85% dos nascidos vivos, geralmente sua sintomatologia é autolimitada e desaparece entre 3 a 5 dias (icterícia fisiológica). A icterícia patológica grave pode se prolongar e persistir por mais de 14 dias, nesta condição ocorre um acúmulo de grande parte de bilirrubina em uma parte do cérebro, que atravessa a barreira hematoencefálica. A essa condição dá-se o nome de Kernicterus (KAPLAN; BROMIKER; HAMMERMAN, 2011; NORDENG et al., 2013)

A associação entre o uso dos nitrofuranos e o desenvolvimento de anemia hemolítica não está muito bem estabelecida na literatura científica, especialmente nas últimas semanas de gestação (FEBRASGO, 2021). Como método para estabelecer o potencial teratogênico de medicamentos, a *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos estabeleceu um sistema de categorização de risco de gravidez em 1979. Esse mandato exigia que os agentes recém-comercializados incluíssem categorias de risco de gravidez de A,B, C, D, e X complementado por declarações gerais para interpretação de risco (BRANDON BOOKSTAVEN et al., 2015; US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1979).

Antibacteriano específico para o trato urinário, a Nitrofurantoína foi catalogada na Categoria B, que significa que os estudos de reprodução em animais não demonstraram risco para o feto e que não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. No entanto, como os estudos em humanos não

podem descartar a possibilidade de danos, medicações nesta categoria devem ser usadas durante a gravidez somente se claramente necessário (BRANDON BOOKSTAVEN et al., 2015; US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1979).

Animais expostos a doses 25 vezes maiores que a administração humana normal não apresentaram efeitos teratogênicos. O FDA classifica a droga como “potencialmente segura” e devido à exposição sistêmica limitada e seu perfil de efeitos adversos relativamente benigno combinado com eficácia comprovada, a Nitrofurantoína é comumente usada no manejo de ITU em mulheres grávidas (BRANDON BOOKSTAVEN et al., 2015; US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1979).

Pela escassez de estudos clínicos, a maioria das bulas trazem ressalvas ou mesmo contra-indicam o uso da Nitrofurantoína em gestantes a partir da 34ª semana, sob alegação de suposto risco aumentado de anemia hemolítica, icterícia neonatal e kernicterus. Porém, esta recomendação se embasa em estudos metodologicamente frágeis, com amostras pequenas, resultados contraditórios e inconclusivos (GAIT, 1990c; NORDENG et al., 2013; WHALLEY, 1985). Sendo assim, fica a critério da avaliação profissional a sua prescrição nesse período, expondo-os a incertezas e eventualmente a uma prescrição *off label* (“Nitrofurantoína: Bula original, extraída manualmente da Anvisa | CR”, [s.d.]; “Texto de Bula MACRODANTINA ® nitrofurantoína Cápsulas FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO”, [s.d.]).

A associação da Nitrofurantoína e anemia hemolítica tem sido reiterada em diversos estudos secundários (BRANDON BOOKSTAVEN et al., 2015; BRIGGS; FREEMAN, 2014; CHU; LOWDER, 2018; GLASER; SCHAEFFER, 2015). Entretanto, os autores fundamentam essa afirmação sempre nos mesmos estudos primários: um estudo de caso francês (BRUEL et al., 2000b) e um estudo transversal que avaliou registros de reações adversas de um fabricante americano (GAIT, 1990c).

Apesar do relato de caso (BRUEL et al., 2000b) utilizar o estudo transversal (GAIT, 1990c) para relacionar a ocorrência de icterícia neonatal ao tratamento com Nitrofurantoína, este último em nenhum momento faz essa afirmação e apresenta uma taxa de incidência de anemia hemolítica de 1 (um) a cada 100.000 (cem mil) tratamentos. Os autores ainda relacionam a ocorrência dos nove casos encontrados à provável icterícia fisiológica, devido evolução benigna dos casos, com recuperação completa em 87% dos pacientes e nenhuma ocorrência de kernicterus (GAIT, 1990c).

Os dados permanecem contraditórios e inconclusivos. Uma coorte com 979 gestantes observou 10,8% de icterícia neonatal no grupo intervenção e 8,1% no grupo controle. Os autores argumentam que este aumento é pouco significativo (NORDENG et al., 2013). Outra coorte, com 91 recém-nascidos, não relatou nenhuma ocorrência do desfecho (HAILEY et al., 1983) e um ECR com 5 mil gestantes também não encontrou tal ocorrência (WHALLEY, 1985).

Revisões sistemáticas sobre o tema também não elucidam a questão. Uma revisão Cochrane que objetivou avaliar as intervenções para prevenção de ITU recorrente em gestantes, incluiu a hiperbilirrubinemia como um dos desfechos a serem investigados (SCHNEEBERGER et al., 2015). Entretanto, o único ECR que atendeu aos critérios de inclusão da revisão não faz nenhuma menção a este desfecho (LENKE; VANDORSTEN; SCHIFRIN, 1983). Outra revisão, sobre os efeitos adversos do tratamento de bacteriúria, com quatro ECR que incluíam ao todo 664 gestantes, não observou o desfecho pretendido e focou suas análises em outros fatores clínicos mais relevantes como baixo peso ao nascer, prematuridade, mortalidade perinatal e outros (ENDERSON; WEBBER; BEAN, 2019).

Em 2019, o colegiado médico da atenção primária à saúde do município de Campo Grande-MS levantou tal problemática. Gestantes do terceiro trimestre que apresentavam infecção do trato urinário, por vezes, eram resistentes a todos os outros antibióticos, com exceção da nitrofurantoína. Nesse impasse, o prescritor munido da contraindicação em bula, deixava de prescrevê-lo e encaminhava a paciente para um infectologista, à revelia dos custos do sistema de saúde. Não eram raros encaminhamentos desnecessários para que essas gestantes pudessem ter acesso a antibióticos intravenosos na rede hospitalar.

Para que se fosse tomada uma decisão sobre a prática e realizada uma orientação clínica quanto ao risco real da prescrição de nitrofurantoína para gestantes de terceiro trimestre na atenção básica, a questão foi institucionalmente levada pelo colegiado ao Núcleo de Evidências da Prefeitura Municipal de Campo Grande (NEV PMCG) – ao qual o mestrando faz parte. O NEV é um serviço pertencente à estrutura organizacional da Secretaria Municipal de Saúde destinado a adquirir, avaliar e adaptar as evidências científicas para subsidiar a tomada de decisão e a formulação de políticas em saúde. O núcleo executa esta função principalmente por meio de elaboração de revisões rápidas, sínteses de evidências, protocolos, capacitações e outros produtos de tradução do conhecimento (BENTO et al, 2022).

Após o serviço elaborar uma revisão rápida com o levantamento da literatura científica supracitada, foi observada a necessidade da realização de uma nova revisão sistemática com metanálise para avaliar os efeitos da Nitrofurantoína no aumento do risco de anemia hemolítica, icterícia neonatal e kernicterus. A análise estatística combinada dos resultados das pesquisas relevantes se mostrou indispensável para uma estimativa de efeito mais acurada, bem como se impôs a importância de uma avaliação do nível de evidência e do grau de recomendação da prescrição da Nitrofurantoína no terceiro trimestre de gestação.

Esta é uma lacuna do conhecimento com alto impacto e relevância para a clínica, assistência ao pré-natal, puerpério e saúde da criança na atenção primária, uma vez que permitiria o manejo dessas gestantes nas unidades de saúde da família, diminuindo as incertezas para os profissionais prescritores (sejam médicos ou enfermeiros) e somente encaminhando as pacientes, quando necessário. Sendo assim, este trabalho tem como objetivo estimar o risco no uso de anemia hemolítica fetal, icterícia neonatal e kernicterus no uso da Nitrofurantoína para o tratamento de mulheres no terceiro trimestre gestacional com infecção do trato urinário na Atenção Primária à Saúde através da realização de uma revisão sistemática com metanálise.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Atenção primária em saúde e assistência ao pré-natal

A APS é a porta de entrada para todas as novas necessidades e problemas dos cidadãos ao longo do tempo, e presta atenção à todas as condições, exceto às muito incomuns ou raras, coordena ou integra os serviços fornecidos em outros pontos de atenção (STARFIELD, 2002).

Para Starfield (2002), um serviço de saúde pode ser considerado de APS se suas ações atenderem a quatro atributos essenciais, conforme exemplificado no quadro abaixo:

Quadro 1. Atributos essenciais da APS segundo Starfield

Atributo	Conceito
Acesso de primeiro contato	O acesso de primeiro contato corresponde ao uso do serviço de saúde a cada novo problema ou demanda de saúde. Pode ser compreendido como o engajamento ou a confiança dos usuários nas unidades, baseada na crença de que nelas, suas demandas serão atendidas
Longitudinalidade	Estabelecimento de vínculo e confiança entre paciente e profissional de saúde no decorrer do tempo
Integralidade	A integralidade é um atributo que se aproxima à ideia de eficiência do serviço de saúde. Abrange elementos como conhecer as demandas da população assistida pela unidade, elaboração de um cardápio de serviços inclusivo e de amplo conhecimento da população
Coordenação do cuidado	A coordenação do cuidado deve ser compreendida como um atributo de fato ligado à continuidade da assistência. Inclui necessariamente o elemento processual de reconhecimento de problemas detectados pelo atendimento realizado pelos mesmos profissionais ou pela integração de dados por meio de prontuários

Fonte: Starfield (2002)

Outras três dimensões derivadas que devem ser consideradas são: centralidade na família, orientação à comunidade e competência cultural (STARFIELD, 2002).

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) pode ser entendido como uma política de estado criada em 1988, na chamada "Constituição Cidadã", onde

considera a saúde como um "Direito de todos e um dever do Estado". O SUS consagra os princípios da Universalidade, Equidade e Integralidade da atenção à saúde da população brasileira (CONSTITUIÇÃO FEDERAL, 1988).

A universalidade determina que todos os cidadãos brasileiros, sem qualquer tipo de discriminação, têm direito ao acesso às ações e serviços de saúde. Antes do SUS, apenas pessoas com vínculo formal de trabalho ou vinculadas a previdência social tinham direito ao atendimento. A equidade diz respeito à necessidade de se "tratar desigualmente os desiguais" de modo a se alcançar a igualdade de oportunidades de sobrevivência, de desenvolvimento pessoal e social entre os membros de uma dada sociedade. A integralidade diz respeito ao leque de ações possíveis para a promoção, prevenção e assistência a doentes, implica a sistematização do conjunto de práticas desenvolvidas para o enfrentamento dos problemas (TEIXEIRA, 2011).

O futuro do SUS e a sua capacidade de responder às necessidades da população, depende de políticas que atuem sobre todos os níveis de atenção à saúde. No entanto, estudos recentes realizados em países desenvolvidos que avaliam a provisão de serviços de saúde tem demonstrado vantagens quando os sistemas nacionais são orientados pela atenção primária (MACINKO; MENDONÇA, 2018).

Em 2006, foi elaborada e aprovada a Política Nacional de Atenção Básica (PNAB) que explicita a Estratégia Saúde da Família (ESF) como modelo preferencial de reorganização da atenção primária no SUS. Em 2011 foi elaborada uma segunda edição com algumas alterações em nós críticos como a exigência de 40 horas para os profissionais médicos e em 2017 a sua terceira atualização. Na PNAB, os termos "Atenção Básica" (AB) e "Atenção Primária à Saúde" (APS) são considerados sinônimos. A APS se caracteriza por "um conjunto de ações em saúde no âmbito individual e coletivo que envolve promoção, prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação, redução de danos, cuidados paliativos e vigilância em saúde" (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Fortalecem os princípios da APS em um Sistema Único de Saúde: acessibilidade, coordenação, vínculo, continuidade, integração, responsabilidade, humanização, equidade e participação social. Em 2011, com a proposta de Redes de Atenção à Saúde nas regiões brasileiras, a APS foi definida como porta de entrada

preferencial do SUS. Nesse contexto, a ESF desenvolveu-se de forma gradativa e impulsionou os avanços da APS no Brasil. Atualmente a magnitude dessa política é reconhecida globalmente como exemplo de sucesso (MACINKO; MENDONÇA, 2018).

Um dos objetivos estabelecidos pela ESF é a atenção ao pré-natal de baixo risco como uma de suas principais ações programáticas realizadas no SUS (CUNHA, 2019). Uma atenção pré-natal de qualidade é capaz de diminuir a morbimortalidade materno infantil uma vez detectado o risco gestacional pelo profissional competente, onde serão garantidos os encaminhamentos adequados em cada momento da gravidez (TOMASI *et al.*, 2017)

O acompanhamento pré-natal engloba várias ações, entre elas estão: educação em saúde, identificação de riscos e agravos, prevenção, e tratamento de complicações, necessitando assim organização e planejamento para garantir acesso e coordenação do cuidado com efetiva integralidade da assistência com vistas à proteção da mãe e da criança (CUNHA, 2019).

Dentre os membros da equipe multiprofissional da atenção básica, o enfermeiro destaca-se como gestor do cuidado na assistência pré-natal de baixo risco e, junto ao médico da equipe, realiza as consultas pré-natais da gestante. Com atribuição e autonomia para detectar a gravidez, cadastrar a gestante, realizar a primeira consulta, acompanhar o desenvolvimento gestacional, solicitar e coletar exames, identificar e encaminhar gestantes de alto risco, ordenar o calendário vacinal e prescrever medicamentos padronizados em protocolos de rotina e abordagem sindrômica, o enfermeiro é consistentemente o primeiro e principal profissional a manejar o cuidado das gestantes na ESF, seja na própria unidade ou seja na articulação com outros pontos da Rede Cegonha (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012; TOSO *et al.*, 2024).

A Rede Cegonha é uma estratégia que consiste numa rede de cuidados que garante à mulher o direito à atenção durante a gravidez, parto e puerpério, bem como garantia à saúde e ao nascimento seguro, assim como o acompanhamento do crescimento e desenvolvimento da criança. Esta rede organiza-se a partir de quatro componentes: 1) Pré-Natal; 2) Parto e Nascimento; 3) Puerpério e Atenção Integral à Saúde da Criança; e 4) Sistema logístico: transporte sanitário e regulação (MARQUES, 2015).

O número adequado de consultas para acompanhamento pré-natal é igual

ou superior a seis. As consultas devem ser mensais até a 28ª semana de gestação e quinzenais entre a 28ª e 36ª semanas e semanais até o parto (BRASIL, 2012a).

Nas ações estratégicas que se referem ao parto e nascimento estão relacionadas a presença de acompanhante, visita hospitalar da equipe de saúde (reconhecimento do local onde será feito o parto pela gestante), centro de parto normal e agendamento da consulta puerperal (MARQUES, 2015).

No que se refere à atenção ao puerpério e atenção integral à saúde da criança preconiza-se a realização da “Primeira Semana de Saúde Integral” onde são realizadas atividades na atenção à saúde das puérperas e dos recém-nascidos. A maternidade comunica a equipe de atenção básica com o objetivo da primeira visita domiciliar a ser realizada pela equipe responsável, esses cuidados são de extrema importância para saúde materna e neonatal (MINISTERIO DA SAUDE, 2012).

Em relação a atenção a saúde da criança, até os primeiros dois anos de vida, realiza-se ações como busca ativa de crianças vulneráveis, visita domiciliar na primeira semana após parto, orientações quanto ao aleitamento materno e alimentação complementar, acompanhamento do crescimento e desenvolvimento w ainda o acompanhamento de cartão vacinal (MARQUES, 2015).

O apoio logístico visa garantir atendimento de qualidade em tempo hábil. A gestante pode ser atendida na própria unidade ou referenciada para outra, quando necessário, por meio de uma central de vagas. O transporte será feito pelo Serviço de Atendimento Móvel de Urgência – SAMU (MARQUES, 2015).

2.2 Infecção do trato urinário

A infecção do trato urinário (ITU) é definida pela presença de bactéria na urina, com limite mínimo de 100.000 ufc/ml (cem mil unidades formadoras decolônia por mililitro de urina). Outros autores a definem como invasão e propagação de bactérias, desde a uretra até os rins, que levam a lesões teciduais (HADDAD; AMORIM; FERNANDES, 2019).

É uma das causas mais comuns de infecção na população em geral, sendo mais prevalente no sexo feminino. O aumento da incidência de ITU em mulheres adultas ocorre devido a atividade sexual, gestação e menopausa. A maior susceptibilidade do sexo feminino se deve, principalmente, às particularidades anatômicas, caracterizadas pelo curto comprimento da uretra e pela maior

proximidade do ânus com o vestíbulo vaginal e uretra (HADDAD; AMORIM; FERNANDES, 2019).

Os sinais e sintomas mais conhecidos são disúria, polaciúria, alteração na coloração e no aspecto da urina, com surgimento de urina turva acompanhada de alterações no sedimento urinário, hematúria e piúria (HACHUL et al., 2015).

No período gestacional a infecção do trato urinário é o terceiro agravo clínico mais comum, ocorrendo em cerca de 10 a 12% das grávidas, sendo a maior parte no primeiro trimestre da gestação. A ITU está associada a complicações maternas como celulite e abscesso perinefrético, obstrução urinária, trabalho de parto prematuro, corioamniorrexe prematura, corioamnionite, endometrite, anemia, pré-eclâmpsia, choque séptico, falência múltipla de órgãos e óbito. Também podem ser observadas complicações perinatais, como prematuridade, infecção, leucomalácia periventricular, falênciamúltipla de órgãos e óbitos (STELLA, A. E.; OLIVEIRA, 2020).

A ITU pode ser classificada em cistite quando a aderência da bactéria à bexiga leva ao quadro de infecção do trato urinário baixo, e pielonefrite quando a infecção ocorre em trato urinário alto. Estes quadros refletem alterações estruturais decorrentes de um processo inflamatório agudo que acomete rins e estruturas adjacentes (HEILBERG I.P; SCHOR N., 2003). Geralmente as cistites são infecções não complicadas enquanto as pielonefrites são mais frequentemente complicadas (HACHUL et al., 2015).

O tratamento de ITU é fundamental na diminuição dos riscos de complicações para mãe e filho. Tal tratamento irá depender do diagnóstico, escolha correta da antibioticoterapia e acompanhamento de novas recidivas. Em geral, o tratamento de gestantes com sintomatologia para ITU acontece antes mesmo do resultado do exame de cultura de urina. A escolha inicial do antibiótico leva em consideração a ocorrência dos germes mais frequentes para ITU, e pode ser alterada após a chegada do exame (SILVA, 2019).

O perfil microbiológico das infecções urinárias na gravidez é bem conhecido. A *Escherichia coli* é o uropatógeno mais comum, responsável por mais de três quartos dos casos. Por isso, a terapêutica inicial necessariamente deve levar em consideração o padrão de sensibilidade desse microrganismo aos antimicrobianos propostos (NETO; SOUZA, 2021)

Um grande desafio para a escolha empírica de antibióticos é a crescente resistência bacteriana. Estudos demonstraram menor grau de resistência de *E.coli*

a fosfomicina e nitrofurantoína, 1,5% a 3% e 1% a 5,7%, respectivamente (BETSCHART et al., 2020; DE ROSSI et al., 2020; FEBRASGO, 2021).

A maioria dos fármacos empregados no tratamento das ITU são eficazes, pois são eliminados pelo rim, sem metabolização prévia significativa. A elevação da depuração renal é outro elemento favorável. Os fármacos mais utilizados são: cefalosporinas, ampicilinas e nitrofurantoínas. As cefalosporinas são seguras e bem toleradas no decorrer da gravidez. A cefalexina é a cefalosporina mais frequentemente usada na gestação. Entretanto, as cefalosporinas e as penicilinas estão relacionadas a alergia e algumas vezes a reações anafiláticas (SILVA, 2019).

2.3 Antibioticoterapia e nitrofurantoína

A história do primeiro antibiótico teve início com Alexander Flemming, no ano de 1928, quando se dedicou a estudar a bactéria *Staphylococcus aureus* e descobriu o efeito bactericida de um fungo chamado *Penicillium* que agia de forma a destruir esses microrganismos. Desde então, passou-se a utilizar o primeiro antibiótico, a Penicilina (SANTOS et al., 2018).

A antibioticoterapia refere-se ao tratamento de pacientes com sintomas clínicos de infecção bacteriana, com finalidade de cura clínica da doença ou de combate ao agente infeccioso e pode ser indicada como: a) Terapia inicial - quando o agente não foi identificado e existe risco na espera. Geralmente são utilizados antibióticos de largo espectro, ou seja, antibióticos que atingem grande número de microrganismos nas doses terapêuticas ou associações; b) Terapia racional – quando o agente agressor foi identificado e opta-se por utilizar antibiótico de pequeno espectro, efetivo contra tal agente; e c) Terapia profilática – no caso de potencial contato íntimo com bactérias, por exemplo, em cirurgias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001; SANTOS et al., 2018).

Os antimicrobianos são medicamentos capazes de destruir ou suprimir os microrganismos na sua multiplicação ou crescimento. A rigor, são denominados antibióticos quando são produzidos por outros microrganismos e, quimioterápicos quando são produzidos em laboratórios. Os antimicrobianos possuem classificações de acordo com seu espectro de ação, o tipo de atividade antimicrobiana, mecanismo de ação ou grupo químico ao qual pertence. A forma de classificação mais comum é em relação a atividade antimicrobiana sendo bactericida, quando causa a morte de

bactérias e bacteriostática, quando inibe o crescimento das bactérias no meio (SANTOS et al., 2018).

As bactérias podem ser divididas em Gram positivas e Gram negativas, essas características aparecem de acordo com as diferenças de estrutura físico-química das paredes celulares. As Gram positivas possuem espessa camada de peptidoglicano em sua parede celular e em análise laboratorial conservam mais a cor do corante inicial (roxa), quando coradas por derivados próximos da rosalina e depois tratados por iodo; as bactérias Gram negativas possuem uma parede fina de peptidoglicano, com a coloração vermelha mediante o mesmo processo (NOGUEIRA, JOSÉ MARIA DA ROCHA; MIGUEL, 2020).

Os antibióticos podem ser classificados em naturais ou derivados semi-sintéticos e sintéticos, conforme quadro abaixo (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010):

Quadro 2. Classificação de antibióticos naturais ou derivados semi-sintéticos e sintéticos

Naturais e semi-sintéticos	Sintéticos
B-lactâmicos	Sulfonamida e trimetropim
Teraciclina	Quinolona e fluoroquinolonas
Aminoglicosídeos	Nitrofuranos
Macrolídeos	Oxazolidinonas
Peptídicos cíclicos	
Streptomicina	

Fonte: Guimarães; Momeso; Pupo, 2010

A resistência antimicrobiana é um fenômeno ecológico de resposta dos microrganismos frente ao amplo uso de antibióticos e sua presença no meio ambiente. As bactérias sofrem mutação e multiplicam-se, podendo haver troca de material genético entre espécies diferentes ou semelhantes, repassando as características de resistência adquiridas e aumentando o número de indivíduos e colônias resistentes. Bactérias são consideradas microrganismos de alta capacidade de adaptação a diversos fatores, especialmente a exposição a agentes químicos potentes (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

A Nitrofurantoína faz parte do grupo de antimicrobianos sintéticos denominados nitrofuranos, eficazes contra infecções causadas tanto por Gram

positivas quanto Gram negativas. É indicada no tratamento de infecções do trato urinário (ITU), crônicas ou agudizadas, tais como cistites, pielites, pielocistites e pielonefrites, com eliminação rápida pela urina após dosagem oral e parenteral (CUNHA, 1988).

O mecanismo de ação da Nitrofurantoína não foi completamente elucidado, mas parece interferir com o metabolismo dos carboidratos no ciclo de Krebs e talvez interfira em outras funções bacterianas. Entretanto, estudos mais recentes afirmam que as nitrorredutases intracelulares produzem a forma ativa do fármaco por meio da redução do grupo nitro; os metabólitos intermediários resultantes são altamente ativos, ligam-se aos ribossomos bacterianos e inibem várias enzimas bacterianas envolvidas na síntese de DNA, RNA e outras enzimas metabólicas (HUTTNER et al., 2015).

A Nitrofurantoína pode ser comumente encontrada nas farmácias pelos nomes de Hantina (Apsen), Macroantina (Mantecorp), Urofen (Teuto), Urogen (Prodotti) e outros; em apresentações diversas como suspensão oral, cápsulas ou drágeas de 50mg a 100mg; e com custo acessível que varia em média de R\$6,38 a R\$80,13 segundo a lista de preço de medicamentos da ANVISA, atualizada em 30/06/2022 (ANVISA, 2021).

Esta droga é amplamente utilizada desde 1952, entretanto, sua popularidade diminuiu na década de setenta com o advento do uso de sulfametoxazol/trimetoprim e dos Beta Lactâmicos. Contudo, a elevada resistência a estes fármacos, aliada a ausência de antibióticos novos, fizeram com que as diretrizes fossem revisitadas e a nitrofurantoína fosse reposicionada como terapia de primeira linha para ITU no final dos anos 2000. Desde então, seu consumo aumentou exponencialmente (HUTTNER et al., 2015).

Quando comparada a outros tratamentos de infecção do trato urinário como amoxicilina com clavulanato, cefuroxima, ciprofloxacina e norfloxacina ela apresenta um custo menor e maior eficácia. A relação custo benefício de iniciar o tratamento com nitrofurantoína foi três vezes maior quando comparado ao Norfloxacino, seis vezes maior quando comparado a ciprofloxacina e dez vezes maior quando comparado a cefuroxima (ALANAZI, 2021).

A Nitrofurantoína é utilizada em infecções do trato urinário não complicadas e com pequeno nível de resistência aos microrganismos. Entretanto, há algumas

incertezas quanto a segurança da Nitrofurantoína na gravidez e lactação. A relação da droga com a ocorrência de anemia hemolítica, ainda não foi bem estabelecida, razão pela qual a bula indica avaliação criteriosa dos riscos e benefícios desta prescrição, especialmente nas últimas semanas de gestação (MANTECORP INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA, [s.d.]; SILVA, 2019).

2.4 Anemia hemolítica, icterícia neonatal e kernicterus

A hemólise é a destruição prematura das hemácias (glóbulos vermelhos do sangue, também chamados de eritrócitos). As hemácias são responsáveis por trocar o dióxido de carbono por oxigênio na circulação pulmonar e trocar oxigênio por dióxido de carbono nos tecidos periféricos. A anemia hemolítica caracteriza-se pela destruição dos glóbulos vermelhos de tal forma que o indivíduo apresenta sintomas. Pode ser causada por doenças autoimunes ou em reação a medicamentos e antibióticos. Se a medula puder compensar, a condição passa a ser chamada anemia hemolítica compensada. A quebra de eritrócitos libera o ferro contido nas hemoglobinas, o qual é degradado em bilirrubina (HAMZA, 2018; KAPLAN; BROMIKER; HAMMERMAN, 2011; MALONO et al., 2004; NICE, 2010; SLUSHER et al., 2017).

A icterícia neonatal trata-se de uma coloração amarelada da pele e esclera resultante de um acúmulo de bilirrubina circulante no sangue, condição essa também conhecida por hiperbilirrubinemia (GUIDELINE, 2010; HAMZA, 2018). É um dos agravos que requerem atenção médica mais comuns em neonatos, ocorre em até 85% de todos os nascidos vivos. Sua sintomatologia geralmente é autolimitada, e desaparece entre 3 a 5 dias, sem demais sequelas à saúde (NICE, 2010; SLUSHER et al., 2017).

Na maioria dos bebês com icterícia não há doença subjacente e essa icterícia precoce, denominada fisiológica, é geralmente inofensiva. Entretanto, existem causas patológicas de icterícias que devem ser investigadas (GUIDELINE, 2010).

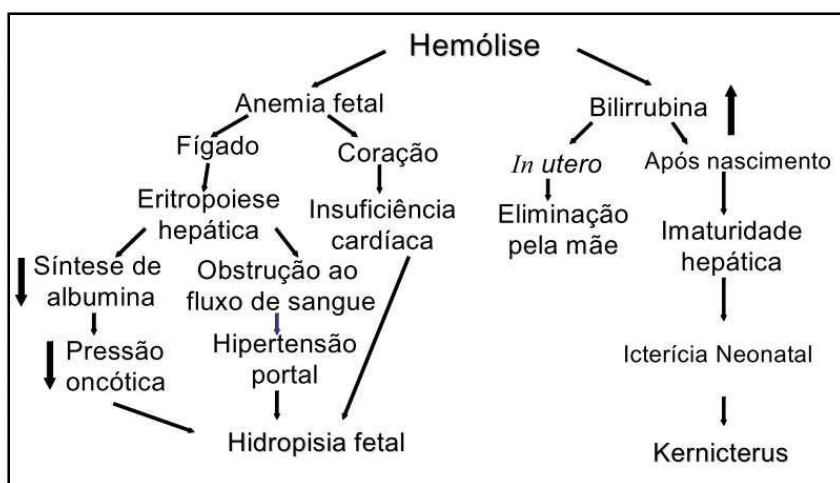
A icterícia patológica é descrita como níveis de bilirrubina sérica acima do normal (além de 12mg/dl) nas primeiras 24 horas de vida. As causas podem estar ligadas a incompatibilidade sanguínea, hemólise e sepse. Além disso, hematomas, distúrbios metabólicos e deficiência na enzima glicose-6-fosfato- desidrogenase (G6PD) podem causar icterícia grave (HAMZA, 2018; SLUSHER et al., 2017).

A icterícia neonatal grave pode ser prolongada e persistir para além dos primeiros 14 dias; dados epidemiológicos sugerem que portadores desta forma da doença tem um aumento de risco significativo de morbimortalidade (GUIDELINE, 2010; SLUSHER et al., 2017). A encefalopatia bilirrubínica aguda pode ocorrer em bebês onde a bilirrubina não conjugada em excesso penetra a barreira hematoencefálica, tal condição é potencialmente tóxica para o tecido neural (cérebro e medula espinhal). A apresentação de sintomas agudos como letargia, irritabilidade, tônus muscular e postura anormais, apneia e convulsões caracterizam a fase aguda da doença (HAMZA, 2018; KAPLAN; BROMIKER; HAMMERMAN, 2011).

A bilirrubina é depositada particularmente em uma parte do cérebro conhecida como *globus pallidus*. No exame patológico do cérebro isso produz coloração amarela, esta coloração é referida como kernicterus. O termo kernicterus também é usado para denotar características de encefalopatia bilirrubínica aguda ou crônica (GUIDELINE, 2010; HAMZA, 2018). A etiopatogenia da doença hemolítica perinatal pode ser melhor exemplificada na figura 1.

O kernicterus ocorre principalmente em crianças afro-americanas e asiáticas. A incidência não é exatamente conhecida nos Estados Unidos da América. Recém-nascidos prematuros correm maior risco de desenvolvimento de kernicterus do que bebês a termo. O risco de kernicterus crônico é de aproximadamente um a cada sete lactentes com bilirrubina sérica total superiora 30mg/dl. A fisiopatologia depende da condição que causou o acúmulo de bilirrubina não conjugada, de distúrbios hemolíticos e diminuição da capacidade de conjugar bilirrubina em recém-nascidos (BHUTANI; JOHNSON, 2009).

Figura 1 Etiopatogenia da Doença Hemolítica Perinatal



Fonte: Malono et al., 2004

A principal abordagem no manejo do kernicterus é prevenir a neurotoxicidade pela redução dos níveis de bilirrubina. Pode-se utilizar de terapia transfusional quando há sinais e sintomas de encefalopatia bilirrubínica aguda e quando os níveis séricos de bilirrubina estão acima de 25mg/dl. Um concentrado de eritrócitos compatíveis deve ser utilizado (SUBCOMMITTEE ON HYPERBILIRUBINEMIA, 2004).

A fototerapia é a utilização de luz para converter moléculas insolúveis de bilirrubina no corpo em isômeros hidrossolúveis para serem excretados pelo organismo. Os olhos devem ser protegidos, pois a luz pode danificar a retina. A fototerapia deve ser iniciada quando o nível sérico de bilirrubina estiver entre 15 a 20mg/dl (BARBOSA, 2001). Imunoglobulinas intravenosas serão utilizadas em condições autoimunes ou na presença de incompatibilidade Rh, ABO, ou outras causas de icterícia neonatal significativa (MIQDAD et al., 2004).

2.5 Revisão sistemática

A revisão sistemática (RS) é um estudo secundário que se propõe a responder uma pergunta de pesquisa de maneira objetiva e transparente. Utiliza-se de metodologia crítica, explícita e passível de reprodução. Tem como principal fonte de dados os estudos primários semelhantes e de boa qualidade, sendo considerada o melhor nível de evidência para informar a tomada de decisão (ATALLAH; CASTRO, 1998).

As revisões sistemáticas tem como uma de suas utilidades integrar as informações de um conjunto de estudos realizados separadamente (tempo, espaço) sobre determinada intervenção, bem como identificar temas que necessitam de evidência, auxiliando na orientação para investigações futuras (BRASIL, 2012b). Permitem também estabelecer se os achados são consistentes e se podem ser generalizados entre populações, ambientes e variações de análises ou se as descobertas variam substancialmente impossibilitando a integração das informações (MULROW C., 1994).

É fundamental que as imensas quantidades de informações, produzidas por inúmeros artigos primários publicados anualmente, sejam reunidas sem perdas significativas para a geração de conhecimento. Devido a esses fatores as revisões sistemáticas e metanálises estão cada vez mais utilizadas, não somente para alinhamento de protocolos clínicos como também para formulação de políticas

públicas. A utilização de metodologia crítica sistematizada afasta os achados redundantes, falsos e insignificantes (MULROW C, 1994).

Uma revisão sistemática deve (LOPES; FRACOLLI, 2008): a) ser focada na questão de pesquisa; b) incluir estudos criteriosamente avaliados; c) conter método padronizado de sistematização; d) ser reprodutível, garantir transparência; e) utilizar fontes de busca abrangentes; e f) relatar todo processo de maneira transparente (procedimentos adotados, método e resultados obtidos).

São mais frequentes as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR) e é consenso que os ECR são os mais adequados para aferir efeitos de uma intervenção. Há um crescente de revisões sistemáticas que utilizam como base investigações observacionais, como as de coorte, de caso controle, transversal, série e relato de casos. Elas serão especialmente úteis para aferição mais acurada de efeitos como prognóstico clínico, prevalência, fatores de risco ou de proteção, entre outros (GALVÃO; PEREIRA, 2014).

É importante ressaltar que existem outros tipos de revisão, como a revisão narrativa, revisão rápida, revisão de escopo que possuem características, métodos, desfechos diferentes das revisões sistemáticas (LOPES; FRACOLLI, 2008; MATOS, 2015; PAGE et al., 2016; ROTHER, 2007; SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007; THE JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2014).

O ponto de partida para a elaboração de uma revisão sistemática é uma pergunta de pesquisa objetiva. A partir de então define-se uma estratégia de busca de estudos primários em bases de dados científicos, com o estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão dos artigos e, uma análise criteriosa da qualidade metodológica da literatura selecionada. Esse conjunto de informações pode ser reunida em uma síntese descritiva, estatística ou ambas para uma estimativa de efeito final. Essas etapas são melhor apresentadas nos capítulos que seguem (HIGGINS; GREEN, 2011; MOHER et al., 2009; SOUSA; RIBEIRO, 2009).

2.5.1 Elaboração da Pergunta de Pesquisa

A elaboração da pergunta de pesquisa é um passo fundamental para a investigação científica. Quanto melhor elaborada a questão de pesquisa, melhor será desenvolvido o trabalho. A pergunta nasce, geralmente, de uma dúvida na hora da realização prática das atividades profissionais ou conhecimento teórico de

determinado assunto (ANJOS; PORTILHO, 2021).

A pergunta norteadora deve ser clara e possibilitar: delimitação correta das informações necessárias para a resolução da questão clínica de pesquisa, foco no escopo da pesquisa, maximização da busca de evidências e exclusão de assuntos desnecessários (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007).

Os profissionais ao realizarem a pergunta geralmente o fazem de maneira não estruturada, por vezes confusa ou complexa, podendo não se fazer claro na mente do pesquisador. Os acrônimos podem auxiliar na estruturação da pergunta de pesquisa e direcionar melhor às informações relevantes. São exemplos de acrônimos utilizados na organização de um questão de pesquisa: PICOS, PECOS, PIRD, PF, SPIDER, PCC, entre outros (ANJOS; PORTILHO, 2021; COOKE; SMITH; BOOTH, 2012).

O anagrama PICO ou PICOS é utilizado para ensaios clínicos que avaliam intervenções. As letras do anagrama se referem a "P" de população, "I" de intervenção, "C" de comparação e "O" do inglês *outcome*, desfecho. O tipo de estudo "S" de "*study*" em inglês pode ser adicionado (GALVÃO; PEREIRA, 2014).

O anagrama PIRD é utilizado em estudos diagnósticos e aborda "P" de população, "I" teste a ser avaliado, "R" de teste de referência ou teste padrão ouro, "D" de diagnóstico de interesse. O acrônimo PECOS é utilizado para estudos observacionais e aborda "P" de população, "E" exposição, "C" de comparação e "O" do inglês *outcome*, desfecho (ANJOS; PORTILHO, 2021).

A estratégia PICO se espalhou rapidamente desde sua criação e hoje é a ferramenta mais utilizada para prática baseada em evidências e revisões sistemáticas. Ela permite que os pesquisadores definam sua pergunta quantitativa estabelecendo o melhor caminho para uma pesquisa sistematizada. No entanto, a ferramenta não se adequa para síntese de evidências qualitativas (COOKE; SMITH; BOOTH, 2012).

Para as pesquisas qualitativas são geralmente utilizadas a ferramenta SPIDER (uma alteração a partir do acrônimo PICO em que "S" do inglês *Sample* significa amostra, "P" do inglês "*Phenomenon of Interest*" (fenômeno de interesse), "D" do inglês *design*, que refere-se ao desenho de estudo, o "E" de *evaluation* (avaliação) e "R" de *research type*, ou seja, tipo de pesquisa (COOKE; SMITH; BOOTH, 2012).

2.5.2 Elaboração e publicação do Protocolo de pesquisa

O protocolo é um componente do processo de elaboração da revisão sistemática. Pelo seu registro prospectivo (anterior a inclusão dos estudos) ajuda a garantir a consistência, transparência e a integridade do estudo. Outras vantagens de se publicar um protocolo de revisão sistemática são: possibilidade de visualização do mesmo por outros pesquisadores, eliminar duplicidade de trabalho, manter a acessibilidade do mesmo à comunidade científica, permitir críticas e adequações necessárias e ainda garantir um aumento da qualidade metodológica da revisão sistemática (SHEA et al., 2017)

A publicação do protocolo pode ocorrer de várias maneiras. A mais utilizada é a publicação na base de dados PROSPERO (*Prospective Register of Systematic Reviews*), algumas instituições publicam os protocolos em suas próprias bases de dados como ocorre na *Cochrane Library*, ou ainda como um artigo original numa revista científica (PACHECO et al., 2018). Após a elaboração da pergunta de pesquisa, o protocolo deve especificar a questão a ser investigada, os objetivos do estudo, a metodologia de pesquisa, a estratégia de busca, os tipos de estudo a serem incluídos, a extração de dados, a avaliação da qualidade metodológica, a análise estatística (metanálise), e apontar a maneira como serão sintetizados e apresentados os achados (MOHER et al., 2015; PACHECO et al., 2018). O *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA-P) consiste em um checklist de 17 itens que tem o intuito de facilitar a elaboração de um protocolo mais robusto de revisões sistemáticas (MOHER et al., 2015).

2.5.3 Estratégia de busca em bases de dados científicos

Uma boa revisão sistemática deve certificar-se de que todos os artigos importantes para responder à questão de pesquisa sejam encontrados e incluídos. Portanto, quanto mais eficiente a sondagem, maior a possibilidade de se encontrarem artigos relevantes. Ou seja, a estratégia de busca deve ser mais sensível quanto possível. Neste contexto, é importante também que a busca ocorra na maior quantidade de bases de dados possíveis, sendo no mínimo três e incluir literatura cinzenta (SHEA et al., 2017). Uma busca abrangente da pesquisa científica acerca de um tema ainda deve minimizar o viés de publicação (BERWANGER et al.,

2007). Entende-se que o viés de publicação ocorre quando há uma tendência de os resultados publicados estarem sistematicamente diferentes da realidade. Pode ocorrer a não publicação de resultados devido a interesses do financiador do estudo, onde estes publicam somente os resultados favoráveis aos seus interesses.

A busca desse material tem início com a definição de termos ou palavras-chave. Devem ser utilizados termos pertinentes ao assunto buscado. Cada base de dados dispõe de um vocabulário controlado, ou *thesaurus*, para classificar os artigos nela indexados (GALVÃO; PEREIRA, 2014). Sempre que possível, deve-se utilizar o vocabulário controlado, que é o descritor de assunto. O descritor de assunto é um termo específico em cada base e representa o principal assunto da pesquisa na qual o artigo foi classificado (indexado), para as principais bases de dados citamos os respectivos vocabulários utilizados (BRASIL, 2012b). Por exemplo, o buscador PubMed, utiliza o MeSH (*Medical Subject Headings*), como indexador; o buscador EMBASE, utiliza o Emtree; e a base LILACS, utiliza o DeCS - Descritores em ciências da saúde (BIREME; OPAS; OMS, [s.d.]).

Muitos autores sugerem para os brasileiros, que tem o inglês como segunda língua, começar a pesquisa dos termos pelo DeCS, pois ele foi desenvolvido a partir do MeSH com o objetivo de uso de terminologia comum em múltiplos idiomas (BIREME; OPAS; OMS, [s.d.])

Os termos selecionados podem ser combinados utilizando operadores booleanos para auxiliar na composição da estratégia de busca. Os mais utilizados são "AND", "OR" e "NOT". Emprega-se "AND" na intersecção de dois termos, "OR" em sinônimos de um componente de busca, o operador "NOT" é responsável pela exclusão de algum termo (BRASIL, 2021a; GALVÃO; PEREIRA, 2014).

2.5.4 Seleção dos artigos

As estratégias de buscas realizadas nas bases de dados trazem uma série de artigos científicos relacionados ao tema de interesse. Entretanto, nem todos esses artigos responderão à questão de pesquisa, sendo necessário selecioná-los. A primeira etapa da seleção dos estudos se dá por meio da triagem dos artigos na leitura de seu título e resumo, em seguida, os artigos selecionados passam por outra etapa de confirmação de leitura de texto completo. Esta seleção se dá por critérios de inclusão e exclusão previamente definidos e publicados no protocolo de pesquisa

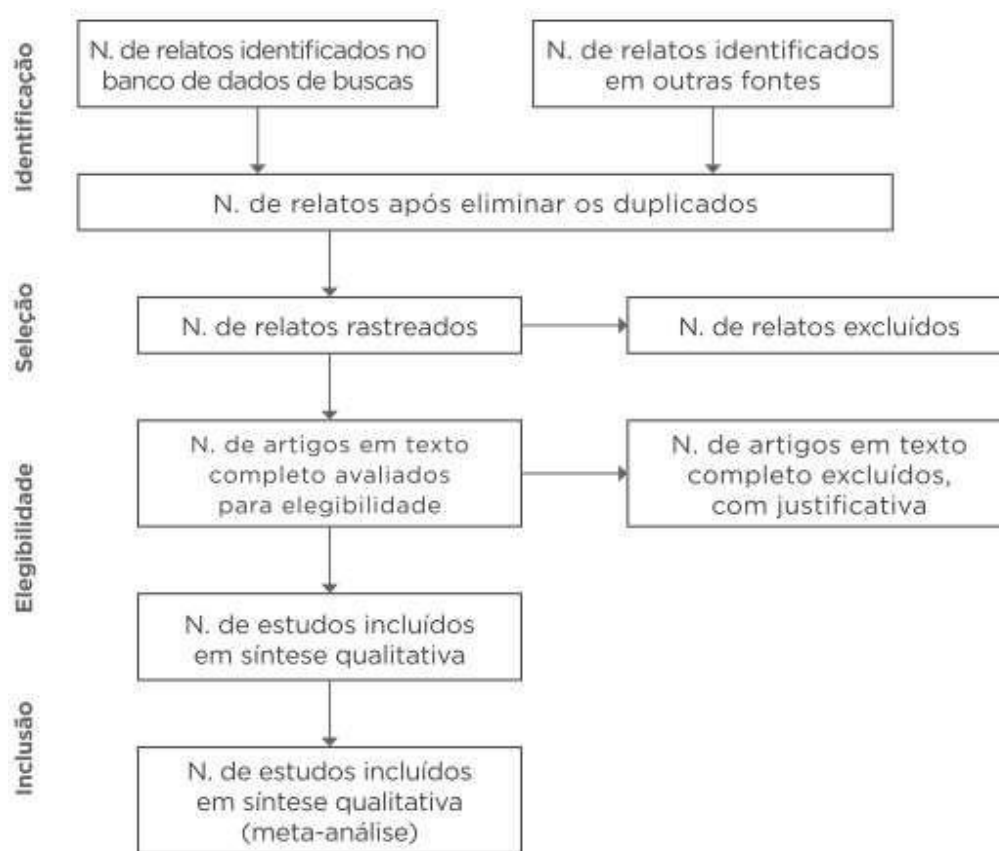
(DELGADO-RODRÍGUEZ; SILLERO-ARENAS, 2018; PEREIRA; GALVÃO, 2014c; SOUSA; RIBEIRO, 2009).

A escolha dos critérios de inclusão e exclusão deve ser rigorosa, pois é o que define a seleção dos estudos. Devem fazer parte dos critérios de inclusão e exclusão: a população estudada, as intervenções propostas e comparadores analisados, desfechos, idiomas de publicação, delineamento de pesquisa, entre outros (PEREIRA; GALVÃO, 2014c).

Tanto a avaliação dos títulos e dos resumos, quanto dos textos completos deve ser conduzida por pelo menos dois pesquisadores, de forma independente e cegada, deve obedecer aos critérios de inclusão definidos no protocolo de pesquisa prévio. Este pareamento diminui os riscos de viés de seleção. As discordâncias deverão ser resolvidas por consenso entre os pares ou por um terceiro pesquisador (DELGADO-RODRÍGUEZ; SILLERO-ARENAS, 2018; MCGOWAN et al., 2016; PEREIRA; GALVÃO, 2014c; SHEA et al., 2017; SOUSA; RIBEIRO, 2009).

Um gerenciador de referências pode auxiliar na organização dos artigos incluídos e excluídos, pois facilitam e agilizam o processo de triagem, além de identificar artigos duplicados e incompletos. Alguns exemplos de gerenciadores gratuitos são Zotero, Mendeley e Rayyan, já entre os de acesso pago, o Covidence é o mais utilizado (BRASIL, 2012; MINISTERIO DA SAUDE, 2021).

O processo de seleção dos artigos deve ser apresentado de maneira narrativa ou gráfica. Em geral, as revisões sistemáticas apresentam os resultados desta fase através de um fluxograma popularmente denominado "*Flowchart*", conforme exemplificado na figura 2. Os artigos excluídos devem ser quantificados e os motivos da exclusão registrados afim de garantir a transparência do método e sua reprodutibilidade (BRASIL, 2021; PEREIRA; GALVÃO, 2014c).

Figura 2 Fluxograma de seleção dos artigos em uma Revisão Sistemática

Fonte: Ministério da Saúde, 2021

2.5.5 Extração de dados

Os dados referentes a uma revisão sistemática são quaisquer informações sobre o estudo como: autor, data de publicação, método, características da amostra como: idade, sexo, comorbidades, delineamento do estudo, intervenção ou exposição estudada, desfechos primários e secundários, principais resultados, entre outros (BRASIL, 2012b; PEREIRA; GALVÃO, 2014a).

Esta coleta de informações pode ser realizada em uma tabela padronizada. Os autores definem previamente quais informações serão colhidas dos estudos para a revisão final. A organização da tabela auxilia na visualização das características dos estudos selecionados, na sua leitura, interpretação e apresentação (PEREIRA; GALVÃO, 2014a).

A extração de dados também deve ser realizada de maneira pareada e independente, a fim de diminuir a possibilidade de erros de coleta. As eventuais divergências entre dados coletados pelos diferentes pesquisadores devem ser resolvidas por consenso entre pares ou consulta de um terceiro. Deve haver

uniformização de linguagem e parâmetros para a coleta de dados, este tópico deve ser discutido entre os pesquisadores previamente (INÉS et al., 2002).

2.5.6 Análise de qualidade metodológica dos estudos

A avaliação da qualidade dos estudos primários incluídos na revisão afere a confiança nos achados encontrados. Os tipos de erros em estudos científicos podem ser ao acaso (aleatórios/randômicos) ou sistemáticos (viés). O viés é um erro na condução do estudo e pode levar a aferição de resultados errôneos. A alta qualidade metodológica de um estudo está associada a um menor risco de viés (BRASIL, 2021a; SHEA et al., 2017).

Os vieses mais comumente encontrados são de seleção, aferição e de confundimento. Ferramentas padronizadas são utilizadas para auxiliar os pesquisadores nesta etapa. Elas variam conforme o tipo de estudo primário a ser avaliado. Em geral, essas ferramentas funcionam como um *checklist* garantem transparência e reprodutibilidade (BRASIL, 2021a; SHEA et al., 2017).

Para as revisões sistemáticas a ferramenta mais utilizada para avaliar o rigor metodológico é o AMSTAR-2, para os ECR utilizamos geralmente o *Risk of Bias* - ROB 2.0, e para os estudos observacionais o *Risk of Bias in Nonrandomized Studies* - ROBINS (BRASIL, 2021a).

2.5.7 Metanálise

A metanálise é a combinação estatística de resultados de dois ou mais estudos separados, que podem testar ou não a mesma pergunta e gerar assim uma estimativa única de efeito (BRASIL, 2021a; MOHER et al., 2009). Ela ajuda a melhorar a precisão dos resultados, uma vez que grande parte dos estudos são pequenos e não muito convincentes sobre os efeitos da intervenção isoladamente. Essa estimativa é melhorada quando se baseia em mais informações (BERWANGER et al., 2007; BRASIL, 2021a; PEREIRA; GALVÃO, 2014a).

O termo foi descrito pela primeira vez por Glass em 1976 para definir um conjunto de procedimentos estatísticos para combinar os resultados de vários estudos (DELGADO-RODRÍGUEZ; SILLERO-ARENAS, 2018). O termo metanálise pode ser utilizado como sinônimo de síntese de pesquisa ou revisão de pesquisa (FIGUEIREDO et al., 2014). A metanálise pode ser utilizada também para dirimir

controvérsias de estudos conflitantes ou gerar novas hipóteses. A síntese estatística pode avaliar o conflito e quantificar os motivos de resultados divergentes (LOPES; FRACOLLI, 2008).

A metanálise pode ser realizada em pares, metanálise em rede ou metanálise de comparações múltiplas. Uma das vantagens é poder apresentar uma estimativa mais precisa do tamanho do efeito, com aumento de seu poder estatístico (BRASIL, 2021b).

Em uma revisão sistemática é fundamental considerar se é apropriado combinar os resultados numéricos de todos, ou alguns dos estudos. A metanálise produz uma estatística geral (juntamente com seu intervalo de confiança) onde resume a eficácia de uma intervenção nova em comparação com alguma outra intervenção (BERWANGER et al., 2007).

Para compreender melhor essa combinação estatística é importante conhecer os tipos de dados de um resultado em um estudo individual e escolher medidas de efeito adequadas para comparar grupos de intervenção. A maioria dos métodos são variações de uma média ponderada das estimativas de efeitos dos diferentes estudos (BRASIL, 2021a; MOHER et al., 2009).

Os cinco tipos de dados mais comuns são (BRASIL, 2021a):

Dicotômicos - cada desfecho comporta apenas duas respostas categóricas. Ex: desfecho óbito/mortalidade - sim/não;

Contínuos - cada desfecho é mensurado por números. Ex: frequência cardíaca;

Dados ordinais - cada desfecho individual possui uma ordem. Ex: pontuação em escala Likert - ruim/regular/bom;

Contas e taxas - é o número de eventos experimentados por cada indivíduo. Ex: número de pacientes que apresentaram cefaleia;

Tempo para o evento - tempo até a ocorrência do evento, mas nem todos os indivíduos do estudo o vivenciam. Ex: tempo de sobrevivência após um infarto.

Heterogeneidade

As pesquisas são realizadas em diferentes condições, portanto há necessidade de avaliá-las e incluir na metanálise somente aquelas que tenham características semelhantes. Nas situações em que os resultados são mostrados em diferentes medidas, não se recomenda a soma dos achados. Nesses casos, apresentam-se os resultados de cada estudo, de maneira independente, narrativa ou

em tabela (PEREIRA; GALVÃO, 2014a). As situações mais comuns onde não há recomendação de metanálise em revisões sistemáticas são (BRASIL, 2021): presença de alta diversidade clínica (heterogeneidade clínica) e metodológica (heterogeneidade metodológica) entre os estudos identificados, existência de apenas um ECR incluído para determinada comparação e determinado desfecho e dados insuficientes disponíveis para determinado desfecho.

A heterogeneidade é a diferença entre os estudos e, quando presente, indica que eles são distintos entre si (PEREIRA; GALVÃO, 2014a). A fim de mensurar a heterogeneidade nos achados são aplicadas técnicas estatísticas. O teste do qui-quadrado é um dos mais empregados, com um nível de significância mais conservador de $p < 0,10$, em lugar do usual $p < 0,05$. A magnitude da heterogeneidade é averiguada também pelo cálculo do I- quadrado, que varia de 0 a 100%. Um I- quadrado superior a 50% indica heterogeneidade substancial e, acima de 75%, heterogeneidade considerável. Quanto maior a heterogeneidade, maior o questionamento sobre a validade de combinar resultados. Na presença de heterogeneidade, recomenda-se investigar suas causas (PEREIRA; GALVÃO, 2014b).

Estimativa de efeito

Existem dois modelos principais para o cálculo ponderado dos estudos: cálculo de efeitos fixos ou randômicos. No primeiro, assume-se que os efeitos das intervenções são semelhantes em todos os estudos, ou seja, não há heterogeneidade estatística. No modelo de efeitos randômicos, abordagem mais conservadora, considera-se que os efeitos entre as pesquisas não são idênticos, sendo recomendado quando há heterogeneidade (PEREIRA; GALVÃO, 2014a; SUMMERBELL; HIGGINS, 1997).

As estimativas de efeito descrevem a magnitude da intervenção. Para as medidas de efeito relativas - como razão de risco e razão de chances - o valor um (1) representa que não há diferença de efeito entre os grupos, o que chamamos de linha de nulidade. Para medidas de diferença - por exemplo no cálculo da diferença de risco - o valor zero (0) significa sem diferença entre os grupos, ou seja, nesses casos a linha de nulidade é o zero. Valores acima ou abaixo da linha de nulidade representam algum efeito na intervenção (BRASIL, 2012).

Os dados de desfechos dicotômicos (binários) surgem quando o desfecho de cada participante só tem duas possibilidades. As principais medidas de efeito para desfechos dicotômicos são apresentadas a seguir a partir da tabela 1 (BRASIL, 2021a):

Quadro 3 Referência para exemplificação dos cálculos de desfechos dicotômicos

	Número de indivíduos com evento	Número de indivíduos sem evento	Número total de indivíduos
Intervenção experimental	A	B	N ₁
Intervenção comparadora	C	D	N ₂

Odds Ratio

$$OR = \frac{\text{chance de evento no braço experimental}}{\text{chance de evento no braço comparador}}$$

Risco relativo (*Relative Risk - RR*)

$$RR = \frac{\text{risco de evento no braço experimental}}{\text{risco de evento no braço comparador}}$$

Diferença de risco (*Risk difference - RD*)

$$RD = \text{risco de evento no braço experimental} - \text{risco de evento no comparador}$$

Número necessário para tratar (*Number needed to treat - NNT*)

$$NNT = 1/\text{diferença de risco} = 1/ (A/N_1) - (C/N_2)$$

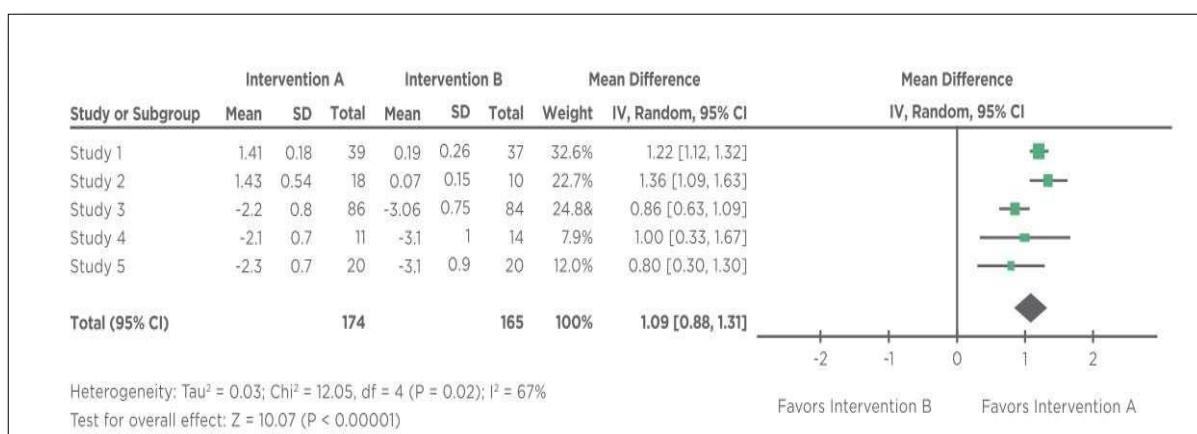
Apresentação da metanálise

As estimativas de efeito de uma metanálise geralmente são apresentadas em forma de tabelas ou gráficos. Sendo a mais usual e informativa a utilização do gráfico de floresta ou boblograma ou, do inglês “*forest plot*”, conforme exemplificado

na Figura 3 (BRASIL, 2014a, 2021b). Neste gráfico cada estudo é apresentado em linhas horizontais, e geralmente é identificado pelo nome do autor e data de publicação ou pelo acrônimo do estudo. Ao lado da identificação do estudo estão os dados de incidência do desfecho - número de caso sobre o total de pacientes no grupo intervenção e controle (BERWANGER et al., 2007; BRASIL, 2014a).

O peso de cada estudo na análise estatística, seguido da medida de efeito utilizada, é apresentado na sequência da esquerda para direita (coluna "Weight" na figura 3). O peso de cada estudo também é representado pela área dos "quadrados" (à direita da figura, em verde). Quanto maior a área do "quadrado", maior é o seu peso e portanto, a sua estimativa de efeito. As linhas horizontais ao lado dos quadrados representam o intervalo de confiança de cada estudo (BERWANGER et al., 2007; BRASIL, 2014; BRASIL, 2021).

Figura 3 Exemplo de gráfico de floresta, boblograma ou *florest plot*



Para interpretação dos resultados, estudos que concentram o quadrado à esquerda da linha vertical do gráfico indicam resultados a favor da intervenção B e os estudos que concentram seus quadrados à direita da linha vertical indicam resultados a favor do grupo intervenção A (BRASIL, 2014a).

O losango, também denominado de "diamante" por alguns autores, localizado na parte inferior do gráfico, indica resultado final da combinação dos estudos (metanálise). A linha sólida vertical que divide os lados do gráfico é a linha de nulidade ou linha da ausência de efeito. Se o diamante ou as linhas do intervalo

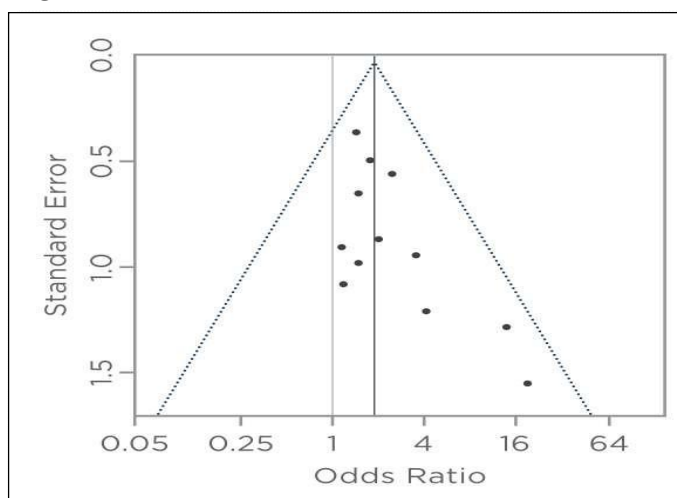
de confiança de cada estudo estiverem em cima da linha vertical da ausência de efeito, a interpretação é que não existem diferenças estatísticas significantes entre os tratamentos ou que a metanálise é inconclusiva (BRASIL, 2014a).

2.5.8 Viés de publicação

Viés de publicação é um erro sistemático onde há tendência dos resultados publicados não representarem o todo e causarem influência no resultado final (PEREIRA; GALVÃO, 2014b). Estudos com resultados estatisticamente significantes ou positivos têm maior probabilidade de serem publicados (aproximadamente três a quatro vezes mais) que os estudos negativos (ROSS et al., 2012).

A opção de não publicar um estudo pode estar relacionado diretamente aos interesses do financiador do estudo, ou dos editores de periódicos, uma vez que estes não tem interesse em publicar resultados sem significância estatística. No entanto, nas revisões sistemáticas pode-se identificar esse viés através de testes estatísticos apurados ou por meio do gráfico de funil, representado na figura 4 (PEREIRA; GALVÃO, 2014b).

Os testes estatísticos mais comumente utilizados para análise de viés de publicação são o teste de Egger e o teste de Begg. Tanto a avaliação visual do *funnel plot*, quanto os testes estatísticos de hipótese não são normalmente sugeridos quando há menos do que 10 estudos na metanálise, devido ao baixo poder para detectar possível viés de publicação. A presença de viés de publicação diminui a confiança nos resultados da metanálise. A presença de viés de publicação deve ser relatada na revisão sistemática e o seu potencial impacto discutido (CASTRO; GUIDUGLI, 2001; HTANALYZE, 2022).

Figura 4 Gráfico de funil

Fonte: Ministério da Saúde, 2021

2.5.9 Qualidade da evidência e força de recomendação

O *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* - GRADE - é um sistema desenvolvido para graduar a qualidade das evidências e a força das recomendações, esta é uma etapa opcional da execução de uma revisão sistemática. No GRADE, a qualidade da evidência é classificada em quatro níveis: alto, moderado, baixo e muito baixo. Esses níveis estão de acordo com a confiança que se possui na estimativa dos efeitos apresentados (BRASIL, 2014b; GOLDET; HOWICK, 2013).

2.5.10 Nível de evidência

Nível de evidência refere-se a confiança na informação utilizada em apoio a uma recomendação. A avaliação da qualidade da evidência é utilizada para cada desfecho analisado. A classificação inicial se dá por meio do delineamento dos estudos, assim os ECR são classificados inicialmente como "alto", e têm seu nível reduzido conforme são encontradas fragilidades metodológicas. Os estudos observacionais iniciam-se com classificação "baixa" e elevam de nível conforme achados que aumentem a confiança nas estimativas de efeito (GOLDET; HOWICK, 2013)

Os fatores responsáveis pela redução no nível de evidência são: limitações

metodológicas, inconsistências, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação (BRASIL, 2014). A evidência procedente de estudos observacionais pode ser elevada segundo três fatores: grande magnitude de efeito, gradiente dose-resposta e fatores de confusão residuais, os quais aumentam a confiança na estimativa (GOLDET; HOWICK, 2013; BRASIL, 2014).

2.5.11 Força da recomendação

A força de recomendação deverá ser adotada ou rejeitada, considerando-se potenciais vantagens e desvantagens. São consideradas vantagens os efeitos benéficos na qualidade de vida, aumento da sobrevida e redução de custos. As desvantagens são: os riscos de efeitos adversos, a carga psicológica para o paciente e os custos para a sociedade (BRASIL, 2014).

A força de recomendação poderá ser "forte a favor", "fraca a favor", "fraca contra" ou "forte contra" a intervenção proposta. Geralmente esse processo é realizado em diretrizes clínicas e pareceres técnicos (GOLDET; HOWICK, 2013).

2.5.12 Apresentação e discussão dos resultados

A discussão dos resultados é o momento no qual é apresentado um resumo dos principais achados da revisão. É recomendado que autores tragam a interpretação dos resultados e indiquem a relevância clínica juntamente com a qualidade da evidência para os principais desfechos previamente expostos. Os autores devem abordar a aplicabilidade dos achados, onde discute-se se eles podem extrapolar para um contexto específico ou geral. Apresenta-se também como a revisão poderá contribuir no esclarecimento das questões pungentes dos tomadores de decisão (BERWANGER et al., 2007; BRASIL, 2021; LOPES; FRACOLLI, 2008).

Outro componente importante da redação do artigo é a apresentação dos pontos fortes e as limitações da revisão (por exemplo, potenciais vieses no processo da revisão). As concordâncias e discordâncias dos achados da revisão com achados de outros estudos ou revisões prévias também devem ser abordadas nesta etapa (HIGGINS; GREEN, 2011).

A conclusão sumariza as ideias principais desenvolvidas nos resultados apresentados e sua discussão. É importante ressaltar também que a relevância dos

achados de uma revisão pode nortear pesquisas futuras (BRASIL, 2014a).

A utilização de uma diretriz para redação do artigo de uma revisão sistemática é recomendada. O PRISMA é uma diretriz que objetiva auxiliar os autores a serem mais precisos na qualidade do relato dos dados da Revisão Sistemática e Metanálise (PAGE et al., 2021b).

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo geral

Estimar o risco de anemia hemolítica fetal, icterícia neonatal e kernicterus em recém-nascidos cujas mães foram tratadas com nitrofurantoína no terceiro trimestre de gestação.

3.2 Objetivos específicos

- Quantificar o risco relativo, a razão de chances, a diferença de risco e o número necessário para tratar da ocorrência de anemia hemolítica neonatal, icterícia neonatal e kernicterus em neonatos cujas mães utilizaram nitrofurantoína no terceiro trimestre gestacional;
- Investigar a relação de antibioticoterapia com nitrofurantoína a partir do terceiro trimestre de gestação e a ocorrência de anemia hemolítica neonatal, icterícia neonatal e kernicterus;
- Diminuir incertezas acerca da segurança da nitrofurantoína no terceiro trimestre de gestação para tratamento de ITU;

4 MÉTODO

Esta revisão sistemática teve como questão de pesquisa "Qual o risco de ocorrência de anemia hemolítica, icterícia neonatal ou kernicterus em recém-nascidos cujas mães foram tratadas com nitrofurantoína no terceiro trimestre de gestação?".

Utilizamos para a elaboração da pergunta de pesquisa o acrônimo PICOS onde: “P” significa população ou problema, “I” significa intervenção, “C” comparação ou controle, “O” significa “outcome” ou “desfecho”, e “S” de “study type” ou delineamento de estudo (GALVÃO; PEREIRA, 2014; GARRITTY et al., 2020).

Sua condução adotou métodos descrito pelas Diretrizes metodológicas para elaboração de revisões sistemáticas do Ministério da Saúde do Brasil, pelo *Cochrane Handbook for Systematic Review of Intervention* e pelo *Methodological Expectations of Cochrane intervention Reviews (MECIR)* (DIRETRIZES METODOLÓGICAS: ELABORAÇÃO DE REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS, 2021; HIGGINS, 2021; HIGGINS et al., 2023). Seu relato seguiu o *checklist* do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* (GALVÃO et al., 2022; PAGE et al., 2021a).

O protocolo de revisão sistemática foi registrado no *Prospective Register of Systematic Review (PROSPERO)* (HIGA et al., 2023) em 30 de abril de 2023 com o número CRD42023418798.

Critérios de elegibilidade

Tipo de participantes

Critérios de inclusão: gestantes que receberam antibioticoterapia no terceiro trimestre de gestação e/ou seus recém-nascidos;

Critérios de exclusão: mulheres não grávidas; gestantes do primeiro e segundo trimestre; recém-nascidos cujas mães receberam antibioticoterapia apenas no primeiro e/ou segundo trimestre;

Tipo de intervenção

Critérios de inclusão: uso de nitrofurantoína por qualquer período, dose, via ou motivo;

Critérios de exclusão: tratamento com outro antibiótico, sem associação com nitrofuranos;

Tipo de comparador

Critérios de inclusão: grupo comparador tratado com qualquer outro antibiótico;

grupo comparador com qualquer outro tratamento (placebo ou não); grupo comparador com nenhum tratamento;

Crítérios de exclusão: ausência de grupo comparador

Desfechos primários

Crítérios de inclusão: diagnóstico e/ou tratamento de anemia hemolítica, kernicterus ou icterícia neonatal; Nível sérico de bilirrubina.

Tipo de estudo

Crítérios de inclusão: coortes, ensaios clínicos randomizados (ECR) e outros estudos de intervenção com grupo controle, experimentais ou observacionais; Tais modelos de estudo foram selecionados por apresentar comparação com grupo controle, característica indispensável para a delimitação do efeito de intervenção.

Crítérios de exclusão: revisões sistemáticas, avaliações econômicas, guidelines, overviews, relatos de caso, serie de caso, estudos primários sem grupo controle;

Fontes de informação

As pesquisas foram executadas nos seguintes motores de busca: *MEDLINE/PubMED, Embase, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Trip Medical Database (Trip Database), Cochrane Library, ClinicalTrials, Gray Literature Database, Google Scholar e o Brazilian Registry of Clinical Trials (REBEC)* (HIGGINS, 2021; HIGGINS et al., 2023; SHEA et al., 2017). Por não haver resultados relevantes nas bases de dados REBEC e *Grey Literature Database*, foi adicionada a base *World Wide Science* para pesquisa de literatura cinzenta. Não houve restrições para período de publicação ou idioma (HIGGINS, 2021; HIGGINS et al., 2023; SHEA et al., 2017).

Estratégias de busca

Estratégias de busca de alta sensibilidade foram elaboradas utilizando termos de vocabulário controlado DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (*Medical Subject Headings*), assim como sinônimos dos termos referentes a população, intervenção e desfechos relevantes à questão de pesquisa (BERWANGER et al., 2007;

HIGGINS, 2021). As buscas foram realizadas entre julho e agosto de 2023.

Para a estratégia de busca utilizada na PUBMED foram combinados os termos: **População:** ("Infant, Newborn"[Mesh] OR (Infants, Newborn) OR (Newborn Infant*) OR(Newborn*) OR (neonate*)) OR ("Pregnancy"[Mesh] OR (Pregnancy*) OR (Gestation*)) OR ("Pregnant Women"[Mesh] OR (Pregnant Woman) OR (Woman, Pregnant) OR (Women, Pregnant))

Intervenção: "Nitrofurantoin"[Mesh] OR (Furadoine)OR (Nitrofurantoin, Monohydrate) OR (Furantoin) OR (Macrochantin) OR (Nitrofurantoin Sodium Salt) OR (Furadantin*) OR (Furadonine) OR ("Anti-Bacterial Agents"[Mesh] OR (Agents, Anti-Bacterial) OR (Anti Bacterial Agents) OR (Antibacterial Agents) OR (Agents, Antibacterial) OR (Antibacterial Agent) OR (Agent, Antibacterial) OR (Anti-Bacterial Compounds) OR (Anti Bacterial Compounds) OR (Compounds, Anti-Bacterial) OR (Anti-Bacterial Agent) OR (Agent, Anti-Bacterial) OR(Anti Bacterial Agent) OR (Anti-Bacterial Compound) OR (Anti Bacterial Compound) OR (Compound, Anti-Bacterial) OR (Bacteriocidal Agents) OR (Agents, Bacteriocidal) OR (Bacteriocidal Agent) OR (Agent, Bacteriocidal) OR Bactericide* OR (Anti- Mycobacterial Agents) OR (Agents, Anti-Mycobacterial) OR (Anti Mycobacterial Agents) OR (Anti-Mycobacterial Agent) OR (Agent, Anti-Mycobacterial) OR (Anti Mycobacterial Agent) OR (Antimycobacterial Agent) OR (Agent, Antimycobacterial) OR (Antimycobacterial Agents) OR (Agents, Antimycobacterial) OR Antibiotic*)

Desfecho: ("Pregnancy Complications"[Mesh] OR (Complication*, Pregnancy) OR (Pregnancy Complication) OR (Adverse Birth Outcome*) OR (Birth Outcome, Adverse) OR (Outcome, Adverse Birth)) OR ("Female Urogenital Diseases and Pregnancy Complications"[MeSH Terms]) AND ("Anemia, Hemolytic"[Mesh] OR (Hemolytic Anemia) OR (Haemolytic Anaemia*) OR (Anaemia, Haemolytic)) OR ("Kernicterus"[Mesh] OR (Encephalopath*, Bilirubin) OR (Bilirubin Encephalopath*) OR (Hyperbilirubinemic Encephalopath*) OR (Encephalopath*, Hyperbilirubinemic)) OR ("Jaundice, Neonatal"[Mesh] OR (Neonatal Jaundice) OR (Severe Jaundice in Newborn) OR (Severe Jaundice in Neonate) OR (Icterus Gravis Neonatorum))

Tipo de Estudo: "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR (Clinical Trials, Randomized) OR (Trials, Randomized Clinical) OR (Controlled Clinical Trials, Randomized) OR (Intervention Study) OR "Non-Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (Non Randomized Controlled Trials as Topic) OR (Controlled Clinical Trials, Non-

Randomized) OR (Clinical Trials, Nonrandomized) OR (Clinical Trial, Nonrandomized) OR (Nonrandomized Clinical Trial) OR (Nonrandomized Clinical Trials) OR (Trial, Nonrandomized Clinical) OR (Trials, Nonrandomized Clinical) OR (Controlled Clinical Trials, Nonrandomized) OR (Clinical Trials, Non-Randomized) OR (Clinical Trials, Non Randomized) OR (Non-Randomized Clinical Trial) OR (Trials, Non-Randomized Clinical).

Esta estratégia serviu como padrão para a busca nas outras bases de dados. As estratégias foram adaptadas para execução de acordo com critérios específicos de cada base de dados.

Processo de Seleção

Todo processo de triagem (por leitura de título e abstract) e seleção (por leitura de texto completo) foi realizado de forma pareada e cegada, onde os conflitos foram resolvidos por consenso entre pesquisadores ao final de cada passo (HIGGINS et al., 2023; HIGGINS; GREEN, 2011). Os estudos identificados foram exportados para a plataforma Rayyan®, software de interface web de apoio à elaboração de revisões sistemáticas (OUZZANI et al., 2016). Após a exclusão manual de duplicidades, dois revisores (JHH, SPTO) realizaram calibragem prévia de julgamento com uma amostra de cem referências, seguida de triagem por leitura de título e resumo dos artigos segundo critérios de inclusão e exclusão delimitados. Os estudos selecionados foram importados para o software Mendeley®, onde se procedeu a seleção dos artigos de inclusão por leitura de texto completo.

Na impossibilidade de recuperação de texto completo de artigos para inclusão, procedeu-se contato com autor/instituição responsável via e-mail.

Processo de coleta de dados

A extração de dados dos artigos incluídos foi realizada por dois revisores (JHH, SPTO) de forma pareada, cegada e independente, resolvendo inconsistências por consenso. Foi utilizada para extração formulário previamente elaborado e testado pelos autores, em software Microsoft Word, contendo (HIGGINS et al., 2023; HIGGINS; GREEN, 2011). Dados complementares sobre artigos de inclusão foram solicitados via e-mail.

Lista de dados

Os dados coletados foram: autor; ano de publicação; título; tipo de estudo; objetivos; tamanho total da amostra; cenário; idade gestacional durante intervenção/controle; país onde ocorreu a pesquisa; desfecho mensurados pelo estudo; forma de mensuração/definição dos desfechos (ponto de tempo, método de análise); tempo de acompanhamento; população no grupo intervenção; descrição da intervenção (droga, dose diária, número de dias); número de eventos (icterícia, anemia hemolítica e/ou kernicterus neonatal) ou média $\pm$ desvio padrão (nível sérico de bilirrubina) dos desfechos no grupo intervenção; população no grupo controle, descrição do controle (se placebo, droga ou nenhuma intervenção, com dose diária e número de dias); número de eventos (icterícia, anemia hemolítica e/ou kernicterus neonatal) ou média $\pm$ desvio padrão (nível sérico de bilirrubina) dos desfechos de no grupo controle; fonte de financiamento e conflitos de interesse.

Avaliação do risco de viés dos estudos

Dois revisores (JHH, STO) pareados e cegados avaliaram o risco de viés do estudo selecionado, resolvendo inconsistências por consenso. Foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias In Non-Randomized Studies – of Intervention* (ROBINS-I), desenvolvida para relatar o risco de viés de estudos de intervenção observacionais não randomizados. A ferramenta avalia sete domínios: viés por confundimento, viés de seleção de participantes, viés na classificação das intervenções, viés por desvio das intervenções pretendidas, viés por dados faltantes, viés na medida dos desfechos e viés na seleção de resultados reportados. Cada domínio foi julgado individualmente e classificado como baixo risco de viés, moderado risco de viés, grave risco de viés ou risco crítico (STERNE et al., 2016a, 2016b). Os resultados da avaliação foram agrupados e apresentados em tabela elaborada a partir do aplicativo web *robvis* (MCGUINNESS; HIGGINS, [s.d.]).

Medidas de efeito

Desfechos de variáveis categóricas (icterícia, anemia hemolítica e

kernicterus neonatal) foram descritos por grupo, em número absoluto e relativo de eventos; a comparação entre grupos foi apresentada em magnitude relativa (*Odds Ratio*) e absoluta (diferença de casos a cada mil pacientes). Não foram identificadas variáveis contínuas de interesse no estudo de inclusão.

Metodos de síntese

Foi prevista síntese quantitativa por meio de metanálise empregando modelo de efeitos fixos, com cálculo de heterogeneidade pelo teste I-quadrado e qui-quadrado, bem como análise de subgrupos na presença de heterogeneidade e análise de viés de publicação por teste de Egger e Funnel Plot (HIGGINS, 2021).

A síntese e cálculo das medidas de efeito foram realizados utilizando o software GRADE pro GDT, com apresentação dos resultados por cada desfecho e comparação em tabelas próprias (MCMASTER UNIVERSITY; EVIDENCE PRIME, 2024).

Avaliação da certeza da evidência e viés de publicação

A confiança da evidência foi avaliada utilizando o método GRADE, que classifica a confiabilidade no resultado agrupado dos estudos como Alta, Moderada, Baixa e Muito Baixa (GALVÃO; GOMES PEREIRA, [s.d.]). Nesta abordagem, evidências de estudos observacionais iniciam com a classificação “Baixa”, podendo esta confiabilidade ser rebaixada com base na avaliação de quatro fatores: risco de viés, inconsistência, evidência indireta e imprecisão. Outros fatores avaliados podem aumentar o nível de confiança nos achados, sendo estes: baixa probabilidade de viés de publicação, efeito de grande magnitude, influência de fatores de confusão e identificação de gradiente dose resposta (GALVÃO; GOMES PEREIRA, [s.d.]).

3 RESULTADOS

Os resultados dessa dissertação serão apresentados sob a forma de dois artigos, a saber:

ARTIGO 1 - Protocolo de Revisão Sistemática que foi elaborado, submetido e aceito na revista internacional *Medicine®* (ISSN: 1536-5964; *Qualis Capes A2*).

ARTIGO 2 - Revisão Sistemática a ser submetida à *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil* (ISSN 1413-8123; *Qualis Capes A3*).

Além destes, o registro da revisão na plataforma PROSPERO encontra-se no **ANEXO I**.

ARTIGO 1 – PROTOCOLO DA REVISÃO SISTEMÁTICA (APROVADO NA REVISTA *MEDICINE*)

NEONATAL JAUNDICE, HEMOLYTIC ANEMIA, AND KERNICTERUS AFTER NITROFURANTO IN TREATMENT IN THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY: A PROTOCOL FOR A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Higa, José Hydemitsu; Núcleo de Evidências da Prefeitura Municipal de Campo Grande, Brazil (ze_higa@hotmail.com);

Batiston, Adriane, PhD; Instituto Integrado de Saúde, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brazil (a_batiston@ufms.br);

Bento, Andressa de Lucca, MSc; Núcleo de Evidências da Prefeitura Municipal de Campo Grande, Brazil (andressa.enf.lb@gmail.com);

Valdes, Gabriel, MSc; Núcleo de Evidências da Prefeitura Municipal de Campo Grande, Brazil (gabrielv19990@hotmail.com);

Oliveira, Sau Pereira Tavares de, MSc; Núcleo de Evidências da Prefeitura Municipal de Campo Grande, Brazil (sau_med@hotmail.com);

Corresponding author:

José Hydemitsu Higa

Brazil, 1003 Piassanguaba street, CEP - 79094-160, Tijuca II, Campo Grande, Mato Grosso do Sul

E-mail: ze_higa@hotmail.com.

Funding Statement: The study is funded by the author and is conducted within the research program Mestrado Profissional em Saúde da Família at the Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. The authors did not receive any external grants, and they declare no conflicts of interest.

Data Availability Statement: All data generated during the development of this protocol are

included in this article.

PROSPERO registration number: CRD42023418798

ABSTRACT

Background

The use of nitrofurantoin in treating urinary tract infections during the third trimester of pregnancy is commonly considered a potential risk factor for hemolytic anemia, kernicterus, and neonatal jaundice. However, the scientific literature lacks a well- established consensus on this matter. Many antibiotic package leaflets impose restrictions or even contraindications for use during pregnancy, often citing studies susceptible to bias and presenting contradictory or inconclusive results. This study protocol is designed to comprehensively assess the global risks of hemolytic anemia, kernicterus, and neonatal jaundice in newborns whose mothers underwent nitrofurantoin treatment during the third trimester of pregnancy.

Methods

The development of this protocol adhered to the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA-P) guidelines. The following databases will be utilized for the study: MEDLINE/PubMed, Embase, Biblioteca Virtual de Saúde, Trip Database, Cochrane Library, Gray Literature Database, Google Scholar, Clinical Trials, Brazilian Registry of Clinical Trials (REBEC), and World Wide Science. The primary outcomes will be on the incidence rates of hemolytic anemia, kernicterus, and neonatal jaundice in both intervention and control groups. Screening and data extraction will be carried out independently by two paired and blinded reviewers, with conflicts resolved through peer consensus. If feasible, a meta-analysis will be conducted by combining the available data.

Results

We expect that the synthesis of the included studies will enable a reliable estimation of the risk of hemolytic anemia, kernicterus, neonatal jaundice, and other secondary outcomes in exposed pregnant women and neonates.

Conclusion

Nitrofurantoin may be a safe option for use during the whole pregnancy. This perspective aims to enhance decision-making security and improve case management in primary care, thereby increasing the overall effectiveness of antibiotic therapy.

Keywords: nitrofurantoin; newborn; pregnancy; kernicterus; anemia; jaundice.

Abbreviations:

UTI - Urinary tract infections

PRISMA-P - Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis

SUS - Sistema Único de Saúde

TSB - Total Serum Bilirubin

Introduction

Urinary tract infections (UTIs) stand out as one of the most prevalent causes of infection in the general population, with a higher incidence among females¹. In the context of pregnancy, UTIs affect up to 15% of pregnant women, making them the most common type of infection during the pregnancy-puerperal cycle². Timely diagnosis of UTIs is crucial due to the potential escalation of risks, including premature labor, prematurity, low birth weight, premature rupture of membranes, maternal sepsis, anemia, pre-eclampsia, and other conditions that significantly elevate the morbidity and mortality risks for both the mother and the fetus².

Nitrofurantoin, recognized as a broad-spectrum antimicrobial, proves to be effective, safe, and cost-effective with minimal susceptibility to microorganisms³. The Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Association (FEBRASGO) designates nitrofurantoin as the primary choice for the empirical treatment of uncomplicated cystitis⁴.

However, its use comes with caution in the treatment of UTIs in pregnant women from the 34th week. This caution is prompted by the supposed increased risk of developing hemolytic anemia and neonatal jaundice, which could progress to the severe condition known as kernicterus⁵. It is important to note that the association between the use of nitrofurantoin and the development of hemolytic anemia is not firmly established in the scientific literature, particularly in the last weeks of pregnancy³.

Hemolytic anemia is characterized by the destruction of red blood cells, manifesting

symptoms such as dyspnea, palpitation, fatigue, headache, paleness, and jaundice. This condition can be triggered by autoimmune diseases or reactions to medications, including antibiotics⁶. Jaundice arises from the accumulation of circulating bilirubin in the blood due to the destruction of erythrocytes, resulting in a yellowish appearance of the skin⁷. This phenomenon is observed in up to 85% of live births, with the symptomatology typically being self-limiting and resolving within 3 to 5 days, a manifestation commonly known as physiological jaundice⁷. However, severe pathological jaundice may persist for more than 14 days. In such cases, a substantial amount of bilirubin accumulates in a specific region of the brain, crossing the blood-brain barrier and leading to a condition termed kernicterus⁸.

The package insert for nitrofurantoin cites its contraindication in full-term pregnant women due to the said risk of hemolytic anemia in newborns⁹. However, this precaution is grounded in methodologically fragile studies characterized by small sample sizes and results that are both contradictory and inconclusive¹⁰⁻¹².

Hence, it becomes imperative to elucidate this matter through the synthesis of quantitative data. Specifically, there is a need to determine whether the use of nitrofurantoin in the third trimester of pregnancy poses an elevated risk for the development of hemolytic anemia, kernicterus, and neonatal jaundice in newborns born to mothers who underwent this antibiotic therapy.

MATERIALS AND METHODS

Study registration

This systematic review was recorded in the Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) on April 30, 2023 (CRD42023418798). Available at: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=418798. This protocol was elaborated according to Preferred Reporting Items for systematic reviews and Meta-analyses Protocols (PRISMA-P).

Selection process

The search strategy encompasses peer-reviewed articles, gray literature, and unpublished studies, without constraints on publication period or language. The study will search MEDLINE/PubMed, Embase, BVS, Trip Medical Database, Cochrane Library, Grey Literature

Database, Google Scholar, Clinical Trials, and REBEC databases. Initial searches in REBEC and the Grey Literature Database yielded no relevant results, prompting the addition of World Wide Science to explore gray literature. The searches are scheduled to be conducted between July and August 2023.

The search findings will be exported to Rayyan, a platform developed by Qatar Computing Research Institute. Rayyan will facilitate title and abstract screening based on predefined inclusion and exclusion criteria¹³. It allows for the exclusion of duplicate articles and the organization of studies across all databases, using filters such as date, author name, and study type¹⁴.

Following screening, eligible studies will be imported for full-text review. A paired and blinded analysis will be conducted by two reviewers, with data systematically extracted into tables, ensuring a comprehensive and unbiased evaluation¹⁵.

A flowchart has been devised to enhance transparency, outlining the screening, selection of full texts, and segregation of included and excluded studies⁶.

Search strategy

The search strategy for Pubmed is: "Nitrofurantoin"[Mesh] OR (Furadone) OR (Nitrofurantoin, Monohydrate) OR (Furantoin) OR (Macrodantin) OR (Nitrofurantoin Sodium Salt) OR (Furadantin*) OR (Furadonine) OR ("Anti-Bacterial Agents"[Mesh] OR (Agents, Anti-Bacterial) OR (Anti Bacterial Agents) OR (Antibacterial Agents) OR (Agents, Antibacterial) OR (Antibacterial Agent) OR (Agent, Antibacterial) OR (Anti- Bacterial Compounds) OR (Anti Bacterial Compounds) OR (Compounds, Anti-Bacterial) OR (Anti-Bacterial Agent) OR (Agent, Anti-Bacterial) OR (Anti Bacterial Agent) OR (Anti-Bacterial Compound) OR (Anti Bacterial Compound) OR (Compound, Anti-Bacterial) OR (Bacteriocidal Agents) OR (Agents, Bacteriocidal) OR (Bacteriocidal Agent) OR (Agent, Bacteriocidal) OR Bactericide* OR (Anti- Mycobacterial Agents) OR (Agents, Anti-Mycobacterial) OR (Anti Mycobacterial Agents) OR (Anti-Mycobacterial Agent) OR (Agent, Anti-Mycobacterial) OR (Anti Mycobacterial Agent) OR (Antimycobacterial Agent) OR (Agent, Antimycobacterial) OR (Antimycobacterial Agents) OR (Agents, Antimycobacterial) OR Antibiotic*) AND ("Infant, Newborn"[Mesh] OR (Infants, Newborn) OR (Newborn Infant*) OR (Newborn*) OR (neonate*)) OR ("Pregnancy"[Mesh] OR (Pregnancy*) OR (Gestation*)) OR ("Pregnant Women"[Mesh] OR (Pregnant Woman) OR (Woman, Pregnant)

OR (Women, Pregnant)) OR ("Pregnancy Complications"[Mesh] OR (Complication*, Pregnancy) OR (Pregnancy Complication) OR (Adverse Birth Outcome*) OR (Birth Outcome, Adverse) OR (Outcome, Adverse Birth)) OR ("Female Urogenital Diseases and Pregnancy Complications"[MeSH Terms]) AND ("Anemia, Hemolytic"[Mesh] OR (Hemolytic Anemia) OR (Haemolytic Anaemia*) OR (Anaemia, Haemolytic)) OR ("Kernicterus"[Mesh] OR (Encephalopath*, Bilirubin) OR (Bilirubin Encephalopath*) OR (Hyperbilirubinemic Encephalopath*) OR (Encephalopath*, Hyperbilirubinemic)) OR ("Jaundice, Neonatal"[Mesh] OR (Neonatal Jaundice) OR (Severe Jaundice in Newborn) OR (Severe Jaundice in Neonate) OR (Icterus Gravis Neonatorum)). Similar strategies were used in other databases based on the specificity of each.

Inclusion criteria

The research question is: *"What is the risk of occurrence of hemolytic anemia, neonatal jaundice, or kernicterus in newborns whose mothers were treated with nitrofurantoin in the third trimester of pregnancy?"*

The PICO strategy for the research question is defined as follows:

Population: Third-trimester pregnant women undergoing antibiotic therapy; newborns whose mothers were treated with antibiotics in the third trimester.

Intervention: Nitrofurantoin.

Comparison: Other antibiotics; no antibiotics.

Outcome: Hemolytic anemia; neonatal jaundice; kernicterus.

Study type: Cohort; randomized controlled trial.

Important additional (secondary) outcomes must be described as follows:

- 1 - Occurrence of maternal mortality.;
- 2 - Occurrence of infant mortality;
- 3 - Birth defects;
- 4 - Other potential adverse events.

Primary outcomes

Hemolytic anemia is a condition characterized by the premature destruction of red blood cells, leading to an increased release of bilirubin into the bloodstream. The precise total serum bilirubin is variable and influenced by post natal age, race and hemolytic disorders¹⁶.

Neonatal Jaundice: or hyperbilirubinemia is characterized by the yellowing of the skin of newborns and an elevated total serum bilirubin (TSB) levels above 5-7mg/dl¹⁶.

Kernicterus: a severe hyperbilirubinemia above TSB 25-30 mg/dl is associated with an increased risk of bilirubin crossing the blood-brain barrier, known as Kernicterus. This elevated level of bilirubin can result in permanent brain damage, neurological dysfunction^{8,16}.

Exclusion criteria

We will exclude studies that discuss non-pregnant women, pregnant women in the first and second trimesters, newborns whose mothers were treated with antibiotics only in the first and second trimesters, studies without comparison between groups, and secondary studies, such as systematic reviews, therapeutic protocols and guidelines, economic assessments, meta-analyses, and other antibiotic treatments without a comparator group or association with nitrofurantoin.

Data extraction process

Two paired, blinded reviewers will be responsible for extracting data from the selected articles, and any conflicts will be resolved by consensus. A data extraction table will be created in Microsoft Excel containing the following: Article data: Title, authors, year of publication, type of study, and research objectives. Population data: Sample size and characteristics (sex, scenario, age, clinical picture, gestational age, country in which the survey was conducted, and so on). Intervention and control group data: Treatment performed (drug, duration, dosage, and so on), sample size, and characteristics of each group (sex, scenario, age, clinical picture, gestational age, and so on). Outcome data: Measurement of outcomes, time to measure outcomes, occurrence of primary and secondary outcomes in the intervention and control

groups (dichotomous outcomes), mean/median and variability in the intervention and control groups (continuous variable), effect measures and association with confidence intervals.

In the case of missing data, the authors will be contacted by email, and in the absence of a response, the data can be estimated from published graphs or appropriate statistical operations.

Assessment of methodological quality of studies

Two independent, blinded researchers will apply methodological quality assessment tools and cases of disagreement will be resolved by consensus¹⁴. The Risk of Bias 2 tool (Rob 2) for randomized clinical trials and the Risk of Bias in Non-randomized Studies of Exposure tool (ROBINS-E) for cohort studies will be used. This evaluation will be made by outcome, and this information will be used for the synthesis and interpretation of the results in both narrative synthesis and meta-analysis^{6,8,9}.

Data synthesis

Quantitative data from individual studies presenting primary or secondary outcomes in a format suitable for meta-analysis (number of events per group for dichotomous outcomes, and mean and standard deviation per group for continuous outcomes) will be synthesized. Methodological quality will not impact the inclusion of studies in the meta-analysis¹⁰.

For the statistical synthesis through meta-analysis, the heterogeneity of findings will be assessed by calculating I-square tests (ranging from 0 to 100%) and chi-square tests. An I-square < 50% indicates nonsignificant heterogeneity ($p > 0.10$), I-square > 50% ($p < 0.10$) suggests substantial heterogeneity, and I-square > 75% indicates considerable heterogeneity¹⁷.

Meta-analysis and I-square calculations will be executed using RevMan V.5.4 software, employing the fixed-effects model. Data will be combined with 95% confidence intervals, presented as relative risk, odds ratio, or standardized mean difference.

In the presence of significant heterogeneity, subgroup analyses will be conducted, particularly concerning study type, methodological quality, publication period, treatment characteristics (dose, duration, administration route, etc.), and participant characteristics if applicable¹⁸.

Sensitivity analysis will be conducted to assess whether heterogeneity is reduced by excluding

high risk of bias studies included in the meta-analysis. A meta-regression will be performed to reduce the risk of bias in meta-analysis of cohort studies.

If meta-analysis proves unfeasible, a narrative synthesis will be performed by grouping and discussing the data descriptively.

Quantitative data from individual studies will be synthesized when a primary or secondary outcome is presented in more than one study in a manner that can be meta-analyzed (number of events per group for dichotomous outcomes, and mean and standard deviation per group for continuous outcomes). Methodological quality does not affect the inclusion of studies in the meta-analysis¹⁸.

For the statistical synthesis of two or more studies (meta-analysis), it is necessary to analyze the heterogeneity of the findings to ascertain their magnitude by calculating the I-square tests, which can vary between 0 and 100%, and chi-square test. An I-square < 50% indicates that heterogeneity is not significant ($p > 0.10$), an I-square > 50% ($p < 0.10$) indicates substantial heterogeneity of the results, and an I-square > 75% indicates considerable heterogeneity¹⁷.

Publication bias

Publication bias in the studies will be calculated using a funnel plot and *Egger test*, when feasible. The presence of publication bias will be described in the systematic review, and its impact will be discussed¹².

Quality of evidence, level of evidence, and strength of recommendation

The Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) approach will be used to assess the quality of evidence, level of evidence, and strength of recommendation of the included studies¹⁹.

Ethical aspects and dissemination

This study does not necessitate ethical approval as it involves information freely available in the public domain, with no use of participants' private information. The outcomes will be

disseminated through conference presentations and publication in scientific journals.

DISCUSSION

This study aims to elucidate the impact of nitrofurantoin treatment on newborns when administered to mothers during the third trimester of pregnancy. The anticipated quantitative synthesis of these studies is expected to provide insights into optimal antibiotic conditions for pregnant women, whether through the use of nitrofurantoin in primary care or through referral to secondary or hospital settings.

The potential optimization of antibiotic use in primary care, specifically with nitrofurantoin, could have significant implications. It may mitigate unnecessary expenditures for the Brazilian Unified Health System (SUS), reducing costs associated with the purchase of unnecessary drugs, utilization of high technological density services, extended hospitalization days, and the risk of cross-infection, among other factors.

Overall, this study contributes to the ongoing efforts to improve maternal and neonatal healthcare and provides a foundation for future research and clinical practice in this area. The study has several limitations that should be considered when interpreting the findings, mainly the lack of data on pregnant women, and newborns, the lack of clinical trials on the topic. Furthermore, the review may not have accounted for potential confounding factors like medications that pregnant women may have been taking concurrently with nitrofurantoin.

ACKNOWLEDGMENT

We have no financial support. The authors did not receive any external grants, and they declare no conflicts of interest.

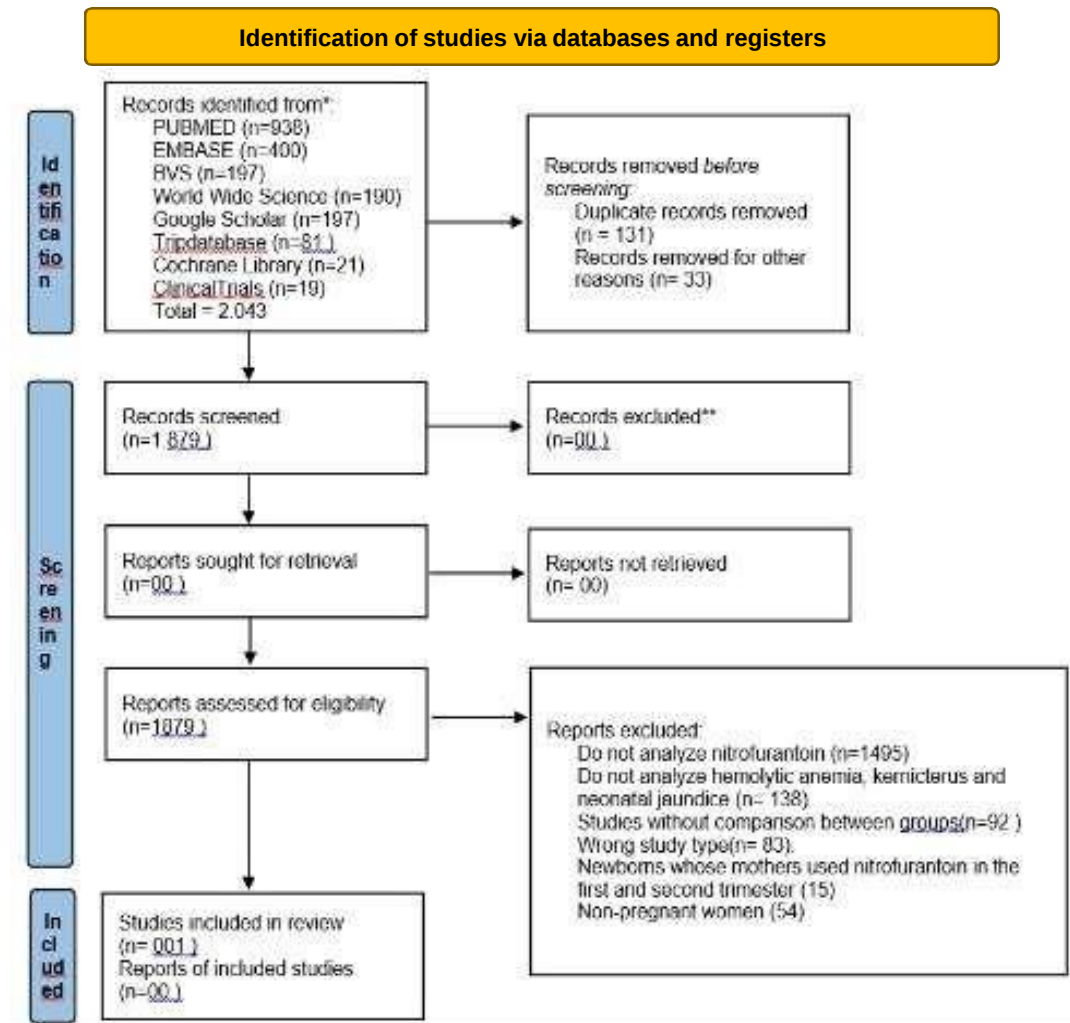
REFERENCES

1. Hachul M, Simonato NS, Filho PHG, Mendonça RR, De Oliveira SG. Urinary tract infection. *Rev Bras Med.* 2015;72(9):383-387.
2. Stella, A. E.; Oliveira AF. Antibiotic resistance patterns in enterobacteria isolated from urinary tract infections in pregnant women. *Res Soc Dev.* 2020;9:1-13.

3. Silva RDA. Urinary tract infection in gestation: diagnosis and treatment. Published online 2019;72-81.
4. Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations. Urinary tract infection. São Paulo: Protocols FEBRASGO;2021.
5. Kaplan M, Bromiker R, Hammerman C. Severe neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus: Are these still problems in the third millennium? *Neonatology*. 2011;100(4):354-362.
6. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Am Acad Pediatr*. 2004;114(1):297-316.
7. Slusher TM, Zamora TG, Appiah D. Burden of severe neonatal jaundice : a systematic review and meta-analysis. *Brit Med J*. 2017; 5-7.
8. Hamza A. Kernicterus. *Autops Case Reports*. 2018;9(1).
9. Tomasi et al; Quality of prenatal care in Brazil's basic health network: indicators and social inequalities. *Cad Saude Publica*. 2017; 5-8
10. Chu CM, Lowder JL. Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(1):40-51.
11. Gait JE. Hemolytic reactions to nitrofurantoin in patients with glucose-6- phosphate dehydrogenase deficiency: theory and practice. *DICP*. 1990;24(12):1210-1213.
12. Nordeng H, Lupattelli A, Romøren M, Koren G. Neonatal outcomes after gestational exposure to nitrofurantoin. *Obstet Gynecol*. 2013;121(2 PART 1):306-313.
13. H. Bruel , V. Guillemant , C. Saladin-Thiron , J.P. Chabrolle, A. Lahary JP. Anémie hémolytique chez un nouveau-né après prise maternelle de nitrofurantoïne en fin de grossesse. 2023.
14. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
15. Higgins J et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions versão 6.2, 2021. Published online 2021.
16. Olusanya BO, Kaplan M, Hansen TWR. Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2018;2(8):610-620. doi:10.1016/S2352-4642(18)30139-1
17. Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1):1.
18. Atallah AN, Castro AA. Systematic review and Meta-analysis. *Diagnóstico Trat*. 1998;2:12-15.

19. Pereira MG, Galvão TF.Extraction, quality assessment and synthesis of data for systematic review. *Epidemiol Serv Saúde*. 2014;23(3):577-578.
20. Brazil. Department of Science and Technology. Methodological Guidelines:GRADE System - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, 2014.(1): 5-7.

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol*

Section and topic	Item No	Checklist item	Reported on
ADMINISTRATIVE INFORMATION			
Title:			
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review	1
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such	X
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number	2
Authors:			
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author	1
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review	1,2
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments	x
Support:			
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review	1,2
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor	1,2
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol	1,2
INTRODUCTION			
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known	6
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)	9
METHODS			
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review	8,9
Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage	6,7
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated	7,8

Study records:			
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review	7
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (such as two independent reviewers) through each phase of the review (that is, screening, eligibility and inclusion in meta-analysis)	7
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (such as piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators	9,10
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (such as PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications	8, 9, 11
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale	8,9
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis	10
Data synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesised	10,11
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (such as I^2 , Kendall's τ)	11,12
	15c	Describe any proposed additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)	11
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned	11
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (such as publication bias across studies, selective reporting within studies)	12
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)	12

*** It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the PRISMA-P Explanation and Elaboration (cite when available) for important clarification on the items. Amendments to a review protocol should be tracked and dated. The copyright for PRISMA-P (including checklist) is held by the PRISMA-P Group and is distributed under a Creative Commons Attribution Licence 4.0.**

From: Shamseer L, Moher D, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ. 2015 Jan 2;349(jan02 1):g7647.

ARTIGO 2 –REVISÃO SISTEMÁTICA (SUBMETIDOÀ REVISTA BRASILEIRA DE SAÚDE MATERNO INFANTIL)

TÍTULO

Icterícia neonatal, anemia hemolítica e kernicterus após o tratamento com nitrofurantoína no terceiro trimestre de gestação: uma revisão sistemática.

Neonatal jaundice, hemolytic anemia, and kernicterus after treatment with nitrofurantoin in the third trimester of pregnancy: a systematic review.

Ictericia neonatal, anemia hemolítica y kernícterus tras el tratamiento con nitrofurantoína en el tercer trimestre de gestación: una revisión sistemática.

TÍTULO REDUZIDO

Icterícia neonatal e nitrofurantoína no terceiro trimestre de gestação: uma revisão sistemática.

Neonatal jaundice and nitrofurantoin in the third trimester of pregnancy: a systematic review.

Ictericia neonatal y nitrofurantoína en el tercer trimestre de gestación: una revisión sistemática.

AUTORES

Higa, José Hydemitsu; Núcleo de Evidências da Prefeitura Municipal de Campo Grande, Brazil (ze_higa@hotmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-3671-6177>

Oliveira, Sau Pereira Tavares de, MSc; Núcleo de Evidências da Prefeitura Municipal de Campo Grande, Brazil (sau_med@hotmail.com); <https://orcid.org/0000-0001-9710-855X>

Bento, Andressa de Lucca, MSc; Núcleo de Evidências da Prefeitura Municipal de Campo Grande, Brazil (andressa.enf.lb@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-0609-803X>

Valdes, Gabriel, MSc; Núcleo de Evidências da Prefeitura Municipal de Campo Grande, Brazil (gabrielv19990@hotmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-9554-9463>

Batiston, Adriane Pires, PhD; Instituto Integrado de Saúde, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brazil (a_batiston@ufms.br); <https://orcid.org/0000-0002-9567-7422>

Autor de contato:

José Hydemitsu Higa

1003 Piassanguaba street, CEP - 79094-160, Tijuca II, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil.

E-mail: ze_higa@hotmail.com.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o risco de anemia hemolítica, kernicterus e icterícia neonatal em recém-nascidos de mães tratadas com nitrofurantoína no terceiro trimestre de gestação. **Métodos:** Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e coortes observacionais com grupo controle, registrada no PROSPERO (CRD42023418798). As bases PubMed, Embase, BVS, Cochrane Library, Trip Database, ClinicalTrials e REBEC foram pesquisadas entre julho e agosto de 2023. A estratégia incluiu descritores sobre população (gestantes, neonatos), intervenção (nitrofurantoína, antibióticos), desfecho (icterícia, anemia hemolítica, kernicterus) e tipo de estudo. Triagem, seleção e extração de dados foram realizadas de forma pareada e cega. A qualidade das evidências foi avaliada pelo sistema GRADE. **Resultados:** Um único estudo de coorte, com moderado risco de viés, foi incluído. Evidências de muito baixa qualidade indicaram que a nitrofurantoína não apresentou diferença significativa em relação ao pivmecilinam para anemia hemolítica, kernicterus e icterícia neonatal. Contudo, gestantes tratadas com nitrofurantoína apresentaram maior chance de icterícia neonatal em comparação às não tratadas com antibióticos (OR 1,33; IC95% 1,09–1,64; p=0,006). **Conclusão:** Não há evidências robustas que sustentem risco significativamente maior no uso de nitrofurantoína em comparação a outros antibióticos. A qualidade da evidência é muito baixa, e mais estudos são necessários. A análise pode orientar escolhas terapêuticas seguras para gestantes, especialmente em cenários de resistência bacteriana

Palavras-chave: nitrofurantoína; recém-nascido; gravidez; kernicterus; anemia hemolítica; icterícia.

ABSTRACT

Objective: To assess the risk of hemolytic anemia, kernicterus, and neonatal jaundice in newborns of mothers treated with nitrofurantoin during the third trimester of pregnancy. **Methods:** A systematic review of randomized clinical trials and observational cohorts with control groups was conducted and registered in PROSPERO (CRD42023418798). Searches were performed in PubMed, Embase, BVS, Cochrane Library, Trip Database, ClinicalTrials, and REBEC between July and August 2023. The strategy included descriptors for the population (pregnant women, neonates), intervention (nitrofurantoin, antibiotics), outcomes (jaundice, hemolytic anemia, kernicterus), and study type. Screening, study selection, and data extraction were performed in duplicate and blinded. Evidence quality was assessed using the GRADE system. **Results:** One cohort study, with a moderate risk of bias, was included. Very low-quality evidence indicated no significant difference between nitrofurantoin and pivmecillinam regarding hemolytic anemia, kernicterus, and neonatal jaundice. However, compared to untreated mothers, nitrofurantoin-treated mothers showed a higher likelihood of neonatal jaundice (OR 1.33; 95% CI 1.09–1.64; $p=0.006$). **Conclusion:** There is no robust evidence supporting a significantly higher risk with nitrofurantoin compared to other antibiotics. Evidence quality remains very low, necessitating further studies. This analysis may help guide safe therapeutic choices for pregnant women, particularly in scenarios with bacterial resistance or limited alternatives.

Keywords: nitrofurantoin; infant, newborn; pregnancy; kernicterus; anemia, hemolytic; jaundice.

Financiamento: O presente estudo não teve nenhuma fonte de financiamento.

Idioma: Português (BR)

INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) ocorre em cerca de 15% das grávidas e é o tipo mais frequente de infecção no ciclo gravídico-puerperal^{1,2}. A nitrofurantoína, fármaco pertencente à classe dos nitrofuranos, é um antibiótico de amplo espectro, eficaz, seguro, custo-efetivo e apresenta baixo nível de resistência antimicrobiana^{1,3}. É utilizada no tratamento de infecção do trato urinário em gestantes desde a década de 1960 e indicada pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) como primeira escolha para

tratamento empírico em mulheres com cistite não complicada⁴⁻⁶.

A bula da nitrofurantoína contraindica seu uso no terceiro trimestre de gestação por suposto aumento do risco de anemia hemolítica, icterícia e/ou kernicterus no recém-nascido (RN), porém não faz referência a pesquisas que embasem essa recomendação⁷. Estudos observacionais antigos, sem grupo controle, apresentaram resultados contraditórios, inconclusivos e suscetíveis a viés importante^{6,8-10}. Estudos de coorte e caso-controle sobre fatores de risco relacionados a esses desfechos não citam o uso da nitrofurantoína durante o período gestacional como causa associada¹¹⁻¹⁹.

O diagnóstico e manejo precoce da ITU na gravidez é primordial pelo aumento do risco de trabalho de parto prematuro, baixo peso ao nascer, rotura prematura de membranas, sepse materna, anemia, pré-eclâmpsia e demais condições que elevam a morbimortalidade do binômio materno-fetal^{20,21}. Em muitos cenários, a nitrofurantoína é o único antibiótico acessível, disponível e/ou eficaz contra cepas multiresistentes para o tratamento de infecções urinárias, especialmente em países de baixa e média renda^{2,22}. Reduzir incertezas sobre seu uso durante o terceiro trimestre de gestação pode ampliar as possibilidades de manejo dos profissionais de saúde e garantir maior segurança na assistência às gestantes e neonatos. Esta revisão sistemática objetiva elucidar o risco de anemia hemolítica, icterícia e kernicterus em recém-nascidos cujas mães foram tratadas com nitrofurantoína no terceiro trimestre de gestação.

MÉTODOS

Esta revisão sistemática teve como questão de pesquisa *"Qual o risco de ocorrência de anemia hemolítica, icterícia neonatal ou kernicterus em recém-nascidos cujas mães foram tratadas com nitrofurantoína no terceiro trimestre de gestação?"*. Utilizamos para a elaboração da pergunta de pesquisa o acrônimo PICOS onde: “P” significa população ou problema, “I” significa intervenção, “C” comparação ou controle, “O” significa “outcome” ou “desfecho”, e

“S” de “study type” ou delineamento de estudo^{23,24}.

Sua condução adotou métodos descrito pelas Diretrizes metodológicas para elaboração de revisões sistemáticas do Ministério da Saúde do Brasil, pelo *Cochrane Handbook for Systematic Review of Intervention* e pelo *Methodological Expectations of Cochrane intervention Reviews (MECIR)*^{25–27}. Seu relato seguiu o *checklist* do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*^{28,29}.

O protocolo de revisão sistemática foi registrado no *Prospective Register of Systematic Review (PROSPERO)* em 30 de abril de 2023 com o número CRD42023418798³⁰.

Critérios de elegibilidade

Tipo de participantes

Critérios de inclusão: gestantes que receberam antibioticoterapia no terceiro trimestre de gestação e/ou seus recém-nascidos;

Critérios de exclusão: mulheres não grávidas; gestantes do primeiro e segundo trimestre; recém-nascidos cujas mães receberam antibioticoterapia apenas no primeiro e/ou segundo trimestre;

Tipo de intervenção

Critérios de inclusão: uso de nitrofurantoína por qualquer período, dose, via ou motivo;

Critérios de exclusão: tratamento com outro antibiótico, sem associação com nitrofuranos;

Tipo de comparador

Critérios de inclusão: grupo comparador tratado com qualquer outro antibiótico; grupo

comparador com qualquer outro tratamento (placebo ou não); grupo comparador com nenhum tratamento;

Critérios de exclusão: ausência de grupo comparador

Desfechos primários

Critérios de inclusão: diagnóstico e/ou tratamento de anemia hemolítica, kernicterus ou icterícia neonatal; Nível sérico de bilirrubina.

Tipo de estudo

Critérios de inclusão: coortes, ensaios clínicos randomizados (ECR) e outros estudos de intervenção com grupo controle, experimentais ou observacionais; Tais modelos de estudo foram selecionados por apresentar comparação com grupo controle, característica indispensável para a delimitação do efeito de intervenção.

Critérios de exclusão: revisões sistemáticas, avaliações econômicas, guidelines, overviews, relatos de caso, serie de caso, estudos primários sem grupo controle;

Fontes de informação

As pesquisas foram executadas nos seguintes motores de busca: MEDLINE/PubMED, Embase, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Trip Medical Database (Trip Database), Cochrane Library, ClinicalTrials, Gray Literature Database, Google Scholar e o BrazilianRegistry of Clinical Trials (REBEC). Por não haver resultados relevantes nas bases de dados REBEC e Grey Literature Database, foi adicionada a base World Wide Science para pesquisa de literatura cinzenta. Não houve restrições para período de publicação ou idioma.

Estratégias de busca

Estratégias de busca de alta sensibilidade foram elaboradas utilizando termos de vocabulário controlado DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (Medical Subject Headings), assim como sinônimos dos termos referentes a população, intervenção e desfechos relevantes à questão de pesquisa^{26,31}. As buscas foram realizadas entre julho e agosto de 2023.

Para a estratégia de busca utilizada na PUBMED foram combinados os termos:

População: ("Infant, Newborn"[Mesh] OR (Infants, Newborn) OR (Newborn Infant*) OR (Newborn*) OR (neonate*)) OR ("Pregnancy"[Mesh] OR (Pregnanc*) OR (Gestation*)) OR ("Pregnant Women"[Mesh] OR (Pregnant Woman) OR (Woman, Pregnant) OR (Women, Pregnant))

Intervenção: "Nitrofurantoin"[Mesh] OR (Furadoine) OR (Nitrofurantoin, Monohydrate) OR (Furantoin) OR (Macrochantin) OR (Nitrofurantoin Sodium Salt) OR (Furadantin*) OR (Furadonine) OR ("Anti-Bacterial Agents"[Mesh] OR (Agents, Anti-Bacterial) OR (Anti Bacterial Agents) OR (Antibacterial Agents) OR (Agents, Antibacterial) OR (Antibacterial Agent) OR (Agent, Antibacterial) OR (Anti-Bacterial Compounds) OR (Anti Bacterial Compounds) OR (Compounds, Anti-Bacterial) OR (Anti-Bacterial Agent) OR (Agent, Anti-Bacterial) OR (Anti Bacterial Agent) OR (Anti-Bacterial Compound) OR (Anti Bacterial Compound) OR (Compound, Anti-Bacterial) OR (Bacteriocidal Agents) OR (Agents, Bacteriocidal) OR (Bacteriocidal Agent) OR (Agent, Bacteriocidal) OR Bactericide* OR (Anti- Mycobacterial Agents) OR (Agents, Anti-Mycobacterial) OR (Anti Mycobacterial Agents) OR (Anti-Mycobacterial Agent) OR (Agent, Anti-Mycobacterial) OR (Anti Mycobacterial Agent) OR (Antimycobacterial Agent) OR (Agent, Antimycobacterial) OR (Antimycobacterial Agents) OR (Agents, Antimycobacterial) OR Antibiotic*)

Desfecho: ("Pregnancy Complications"[Mesh] OR (Complication*, Pregnancy) OR (Pregnancy Complication) OR (Adverse Birth Outcome*) OR (Birth Outcome, Adverse) OR

(Outcome, Adverse Birth)) OR ("Female Urogenital Diseases and Pregnancy Complications"[MeSH Terms]) AND ("Anemia, Hemolytic"[Mesh] OR (Hemolytic Anemia) OR (Haemolytic Anaemia*) OR (Anaemia, Haemolytic)) OR ("Kernicterus"[Mesh] OR (Encephalopath*, Bilirubin) OR (Bilirubin Encephalopath*) OR (Hyperbilirubinemic Encephalopath*) OR (Encephalopath*, Hyperbilirubinemic)) OR ("Jaundice, Neonatal"[Mesh] OR (Neonatal Jaundice) OR (Severe Jaundice in Newborn) OR (Severe Jaundice in Neonate) OR (Icterus Gravis Neonatorum))

Tipo de estudo: "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR (Clinical Trials, Randomized) OR (Trials, Randomized Clinical) OR (Controlled Clinical Trials, Randomized) OR (Intervention Study) OR "Non-Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (Non Randomized Controlled Trials as Topic) OR (Controlled Clinical Trials, Non-Randomized) OR (Clinical Trials, Nonrandomized) OR (Clinical Trial, Nonrandomized) OR (Nonrandomized Clinical Trial) OR (Nonrandomized Clinical Trials) OR (Trial, Nonrandomized Clinical) OR (Trials, Nonrandomized Clinical) OR (Controlled ClinicalTrials, Nonrandomized) OR (Clinical Trials, Non-Randomized) OR (Clinical Trials, NonRandomized) OR (Non-Randomized Clinical Trial) OR (Trials, Non-Randomized Clinical).

Esta estratégia serviu como padrão para a busca nas outras bases de dados. As estratégias foram adaptadas para execução de acordo com critérios específicos de cada base de dados.

Processo de seleção

Todo processo de triagem (por leitura de título e abstract) e seleção (por leitura de texto completo) foi realizado de forma pareada e cegada, onde os conflitos foram resolvidos por consenso entre pesquisadores ao final de cada passo^{27,32}. Os estudos identificados foram exportados para a plataforma Rayyan®, software de interface web de apoio à elaboração de revisões sistemáticas³³. Após a exclusão manual de duplicidades, dois revisores (JHH, SPTO) realizaram calibragem prévia de julgamento com uma amostra de cem referências, seguida de

triagem por leitura de título e resumo dos artigos segundo critérios de inclusão e exclusão delimitados. Os estudos selecionados foram importados para o software Mendeley®, onde se procedeu a seleção dos artigos de inclusão por leitura de texto completo.

Na impossibilidade de recuperação de texto completo de artigos para inclusão, procedeu-se contato com autor/instituição responsável via e-mail.

Processo de coleta de dados

A extração de dados dos artigos incluídos foi realizada por dois revisores (JHH, SPTO) de forma pareada, cegada e independente, resolvendo inconsistências por consenso. Foi utilizada para extração formulário previamente elaborado e testado pelos autores, em software Microsoft Word. Dados complementares sobre artigos de inclusão foram solicitados via e-mail^{27,32}.

Lista de dados

Os dados coletados foram: autor; ano de publicação; título; tipo de estudo; objetivos; tamanho total da amostra; cenário; idade gestacional durante intervenção/controle; país onde ocorreu a pesquisa; desfecho mensurados pelo estudo; forma de mensuração/definição dos desfechos (ponto de tempo, método de análise); tempo de acompanhamento; população no grupo intervenção; descrição da intervenção (droga, dose diária, número de dias); número de eventos (icterícia, anemia hemolítica e/ou kernicterus neonatal) ou média $\pm$ desvio padrão (nível sérico de bilirrubina) dos desfechos no grupo intervenção; população no grupo controle, descrição do controle (se placebo, droga ou nenhuma intervenção, com dose diária e número de dias); número de eventos (icterícia, anemia hemolítica e/ou kernicterus neonatal) ou média $\pm$ desvio padrão (nível sérico de bilirrubina) dos desfechos de no grupo controle; fonte de financiamento e conflitos de interesse.

Avaliação do risco de viés dos estudos

Dois revisores (JHH, STO) pareados e cegados avaliaram o risco de viés do estudo selecionado, resolvendo inconsistências por consenso. Foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias in Non-Randomized Studies – of Intervention* (ROBINS-I), desenvolvida para relatar o risco de viés de estudos de intervenção observacionais não randomizados. A ferramenta avalia sete domínios: viés por confundimento, viés de seleção de participantes, viés na classificação das intervenções, viés por desvio das intervenções pretendidas, viés por dados faltantes, viés na medida dos desfechos e viés na seleção de resultados reportados. Cada domínio foi julgado individualmente e classificado como baixo risco de viés, moderado risco de viés, grave risco de viés ou risco crítico^{34,35}. Os resultados da avaliação foram agrupados e apresentados em tabela elaborada a partir do aplicativo web *robvis*³⁶.

Medidas de efeito

Desfechos de variáveis categóricas (icterícia, anêmica hemolítica e kernicterus neonatal) foram descritos por grupo, em número absoluto e relativo de eventos; a comparação entre grupos foi apresentada em magnitude relativa (*Odds Ratio*) e absoluta (diferença de casos a cada mil pacientes). Não foram identificadas variáveis contínuas de interesse no estudo de inclusão.

Métodos de síntese

Foi prevista síntese quantitativa por meio de metanálise empregando modelo de efeitos fixos, com cálculo de heterogeneidade pelo teste I-quadrado e qui-quadrado, bem como análise de subgrupos na presença de heterogeneidade e análise de viés de publicação por teste de Egger e Funnel Plot²⁶.

A síntese e cálculo das medidas de efeito foram realizados utilizando o software GRADEpro GDT, com apresentação dos resultados por cada desfecho e comparação em tabelas próprias³⁷.

Avaliação da certeza da evidência e viés de publicação

A confiança da evidência foi avaliada utilizando o método GRADE, que classifica o confiabilidade no resultado agrupado dos estudos como Alta, Moderada, Baixa e Muito Baixa³⁸. Nesta abordagem, evidências de estudos observacionais iniciam com a classificação “Baixa”, podendo esta confiabilidade ser rebaixada com base na avaliação de quatro fatores: risco de viés, inconsistência, evidência indireta e imprecisão. Outros fatores avaliados podem aumentar o nível de confiança nos achados, sendo estes: baixa probabilidade de viés de publicação, efeito de grande magnitude, influência de fatores de confusão e identificação de gradiente dose resposta³⁸.

RESULTADOS

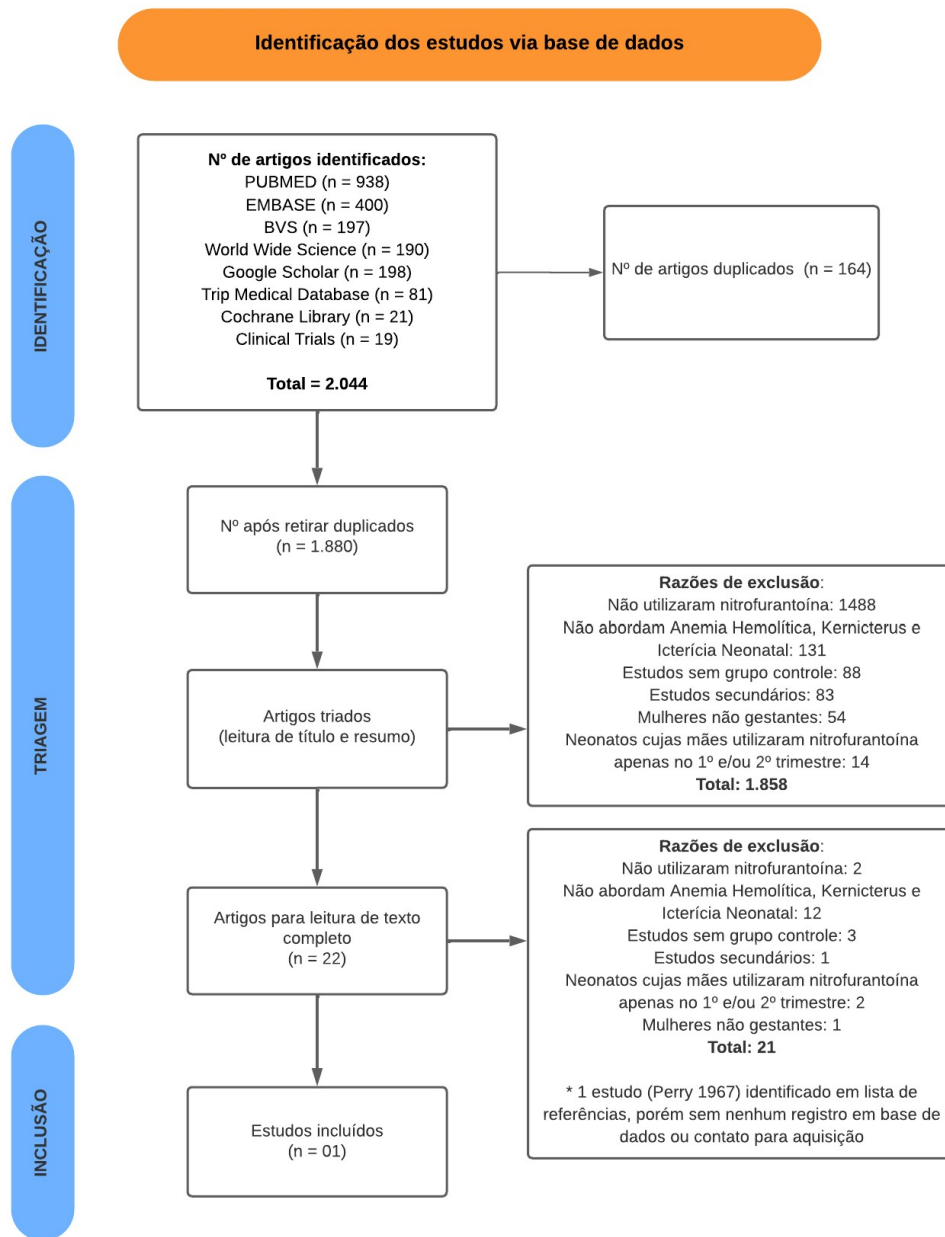
Foram identificadas 2.044 referências, com 164 removidas por duplicidade e 1.880 excluídas após leitura pareada e cegada de título e resumo.. O processo de identificação, triagem e seleção dos estudos está descrito na **Figura 1**, fluxograma adaptado do PRISMA²⁹. A lista dos estudos excluídos é apresentada no **Apêndice I**.

Dos 22 estudos elegíveis para leitura de texto completo, apenas o artigo “*Neonatal Outcomes After Gestational Exposure to Nitrofurantoin*”, de 2013, atendeu aos critérios de inclusão desta revisão. Trata-se de uma coorte retrospectiva realizada na Noruega que correlacionou duas bases de dados nacionais, uma de registro de nascimentos (*The Medical Birth Registry of Norway*) e uma de prescrições medicamentosas (*Norwegian Prescription Database*). O estudo analisou 180.120 gestações de 2004 a 2008 e sua relação com o uso da Nitrofurantoína pelas gestantes em comparação ao uso de Pivmecillinam e à não exposição a antibioticoterapia³⁹.

Para análise dos desfechos as gestações foram divididas conforme o período de exposição ao antibiótico: a) todo período gestacional, da concepção ao parto; b) primeiro trimestre; c)

segundo e terceiro trimestre; d) trinta dias antes do parto. Considerando que essa revisão sistemática objetivou analisar a exposição de gestantes a nitrofurantoína no terceiro trimestre, e que a referida coorte não apresentou os dados de terceiro trimestre de maneira isolada, dados complementares foram solicitados por e-mail nos dias 12 de dezembro de 2023, 11 de janeiro de 2024 e 23 de janeiro de 2024, sem sucesso. Esta revisão, portanto, trabalhou com os dados relativos a exposição da nitrofurantoína 30 dias antes do parto. O **Quadro 1** apresenta as características deste estudo.

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos para revisão sistemática



Fonte: Adaptado do checklist PRISMA (2020) para relato de revisão sistemática

Quadro 1 - Características do estudo incluído na revisão sistemática

Características do estudo	
Autor	Nordeng, H; Lupattelli, A; Ramoren, M; Koren, G;
Ano de publicação	2013
Título	Neonatal Outcomes After Gestational Exposure to Nitrofurantoin
Tipo de estudo	Coorte retrospectiva
Objetivos	Estimar se a exposição gestacional à nitrofurantoína está associada ao aumento de má formações fetais, desfechos gestacionais negativos e complicações perinatais
Desfechos de interesse para a revisão	Icterícia Neonatal – crianças que requerem fototerapia ou transfusão Anemia Hemolítica – diagnosticados e notificados no banco de dados Medical Birth Registry of Norway Kernicterus – não houve casos de Kernicterus segundo o estudo
Dados da população	
Tamanho total da amostra	N total: 135.638 gestações N nitrofurantoína: 979 gestações N pivmecillinam: 3.770 gestações N sem exposição: 130.889 gestações
Características	Gestantes que fizeram uso de nitrofurantoína ou pivmecillinam nos últimos 30 dias antes do parto. O grupo controle foi composto por gestantes para as quais não houve dispensação de antibióticos sistêmicos durante a gravidez.
País	Noruega
Idade gestacional	Trinta dias antes do parto. Obs: O artigo não separa dados de gestantes de segundo e terceiro trimestre. Tentativas de comunicação com autores foi infrutífera.
Desfecho	Registro de tratamento clínico de icterícia, anemia hemolítica e/ou kernicterus
Tempo de Seguimento	Até alta hospitalar
Dados do grupo intervenção	
N total	979 gestações (959 no resumo)
N desfecho	N icterícia neonatal: 103 (10.8% segundo autores; 10.5% refazendo cálculo) N anemia hemolítica: 4 (0.42%) N kernicterus: 0 (0%)
Intervenção	Nitrofurantoína
Dose diária	Não informada
Nº de dias	Não informada
Dados do grupo doença (Pivmecillinam)	
N total	3.770 gestações
N desfecho	N icterícia neonatal: 332 (8.8%)

	N anemia hemolítica: 15 (0.41%)
	N kernicterus: Não informado
Intervenção	Pivmecillinam
Dose diária	Não informada
Nº de dias	Não informada
Dados do grupo populacional	
N total	130.889
N desfecho	N icterícia neonatal: 10.602 (8.1%)
	N anemia hemolítica: 419 (0.32%)
	N kernicterus: 7 (0,0053%)
Intervenção	Sem intervenção
Dose diária	Não se aplica
Nº de dias	Não se aplica
Resultados apresentados	
Nitrofurantoína x Pivmecillinam	
Icterícia Neonatal:	
Análise univariada: adjusted OR 1.32, 95% CI 1.04–1.68	
Análise multivariada: adjusted OR 1.25, 95% CI 0.93–1.69	
Anemia Hemolítica: Não realizada	
Nitrofurantoína x Nenhum intervenção	
Icterícia Neonatal:	
Análise multivariada: adjusted OR 1.31, 95% CI 1.02–1.70	
Anemia Hemolítica:	
Análise univariada: OR 1.29, 95% CI 0.48–3.44; Adjusted OR 1.18, 95% CI 0.38–3.68	
Fonte de financiamento e conflito de interesse	
Nenhuma fonte de financiamento ou conflito de interesse foi declarado	

Fonte: Adaptado do manual MECIR para relato das características dos estudos incluídos

Risco de Viés dos Estudos Incluídos

A análise do risco de viés é apresentada na **Figura 2**. O único estudo incluído, NORDENG et al., 2013, apresentou moderado risco de viés geral.

Houve moderado risco de viés por confundimento (D1), uma vez que as gestantes não foram diretamente acompanhadas pela pesquisa e a definição de grupo intervenção foi inferida a partir das prescrições inseridas no banco de dados nacional. Podem ter ocorrido outros fatores

confundidores não mensurados, antes ou após a exposição, capazes de se relacionar à intervenção e/ou afetar o desfecho.

O estudo apresentou baixo risco de viés para os domínios: viés na seleção dos participantes (D2), viés na classificação das intervenções (D3), viés por desvio das intervenções pretendidas (D4) e viés por dados faltantes (D5).

O domínio D6 (viés na medida dos desfechos) também teve moderado risco de viés, pois os profissionais responsáveis pela aferição do desfecho provavelmente tiveram acesso ao histórico gestacional de uso de antibioticoterapia. Além disso, há possibilidade de erros na mensuração e cálculos apresentados, pois há uma inconsistência no relato do quantitativo da população exposta a nitrofurantoína 30 dias antes do parto e a incidência de desfecho icterícia neonatal.

O moderado risco de viés também foi contado no domínio D7 (viés na seleção dos dados reportados) porque o relato seletivo dos resultados limitou a realização das estimativas de efeito para o uso da nitrofurantoína no terceiro trimestre. A comparação Nitrofurantoína x Pivmecillinam foi pouco explorada na discussão e conclusão.

Figura 2 – Domínios para o risco de viés

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Geral
Nordeng et al. 2013	—	+	+	+	+	—	—	—

Domínios:	Julgamento:
D1: Viés por confundimento	— Risco moderado
D2: Viés na seleção dos participantes	+
D3: Viés na classificação das intervenções	+
D4: Viés por desvio das intervenções pretendidas	+
D5: Viés por dados faltantes	+
D6: Viés na medida dos desfechos	— Risco moderado
D7: Viés na seleção dos dados reportados	— Risco moderado

Resultados individuais do estudo incluído

Ao todo 5.794 gestantes utilizaram nitrofurantoína. Destas 1.334 utilizaram no primeiro trimestre, 4.714 utilizaram no segundo e terceiro trimestres e 979 utilizaram faltando 30 dias para o parto. As 979 gestações com exposição à Nitrofurantoína 30 dias antes do parto tiveram os desfechos comparados à 3.770 gestações expostas à Pivmecillinam, também 30 dias antes do parto - ambos grupos expostos a suposta infecção do trato urinário. Estes grupos também foram comparados com 130.889 gestações sem exposição à antibióticos e, portanto, supostamente não expostas à infecção do trato urinário.

O estudo apresentou inconsistência na população exposta a nitrofurantoína relatada (979 gestações em método, resultados e resumo; 959 em uma aparição no resumo) e nas proporções calculadas (10,8% de incidência de icterícia relatada, quando 103 casos em uma população de 979 infere uma incidência de 10,5%). Desta forma, as incidências, *odds ratios* e intervalos de confiança foram recalculados para análise desta revisão utilizando 103 casos de icterícia neonatal em 979 gestações expostas à nitrofurantoína.

A comparação entre os grupos expostos à nitrofurantoína e pivmecillinam não demonstrou diferenças estatisticamente significativas para os desfechos icterícia neonatal (OR 1,22; IC95% 0,96 – 1,54; $p = 0,098$) e anemia hemolítica (OR 1,03; IC95% 0,34 – 3,10; $p = 0,962$), não sendo possível a estimativa para o desfecho Kernicterus por ausência de eventos em ambos os grupos. Na análise multivariada apresentada pela autora, o desfecho icterícia apresentou diferença não significativa (OR ajustado 1,32; IC95% 0,93 – 1,69); já o desfecho anemia hemolítica não teve razão de chances calculada por baixo poder estatístico. O modelo utilizado ajustou para prematuridade, sexo neonatal, ano de nascimento, uso de oxitocina para induzir o parto,

A comparação entre o grupo exposto a nitrofurantoína e não exposto a antibióticos apresentou chance aumentada de icterícia neonatal no grupo intervenção (OR 1,33; IC95% 1,09

– 1,64; $p = 0,006$) e diferença não significativa para o desfecho anemia hemolítica (OR 1,28; IC95% 0,48 – 3,43; $p = 0,627$). Com nenhum caso relatado de Kernicterus no grupo nitrofurantoína e 7 casos no grupo não exposto à antibióticos, não houve diferença significativa entre grupos (OR 8,91; IC95% 0,51 – 156,08; $p = 0,134$). Análise multivariada do estudo original para os desfechos icterícia neonatal e anemia hemolítica apresentaram, respectivamente, OR ajustado 1,31 (IC95% 1,02 – 1,70) e OR ajustado 1,18 (IC95% 0,38 – 3,68).

Qualidade da evidência

Foram identificadas as comparações “Nitrofurantoína vs Nenhuma intervenção” e “Nitrofurantoína vs Pivmecillinam”, e apresentados os desfechos “Icterícia Neonatal”, “Anemia Hemolítica” e “Kernicterus” para cada comparação. A evidência foi de qualidade muito baixa para todos os desfechos conforme apresentado na Tabela de Sumário de Resultados (**Tabela 1**). O rebaixamento da evidência foi fundamentado na inclusão de um único estudo observacional, com limitações metodológicas e moderado risco de viés. A falta de dados para o período do terceiro trimestre gestacional e a imprecisão apresentada também contribuíram para o rebaixamento da evidência.

Tabela 1 – Sumário de Resultados conforme perfil de evidências GRADE

Avaliação da confiabilidade							Nº de pacientes		Efeito		Confiabilidade	Importância do desfecho
Nº de estudos	Desenho do estudo	Risco de Viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Nitrofurantoína	Pivmecillinam	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Nitrofurantoína VS Pivmecillinam – Icterícia neonatal (seguimento: média 4 semanas; avaliado com: CID-10 registrado no Medical Registry of Norway)												
1	Coorte retrospectiva (observacional)	Grave	Não grave	Grave	Muito grave	Nenhuma	103/979 (10,5%)	332/3770 (8,8%)	OR 1,22 (0,96 a 1,54)	17 a mais a cada 1.000 (de 3 a menos a 41 a mais)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Nitrofurantoína VS Pivmecillinam – Anemia hemolítica (seguimento: média 4 semanas; avaliado com: CID-10 registrado no Medical Registry of Norway)												
1	Coorte retrospectiva (observacional)	Grave	Não grave	Grave	Extremamente grave	Nenhuma	4/979 (0,4%)	15/3770 (0,4%)	OR 1,03 (0,34 a 3,10)	0 a mais a cada 1.000 (de 3 a menos a 41 a mais)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Nitrofurantoína VS Pivmecillinam – Kernicterus (seguimento: média 4 semanas; avaliado com: CID-10 registrado no Medical Registry of Norway)												
1	Coorte retrospectiva (observacional)	Grave	Não grave	Grave	Extremamente grave	Nenhuma	0/979 (0,0%)	0/3770 (0,0%)	Não estimável	Não estimável	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Nitrofurantoína VS Nada – Icterícia neonatal (seguimento: média 4 semanas; avaliado com: CID-10 registrado no Medical Registry of Norway)												
1	Coorte retrospectiva (observacional)	Grave	Não grave	Grave	Grave	Nenhuma	103/979 (10,5%)	10602/3770 (8,1%)	OR 1,33 (1,09 a 1,64)	24 a mais a cada 1.000 (de 7 a menos a 45 a mais)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Nitrofurantoína VS Nada – Anemia hemolítica (seguimento: média 4 semanas; avaliado com: CID-10 registrado no Medical Registry of Norway)												
1	Coorte retrospectiva (observacional)	Grave	Não grave	Grave	Extremamente grave	Nenhuma	4/979 (0,4%)	419/3770 (0,3%)	OR 1,28 (0,48 a 3,43)	1 a mais a cada 1.000 (de 2 a menos a 8 a mais)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
Nitrofurantoína VS Nada – Kernicterus (seguimento: média 4 semanas; avaliado com: CID-10 registrado no Medical Registry of Norway)												
1	Coorte retrospectiva (observacional)	Grave	Não grave	Grave	Extremamente grave	Nenhuma	0/979 (0,0%)	7/3770 (0,0%)	OR 8,91 (0,51 a 156,08)	0 a mais a cada 1.000 (de 0 a menos a 8 a mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

DISCUSSÃO

Apesar dos seus efeitos satisfatórios no tratamento de ITU em mulheres em geral, a nitrofurantoína tem sido tratada como medicação absolutamente proibida no terceiro trimestre de gestação por suposto risco aumentado de icterícia, anemia hemolítica, e kernicterus neonatal. A revisão da literatura evidenciou que esta afirmação não está alicerçada em evidências científicas robustas, e sim na falta delas.

As primeiras associações sobre o risco de hemólise causado pela nitrofurantoína foram realizadas por West em 1956, em um relato de caso de um homem negro, obeso, de 28 anos, que adquiriu anemia hemolítica durante o tratamento com nitrofurantoína. Neste estudo não foi documentado que o paciente possuía anormalidades de células sanguíneas, fator de confusão importante para o caso⁴⁰.

Nos anos 2000, Bruel também reforçou esta hipótese com o relato de caso de anemia hemolítica em um neonato cuja mãe fez uso de nitrofurantoína no último trimestre de gestação. Segundo o autor, a imaturidade do sistema enzimático do RN expõe-no ao risco de anemia hemolítica. Neste caso, foi descartada a hipótese de deficiência de G-6-PD e anemia hemolítica hereditária⁸.

Estes trabalhos iniciais foram fundamentais para se estabelecer as precauções da FDA (*Food and Drug Administration*) e da *Canadian Compendium of Pharmaceuticals and Specialties*. Segundo o FDA, a nitrofurantoína se encaixava na categoria gravidez B, onde não há estudos adequados, especialmente durante o último trimestre de gestação⁴.

Em contrapartida, outro estudo americano de 1956 relatou uma série de casos onde foram tratadas 11 mulheres gestantes para ITU com nitrofurantoína (sem especificar em qual trimestre foram tratadas) e não foi relatado nenhum caso de anemia hemolítica ou icterícia⁴¹.

Entre 1972 e 1980, Hailey e colaboradores realizaram um estudo observacional a partir de sua prática clínica privada. Eles acompanharam mulheres grávidas, saudáveis, tratadas com

nitrofurantoína para ITU e seus recém-nascidos; e compararam a incidência de anomalias em neonatos e a prevalência dos desfechos na população em geral. Não houve evidência de que a nitrofurantoína implicasse em toxicidade para o feto e também não foi observado icterícia neonatal em nenhum dos bebês. Infelizmente, a comparação entre grupos não foi possível por falta de dados censitários sobre o desfecho¹⁰.

Em 1985, Whalley relatou que, de 5.000 mulheres grávidas tratadas com nitrofurantoína em sua clínica, nenhuma teve o diagnóstico de icterícia em seus neonatos⁶. Neste artigo, os autores citam que em 1967, Perry e colaboradores realizaram uma análise retrospectiva de 101 gestantes que receberam 200-400mg de nitrofurantoína por dia, durante 9 dias; e compararam com grupo controle de 101 gestantes sem nenhuma intervenção⁴². Não houve diferença entre os grupos para o desfecho icterícia neonatal^{6,42}. Apesar dos nossos esforços, não conseguimos acessar esta pesquisa e analisar se este tratamento ocorreu no terceiro trimestre de gestação.

Em 1990, Gait, em um estudo transversal que analisou um banco de dados de registro de reações adversas de um fabricante americano, apresentou 11 casos de reações hemolíticas em gestantes (7 delas com deficiência de G-6-PD) e 9 em recém nascidos após uso da nitrofurantoína. Os neonatos tiveram recuperação completa da icterícia sem demais complicações e o autor afirma que a icterícia fisiológica normal do recém-nascido pode ser responsável por alguns ou todos esses casos⁹.

Segundo nossos resultados, a chance de icterícia neonatal, anemia hemolítica e kernicterus não foi maior nos grupos expostos a nitrofurantoína em comparação aos grupos expostos ao antibiótico pivmecillinam, ambos os grupos supostamente diagnosticados com ITU. A chance de desfechos de maior gravidade, como anemia hemolítica e kernicterus, também não foi aumentada no grupo exposto a nitrofurantoína em comparação ao grupo que não teve infecção do trato urinário e não foi submetido a antibioticoterapia. Nesta última comparação, o intervalo de confiança demonstrou que a chance aumentada de icterícia neonatal

pode estar entre 9% e 64%, entretanto, como destacado anteriormente, os dois grupos não estavam sujeitos aos mesmos fatores de confusão.

A avaliação GRADE apontou uma confiabilidade da evidência muito baixa para todos os desfechos. A certeza da evidência foi limitada pela falta de estudos observacionais ou experimentais com grupo controle, baixo risco de viés e bom poder estatístico que atestem de maneira mais robusta os verdadeiros resultados de risco do uso da nitrofurantoína a termo. O único estudo incluído apresenta limitações e moderado risco de viés geral, especialmente pelo fato da exposição das gestantes ter sido mensurada de maneira indireta e pela inconsistência nos números apresentados.

Implicações para a prática e pesquisas futuras

Os dados apresentados sugerem que a nitrofurantoína pode se tornar uma opção terapêutica para gestantes com ITU de terceiro trimestre no futuro, e, portanto, merece mais estudos primários sobre o tema. Pesquisas não têm demonstrado risco aumentado no uso de nitrofurantoína em gestantes para outros desfechos como parto prematuro, malformações fetais, aborto, baixo peso ao nascer, Escore de Apgar baixo, entre outros^{39,43-45}.

Limitações do estudo

Essa revisão sistemática foi conduzida visando minimizar ao máximo o risco de viés. Infelizmente, não tivemos acesso ao texto completo de Perry e colaboradores (1967). É possível que ele tenha atendido aos critérios de inclusão, e, portanto, potencial de alterar os resultados aqui apresentados. Além disso, não conseguimos contato com os autores da única coorte incluída³⁹. Assim, inferimos que o número correto de participantes no grupo Nitrofurantoína foi de 979, e não de 959, com base na frequência com que esses números são mencionados no artigo, contudo há incerteza nessa escolha.

Por fim, a proposta desta revisão foi de esclarecer as consequências da nitrofurantoína no terceiro trimestre gestacional, porém, os resultados foram limitados à exposição nos 30 dias que antecedem o parto devido à disponibilidade dos dados acessíveis. Esses fatores representam limitações importantes nesta revisão.

CONCLUSÃO

A nitrofurantoína tem sido contraindicada no terceiro trimestre de gestação por suposto risco aumentado de icterícia, anemia hemolítica e kernicterus neonatais. Os resultados apresentados nesta revisão, que teve uma única coorte incluída, demonstraram que essa afirmação não se sustenta para os desfechos anemia hemolítica e kernicterus, que não tiveram diferença intergrupos. A magnitude do efeito em relação ao desfecho icterícia neonatal é incerto. A qualidade da evidencia ainda é muito baixa para os três desfechos. Mais estudos são necessários.

OUTRAS INFORMAÇÕES

Potencial conflito de interesse

Não há.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi realizado com apoio da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul da e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES – código 001).

REFERÊNCIAS

1. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Infecção do trato urinário. Febrasgo. 2021;49:1–22.
2. Stella AE, Oliveira AF de. Padrões de resistência a antibióticos em enterobactérias isoladas de infecções do trato urinário em gestantes. Res Soc Dev. 2020;9(8):1–13.
3. ten Doesschate T, Groenwold RHH, Bonten MJM, van Werkhoven CH. Effectiveness of extended- versus normal-release nitrofurantoin for cystitis: an instrumental variable analysis. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2019 Nov 1 [citado 2023 Out 9];74(11):3337–43. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article/74/11/3337/5556376>
4. Cimolai N, Cimolai T. Nitrofurantoin and pregnancy. Can Med Assoc J [Internet]. 2007 Jun 19 [cited 2023 Oct 9];176(13):1860–1. Disponível em: <http://www.cmaj.ca/cgi/doi/10.1503/cmaj.1070028>
5. Krischak MK, Rosett HA, Sachdeva S, Weaver KE, Heine RP, Denoble AE, et al. Beyond Expert Opinion: A Comparison of Antibiotic Regimens for Infectious Urinary Tract Pathology in Pregnancy. Am J Perinatol Reports [Internet]. 2020 Out 12 [citado 2023 Out 9];10(04):e352–6. Disponível em: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0040-1718384>
6. Whalley PJ. Management of urinary tract Infection during pregnancy. In: Recent advances in the treatment of urinary tract infections. 1985. p. 37–43.
7. Mantecorp Indústria Química e Farmacêutica LTDA. Nitrofurantoína. Rio de Janeiro; 2019.
8. Bruel H, Guillemant V, Saladin-Thiron C, Chabrolle JP, Lahary A, Poinso J. Anémie hémolytique chez un nouveau-né après prise maternelle de nitrofurantoïne en fin de grossesse. Arch Pédiatrie. 2000 Jul;7(7):745–7.

9. Gait JE. Hemolytic reactions to nitrofurantoin in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: Theory and practice. Hartshorn EA, editor. *DICP, Ann Pharmacother* [Internet]. 1990 Dec [cited 2023 Nov 16];24(12):1210–3. Disponible em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2089833/>
10. Hailey FJ, Fort H, Williams JC, Hammers B. Foetal Safety of Nitrofurantoin Macrocrystals Therapy during Pregnancy: A Retrospective Analysis. *J Int Med Res*. 1983;11(6):364–9.
11. Beal AC, Chou SC, Palmer RH, Testa MA, Newman C, Ezhuthachan S. The changing face of race: Risk factors for neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2006;117(5):1618–25.
12. Bhutani VK, Johnson L. Kernicterus in Late Preterm Infants Cared for as Term Healthy Infants. *Semin Perinatol*. 2006;30(2):89–97.
13. Keren R, Bhutani VK, Luan X, Nihtianova S, Cnaan A, Schwartz JS. Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinaemia: A comparison of two recommended approaches. *Arch Dis Child*. 2005;90(4):415–21.
14. Khoury MJ, Calle EE, Joesoef RM. Recurrence Risk of Neonatal Hyperbilirubinemia in Siblings. *Am J Dis Child*. 1988;142(10):1065–9.
15. Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Wi S, Liljestrand P, McCulloch C, Newman TB. Risk Factors for Severe Hyperbilirubinemia among Infants with Borderline Bilirubin Levels: A Nested Case-Control Study. *J Pediatr* [Internet]. 2008;23(1):1–7. Disponible em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
16. Maisels MJ, DeRidder JM, Kring EA, Balasubramaniam M. Routine transcutaneous bilirubin measurements combined with clinical risk factors improve the prediction of subsequent hyperbilirubinemia. *J Perinatol*. 2009;29(9):612–7.
17. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, Escobar GJ. Prediction and prevention of extreme

- neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(11):1140–7.
18. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Jaundice noted in the first 24 hours after birth in a managed care organization. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(12):1244–50.
 19. Seidman DS, Ergaz Z, Paz I, Laor A, Revel-Vilk S, Stevenson DK, et al. Predicting the risk of jaundice in fullterm healthy newborns: A prospective population-based study. *J Perinatol.* 1999;19(8 PART. 1):564–7.
 20. Heilberg I.P; Schor N. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário - ITU [Internet]. Vol. 49, *Revista Assoc med Bras.* 2003. p. 109–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S003452880400013X>
 21. Vicar EK, Acquah SEK, Wallana W, Kuugbee ED, Osbutey EK, Aidoo A, et al. Urinary Tract Infection and Associated Factors among Pregnant Women Receiving Antenatal Care at a Primary Health Care Facility in the Northern Region of Ghana. *Int J Microbiol.* 2023;2023.
 22. Nana T, Bhoora S, Chibabhai V. Trends in the epidemiology of urinary tract infections in pregnancy at a tertiary hospital in Johannesburg: Are contemporary treatment recommendations appropriate? *South African J Infect Dis.* 2021 Dec 9;36(1).
 23. Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiol e Serviços Saúde.* 2014;23(1):183–4.
 24. Garritty C, Gartlehner G, Kamel C, King VJ, Nussbaumer-Streit B, Stevens A, et al. Interim guidance from the cochrane rapid reviews methods group [Internet]. *Cochrane Rapid Rev.* 2020 [cited 2021 Sep 27]. p. 3. Disponível em: https://methods.cochrane.org/rapidreviews/sites/methods.cochrane.org/rapidreviews/files/public/uploads/cochrane_rr_-_guidance-23mar2020-final.pdf
 25. Diretrizes metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios

- clínicos. Ministério da saúde - Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Brasília; 2021. 1–95 p.
26. Higgins J et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions versão 6.2 (atualizado em fevereiro de 2021). 2021.
 27. Higgins JP, Lasserson T, Thomas J, Flemyng E, Churchill R. Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews (MECIR): Standards for the conduct of new Cochrane Intervention Reviews and the planning and conduct of updates. 2023;(August):57.
 28. Galvão TF, Tiguman GMB, Sarkis-Onofre R, Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. A declaração PRISMA 2020: Diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. Epidemiol e Serv Saude. 2022;31(2):1–20.
 29. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021 Mar;372.
 30. Higa JH, Batiston A, Bento ADL, Valdes G, Oliveira SPT. International prospective register of systematic reviews (PROSPERO): Neonatal jaundice , hemolytic disease and kernicterus after treatment with nitrofurantoin in third trimester pregnancy : a systematic review and meta-analysis. 2023;1–6.
 31. Berwanger O, Suzumura EA, Buehler AM, Oliveira JB. Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises? Rev Bras Ter Intensiva. 2007;19(4):475–80.
 32. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. 2011.
 33. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev [Internet]. 2016;5(1):1–10. Disponível em:

- <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
34. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. The Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I). *Bmj*. 2016;355:i4919.
 35. Sterne JACC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. Cochrane; ROBINS-I_detailed_guidance. *BMJ*. 2016;366(October):1–53.
 36. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods* [Internet]. n/a(n/a). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jrsm.1411>
 37. McMaster University, Evidence Prime. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Internet]. 2024. Disponível em: grade.pro
 38. Galvão TF, Pereira MG. Avaliação da qualidade da evidência de revisões sistemáticas. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. 2015 Mar [cited 2021 Jul 27];24(1):775–8. Available from: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009>
 39. Nordeng H, Lupattelli A, Romøren M, Koren G. Neonatal Outcomes After Gestational Exposure to Nitrofurantoin. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 Feb;121(2):306–13. Disponível em: <https://journals.lww.com/00006250-201302000-00015>
 40. West M. Hemolytic anemia in patient receiving nitrofurantoin. *Clin notes*. 1956;162(7):637–9.
 41. Diggs ES, Prevost EC, Valderas JG. Treatment of urinary tract infections in obstetric and gynecologic patients with nitrofurantoin. *Am J Obstet Gynecol*. 1956;71(2):399–401.
 42. Perry JE, Toney JD, Leblanc AL. Effect of nitrofurantoin on the human fetus. *Tex Rep Biol Med* [Internet]. 1967;25(2):270–2. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6035442>

43. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. Nitrofurantoin and congenital abnormalities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;95(1):119–26.
44. Goldberg O, Moretti M, Levy A, Koren G. Exposure to Nitrofurantoin During Early pregnancy and Congenital Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2015;37(2):150–6.
45. Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P, Crowther CA. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 26;2015(7).

4 DISCUSSÃO

A registro da revisão na plataforma PROSPERO garante um importante item de avaliação da qualidade metodológica de Revisões Sistemáticas. Além disso, o aceite do protocolo na revista *Medicine* e as poucas considerações indicadas na revisão por pares demonstram que a pesquisa foi conduzida de maneira satisfatória, tanto na forma quanto no conteúdo, atingindo um dos principais objetivos pedagógicos dos programas de pós-graduação *strictu sensu*. A Revisão Sistemática apresentou achados de impacto, especialmente para a prática clínica local. Não há evidências científicas que sustentem a afirmação de que a chance de Kernicterus em neonatos, após uso de Nitrofurantoína no terceiro trimestre pelas gestantes, seja consideravelmente aumentada, como vem sendo transmitido aos profissionais na cultura do serviço. Também não foram observadas diferenças significantes para o desfecho anemia hemolítica nas comparações entre grupos. A chance de icterícia neonatal foi aumentada apenas na comparação entre o grupo que fez uso da Nitrofurantoína e o grupo não exposto à ITU e à antibioticoterapia, importantes fatores de confusão para o desfecho analisado.

Apenas uma coorte retrospectiva atingiu os critérios de elegibilidade para a revisão sistemática, com um risco de viés geral classificado como moderado após aplicação da ferramenta ROBBINS-I. A avaliação GRADE apontou uma confiabilidade da evidência muito baixa para todos os desfechos. A certeza da evidência foi limitada pela falta de estudos observacionais ou experimentais com grupo controle, baixo risco de viés e bom poder estatístico.

Os resultados e discussão são apresentados de maneira mais pormenorizada nos artigos apresentados. Nossos achados sugerem que anitrofurantoína pode se tornar uma opção terapêutica para gestantes com ITU de terceiro trimestre no futuro, e, portanto, merece mais estudos primários sobre o tema. Essa revisão sistemática foi conduzida visando minimizar ao máximo o risco de viés e atingir todos os critérios para uma revisão sistemática de alta qualidade metodológica pelos instrumentos AMSTAR 2 e JBI Critical Appraisal Checklist for Systematic Review and Research Syntheses.

5 CONCLUSÃO

A nitrofurantoína tem sido contraindicada no terceiro trimestre de gestação por suposto risco aumentado de icterícia, anemia hemolítica e kernicterus neonatais. Os resultados desta pesquisa evidenciaram que essa afirmação não se sustenta para os desfechos anemia hemolítica e kernicterus, que não tiveram diferença intergrupos. A magnitude do efeito em relação ao desfecho icterícia neonatal é incerto. A qualidade da evidencia ainda é muito baixa para os três desfechos.

Estudos adicionais são essenciais. As evidências disponíveis sugerem que ensaios clínicos randomizados controlados, projetados para comparar os efeitos da nitrofurantoína com outros antibióticos considerados seguros para gestantes com infecção do trato urinário no terceiro trimestre, podem ser conduzidos com segurança significativa para os participantes.

Ampliar o conhecimento científico acerca dessa questão pode oferecer aos profissionais de saúde mais opções terapêuticas seguras. Especialmente quando a nitrofurantoína é o único antibiótico ao qual a cepa identificada não é resistente, ou quando não há outras alternativas disponíveis.

6 RELEVÂNCIA, IMPACTOS E APLICABILIDADE PARA A ESF

As evidências apresentadas indicam que ensaios clínicos randomizados controlados destinados a comparar os efeitos da Nitrofurantoína com outros antibióticos considerados seguros para gestantes diagnosticadas com infecção do trato urinário no terceiro trimestre podem ser realizados em etapas sequenciais, com considerável segurança para os participantes da pesquisa. Nessas fases, a amostragem pode ser gradualmente ampliada à medida que os dados de segurança se tornem mais robustos e consistentes.

Aprimorar a resposta científica para essa questão pode fornecer aos profissionais de saúde que trabalham na ESF alternativas no manejo da ITU e oferecer terapêuticas mais seguras as gestantes. Isso é especialmente relevante quando a Nitrofurantoína é o único antibiótico ao qual a cepa identificada não apresenta resistência, ou quando é a única opção disponível na rede. Em tais circunstâncias, a prescrição off-label da Nitrofurantoína tem sido uma prática recorrente entre os clínicos.

Este trabalho contribui não apenas com a ampliação do conhecimento científico, mas traz respostas aos profissionais e gestores da APS, indicando a possibilidade de melhor manejo da ITU em gestantes no contexto da Estratégia Saúde da Família.

7 REFERÊNCIAS

ALANAZI, M. Q. Clinical efficacy and cost analysis of antibiotics for treatment of uncomplicated urinary tract infections in the emergency department of a tertiary hospital in Saudi Arabia. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 17, n. August, p. 1209–1217, 2021.

ANJOS, N. de S. T. dos; PORTILHO, B. C. R. Elaboração da pergunta de pesquisa. **Métodos e técnicas de pesquisa qualitativa em saúde**, v. 1, p 73- 85, 2021.

ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED Secretaria Executiva. [S.l.: s.n.], v. 787, p 1 – 1239, 2021.

ATALLAH, A. N.; CASTRO, A. A. Revisão sistemática da literatura e metanálise. **Diagnóstico & Tratamento**, v. 2, p. 12–15, 1998.

BEAL, A. C. et al. The changing face of race: Risk factors for neonatal hyperbilirubinemia. **Pediatrics**, v. 117, n. 5, p. 1618–1625, 2006.

BENTO, A. L.; OLIVEIRA, S. P. T.; HIGA, J. H.; ZOLIN, K. P.; SILVA, L. F. G.; CORDEIRO, F. S.; VALDES, G. Fortalecendo o uso de evidências científicas para formulação de políticas públicas: relato de caso NEV PMCG. **Rev. Saúde Pública de Mato Grosso do Sul**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 58–67, 2022.

BERWANGER, O. et al. Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 19, n. 4, p. 475–480, 2007.

BETSCHART, C. et al. Guideline of the Swiss Society of Gynaecology and Obstetrics (SSGO) on acute and recurrent urinary tract infections in women, including pregnancy. **Swiss Medical Weekly**, v. 150, n. May, p. w20236, 2020.

BHUTANI, V. K.; JOHNSON, L. Kernicterus in late preterm infants cared for as term healthy infants. **Seminars in Perinatology**, v. 30, n. 2, p. 89–97, 2006.

BIREME; OPAS; OMS. **Sobre o DeCS – DeCS**. [S.l.: s.n.]. Disponível em: <https://decs.bvsalud.org/sobre-o-decs/>

BRANDON BOOKSTAVAR, P. et al. A review of antibiotic use in pregnancy. **Pharmacotherapy**, v. 35, n. 11, p. 1052–1062, 1 nov. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Atenção ao pré-natal de baixo risco**. Brasília, v. 11, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de ciência, tecnologia e insumos estratégicos. Departamento de ciência e tecnologia. **Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos**. Brasília: [s.n.], v. 7, p 1 – 98, 2021

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de ciência, tecnologia e insumos estratégicos. Departamento de ciência e tecnologia. **Diretrizes Metodológicas: Elaboração da revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica**. Brasília, 2014a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos **Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde**. Brasília-DF, 2014b.

BRASIL. **Portaria n. 2.436, de 21 de setembro de 2017**. Diário da República. 29/2011, Série I de 2011-02-10, 2017.

BRIGGS, G. G.; FREEMAN, R. K. Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk. 10. ed. [S.l.]: **Lippincott Williams & Wilkins**, 2014.

BRUEL, H. et al. Anémie hemolytique chez un nouveau-né après prise maternelle de nitrofurantoin en fin de grossesse. **Archives de Pédiatrie**, v. 7, n. 7, p. 745–747, 2000a.

CASTRO, A. A.; GUIDUGLI, F. Revisão Sistemática: Análise e Apresentação dos

Resultados Introdução. **Elaboração e Apresentação de Comunicação Científica**, p. 81–96, 2001.

CHU, C. M.; LOWDER, J. L. Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 219, n.1, p. 40–51, jul. 2018.

CIMOLAI, N.; CIMOLAI, T. Nitrofurantoin and pregnancy. **Canadian Medical Association Journal**, v. 176, n. 13, p. 1860–1861, 19 jun. 2007.

BRASIL. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988. Brasília, DF: Presidência da República, Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Constituicao/Constituicao.htm.

COOKE, A.; SMITH, D.; BOOTH, A. Beyond PICO: The SPIDER tool for qualitative evidence synthesis. **Qualitative Health Research**, v. 22, n. 10, p. 1435–1443, 2012.

CUNHA, A. Burke A. Nitrofurantoin – current concepts, v. 32, n. 1, p. 67–71, 1988.

CUNHA, A. C. Avaliação da atenção ao pré-natal na Atenção Básica no Brasil. V. 19, n. 2, p. 459–470, 2019.

CZEIZEL, A. E. et al. Nitrofurantoin and congenital abnormalities. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 95, n. 1, p. 119–126, 2001.

DE JONGE, L. et al. Antibiotics prescribed before, during and after pregnancy in the Netherlands: a drug utilization study. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 23, n. 1, p. 60–68, jan. 2014.

DE ROSSI, P. 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): **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 24, n.

2, p. 110–119, 2020.

DELGADO-RODRÍGUEZ, M.; SILLERO-ARENAS, M. Systematic review and meta-analysis. **Medicina Intensiva**, v. 42, n. 7, p. 444–453, out. 2018.

DIGGS, E. S.; PREVOST, E. C.; VALDERAS, J. G. Treatment of urinary tract infections in obstetric and gynecologic patients with nitrofurantoin. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 71, n. 2, p. 399–401, 1956.

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). **Infecção do trato urinário. Protocolos FEBRASGO**. São Paulo, v.49, p 1-22, 2021.

FIGUEIREDO, D. B. et al. O que é, para que serve e como se faz uma meta- análise? **Teoria e Pesquisa**, v. 23, n. 2, p. 205–219, 2007.

FLEISS, J. L. **Statistical methods for rates and proportions**. 2. ed. John Wiley & Sons, London, 218.

FONSECA, A. F. Reabilitação cardíaca baseada em evidências. **ABC Cardiol**, v. 85, n. 6, p. 432–439, 2005.

FORBES, C. D. **The management of urinary tract infections in women**. Oxford: Elsevier, 2009.

GALVÃO, T. F. Revisão sistemática da literatura: Passo a passo para busca e seleção dos artigos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 1, p. 47–55, 2015.

GERSCH, M. et al. Nitrofurantoin use in pregnancy and neonatal jaundice. **Pediatrics**, v. 31, n. 6, p. 937–944, 1963.

GOLDMAN, J. L.; DAVIES, S. K. Safety of nitrofurantoin macrocrystals for the treatment of uncomplicated cystitis in early pregnancy: A systematic review. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 72, n. 11, p. 2905–2910, 2017.

GOLDMAN, J. L.; DAVIES, S. K. Safety of nitrofurantoin macrocrystals for the

treatment of uncomplicated cystitis in early pregnancy: A systematic review. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 72, n. 11, p. 2905–2910, nov. 2017.

GRANERO MOLINA, J.; FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, E. Asistencia a mujeres com infecciones urinárias em el embarazo: uma revisão bibliográfica. **Matronas Prof**, v. 10, n. 1, p. 24–30, 2009.

GULERIA, K.; RATH, W. Severe pre eclampsia and eclampsia: Maternal and perinatal outcome in 254 cases. **The Journal of Obstetrics and Gynecology of India**, v. 70, n. 5, p. 436–441, 1 out. 2020.

HALDER, A. et al. Infections during pregnancy and risk of cerebral palsy. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 140, p. 104–117, jul. 2020.

HEWITT, R. G. Nitrofurantoin and hemolytic anemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient women. **Obstetrics & Gynecology**, v. 64, n. 5, p. 694–696, 1984.

HILL, K. Nitrofurantoin and spontaneous abortion. **Canadian Medical Association Journal**, v. 179, n. 11, p. 1219–1220, 18 nov. 2008.

HONIKMAN, J. V. First-trimester prenatal care. **Springer Science & Business Media**, 1994.

JOHNSON, L.; BHUTANI, V. K. Predischage management for infants at risk for hyperbilirubinemia. **Pediatrics**, v. 114, n. 1, p. 130–133, jul. 2004.

JOHNSON, L.; BINDRA, N.; BHUTANI, V. K. Risk of kernicterus in infants with borderline bilirubin levels: Effects of sepsis and respiratory distress. **Journal of Pediatrics**, v. 144, n. 4, p. 486–488, 2004.

KOONIN, L. M. et al. Complementary and alternative medicine use among women of reproductive age in the United States. **Journal of Women's Health**, v. 22, n. 4, p. 294–299, abr. 2013.

KUHN, T. Infection in pregnancy. [S.l.]: Elsevier, 2009.

LAGO, J. L. do; LEITE, J. L. Investigação e compreensão dos processos de trabalho da enfermagem. **REME Revista Mineira de Enfermagem**, v. 4, n. 1, p.22–32, 2000.

LEIBOVICI, L. Science and knowledge in clinical practice. [S.l.]: **Open University Press**, 2009.

LEVINE, L.; COHEN, E. H. Low-dose nitrofurantoin prophylaxis in pregnancy. **Obstetrics & Gynecology**, v. 37, n. 1, p. 129–133, 1971.

LIN, K. J. et al. Safety of macrolides during pregnancy. **The American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 214, n. 5, p. 618.e1-618.e15, maio 2016.

LIVINGSTON, D. C.; ALONSO, P. A. Acute pyelonephritis of pregnancy: A prospective study of 60 cases. **Obstetrics & Gynecology**, v. 45, n. 2, p. 167– 171, 1975.

LOUIE, L.; HOGG, W. Nitrofurantoin-induced hepatotoxicity. **Canadian Family Physician**, v. 61, n. 5, p. 409–412, maio 2015.

LUISE, C. D.; FERNANDO, C. M. A. O poder de uma revisão sistemática e metanálise. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 10, n. 1, p. 1–3, 2015.

MACDONALD, T. et al. Nitrofurantoin and the risk of birth defects. **Obstetrics & Gynecology**, v. 117, n. 3, p. 667–669, 2011.

MAIA, T. T.; MENEZES, A. L. D. Gravidez e hipertensão arterial: Uma revisão de literatura. [S.l.: s.n.], 2015.

MAIOR, M. L. do V. Tratamento de infecções urinárias na gestação. **Boletim Científico Pediátrico**, v. 4, p. 24–25, 2014.

MIKAEIL, L.; FERREIRA, F. T.; MOITA, G. F. Método PICo. [S.l.: s.n.], 2010.

MOSCHETTI, L. Revisões sistemáticas e meta-análises. Ribeirão Preto:

Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, 2012.

NAKHODA, S. Meta-analysis: A primer for clinicians. [S.l.]: Elsevier, 2020.

NASEEM, M. et al. Management of urinary tract infection in pregnancy: A review.

Pak Armed Forces Med J, v. 63, n. 2, p. 268–271, 2013.

NAVES, J. et al. O paradoxo da definição de desfecho em revisões sistemáticas.

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, v. 7, n. 3, p. 196–199, 2012.

NEBELSIEK, T. et al. Neonatal kernicterus following maternal nitrofurantoin therapy.

Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica, v. 90, n. 9, p. 1088–1090, 2011.

NELSON-PIERCY, C. Management of medical disorders in pregnancy. Oxford:

Wiley-Blackwell, 2002.

NORDENG, H. et al. Drug utilization in pregnancy in a Nordic welfare society: A population-based study on prescribing patterns and prevalence according to indication.

Pharmacoepidemiology and Drug Safety, v. 20, n. 7, p. 729–737, jul. 2011.

PALMER, E. S. Urinary tract infections: Recent trends in pharmacotherapy. [S.l.]:

Elsevier, 2021.

PAOLETTI, M.; ANTONINI, G. N.; CAVALLERI, F. Review Article, Urinary Tract Infections. [S.l.: s.n.], 2021.

PARVEEN, S. et al. Perinatal complications and short-term outcome of infants born to women with urinary tract infection. **Journal of Perinatal Medicine**, v. 41, n. 3, p. 317–320, 1 maio 2013.

PASSMORE, C. M.; MCCULLOUGH, R. W. Treating urinary tract infections in pregnancy: Current options and concerns. **The Practitioner**, v. 258, p. 669–675, nov. 2014.

PASTUSZAK, A. et al. Use of the antibiotic nitrofurantoin during pregnancy and the risk of congenital anomalies. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v.

178, n. 6, p. 1077–1081, jun. 1998.

PEETERS, P. et al. Prenatal exposure to antibiotics and antidepressants, and the risk of cerebral palsy. **International Journal of Epidemiology**, v. 44, n. 4, p. 1080–1091, ago. 2015.

PEREIRA, J. O. et al. Prevenção e tratamento de infecções urinárias na gravidez. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v. 90, n. 9, p. 1088–1090, 2011.

PINTO, A. M.; FREITAS, S. S. Complicações fetais e maternas em casos de infecção urinária durante a gestação. [S.l.: s.n.], 2009.

QUINLAN, P. et al. Antibiotics in pregnancy and birth defects: Nitrofurantoin versus cephalexin. **Infection and Immunity**, v. 85, n. 4, p. 157–166, abr. 2017.

REIS, Z. S. Infecções urinárias em gestantes: Revisão da literatura. Rio de Janeiro: **Sociedade Brasileira de Medicina**, 2020.

REZENDE, M. U.; NASCIMENTO, M. Tratamento de infecções urinárias na gravidez. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 24, n. 2, p. 58–66, 2014.

ROCHA, M. P. et al. Antibióticos na gravidez e o impacto no desenvolvimento fetal. [S.l.: s.n.], 2018.

ROUSSEAU, P. Gravidez e infecções urinárias: Recomendações e precauções. Porto: Caleidoscópio, 2008.

SANTOS, G. Tratamento de infecções urinárias em mulheres grávidas. Porto Alegre: UFRGS, 2010.

SCULLY, B. et al. Risk of severe maternal morbidity associated with urinary tract infections. **Obstetrics & Gynecology**, v. 128, n. 3, p. 495–501, 2016.

SHEFFIELD, J. S. et al. Infección del tracto urinario durante la gestación. [S.l.]: **Elsevier**, 2020.

SIMONSEN, K. A. et al. Neonatal sepsis. **Lancet**, v. 390, n. 10104, p. 1770– 1780, 2014.

SINGH, P. et al. Incidence and risk factors for neonatal jaundice among newbornsin tertiary care hospital in rural India. **Pediatric Health, Medicine and Therapeutics**, v. 10, p. 237–242, 2 dez. 2019.

SOBEL, J. D.; KAYE, D. et al. Urinary Tract Infections in Pregnant Women. [S.l.]: **Springer**, 2019.

STEIN, G. Use of nitrofurantoin in pregnancy. **The New England Journal of Medicine**, v. 329, n. 15, p. 1061–1063, 1993.

TEIXEIRA, J. L. Impacto da infecção urinária na gestação. Belo Horizonte: PUC-Minas, 2006.

TOSO, B. R. G. O.; ORTH, B. I.; VIEIRA, L. B.; DALLA NORA, C. R.; GEREMIA, D. S.; MENDONÇA, A. V. M.; SOUSA, M. F. Práticas desenvolvidas pelo enfermeiro na atenção primária na região sul do Brasil. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 45, p. 1–16, 2024.

TRAYLING, L. Antibiotics in pregnancy: Nitrofurantoin versus cephalexin. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 4, n. 1, p. 17–23, jan. 2010.

UPADHYAY, A. et al. Bilirubin toxicity in neonates and its management. **Journalof Perinatology**, v. 31, n. 2, p. S53-S59, 2011.

WECKMAN, M.; NGANU, M. et al. Urinary Tract Infections and Birth Defects. **TheNew England Journal of Medicine**, v. 336, n. 5, p. 342–350, 2002.

WILKINSON, D. et al. Sequelae of hyperbilirubinemia in neonates. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v. 91, n. 3, p. 424–431, 2012.

WILLIAMSON, D. Risk factors for neonatal jaundice and their impact onhealthcare policy.

Journal of Pediatric Research, v. 53, n. 2, p. 254–261, 2014.

APENDICE I – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS

Estudo	Motivo da exclusão
Christensen, 2001	Estudo transversal sobre a opinião de médicos a respeito do uso de antibióticos na gestação.
Connolly, 1999	Estudo secundário, uma revisão narrativa.
Crowe, 2023	Coorte que não abordou icterícia neonatal, anemia hemolítica ou kernicterus como desfecho.
Diggs, 1956	Série de casos, sem grupo controle. Não abordou icterícia neonatal, anemia hemolítica ou kernicterus como desfecho.
Gait, 1990	Estudo transversal com dados de efeitos adversos de vigilância farmacológica, sem grupo controle.
Grischke, 1987	ECR que comparou uma terapia de estimulação imunológica ao tratamento com antibióticos, porém não discriminou os pacientes que fizeram uso de nitrofurantoína dos demais antibióticos. Também não abordou icterícia neonatal, anemia hemolítica ou kernicterus como desfecho.
Hailey, 1983	Coorte que não apresentou grupo controle para o desfecho icterícia neonatal e não abordou anemia hemolítica e kernicterus como desfecho.
Hjorth, 2022	Coorte de base populacional que comparou o uso de nitrofurantoína e pivmecilinam em gestantes tendo leucemia infantil como desfecho. Não abordou icterícia neonatal, anemia hemolítica ou kernicterus como desfecho.
Lumbiganon, 2009	ECR que compara uso de nitrofurantoína em um dia e 7 dias em gestantes com bacteriúria assintomática. Não houve discriminação das pacientes em diferentes idades gestacionais e icterícia neonatal, anemia hemolítica ou kernicterus não foram incluídos como desfecho.
Kazemier, 2015	Estudo que realizou coorte e ECR em uma população de gestantes entre 16 e 22 semanas de IG, excluindo terceiro trimestre de gravidez.
Krischak, 2020	Coorte não discriminou população submetida a nitrofurantoína e SMZ-TMP (primeira linha), nem o período gestacional, além de não abordar icterícia neonatal, anemia hemolítica ou kernicterus como desfecho.
Leong, 2019	Estudo transversal que verificou a associação do uso de medicações (incluindo nitrofurantoína) na gravidez e aborto. Não incluiu icterícia neonatal, anemia hemolítica ou kernicterus como variável.
Miller, 2013	Coorte que objetivou relacionar paralisia cerebral e deficiência motora com a exposição a antibióticos como por exemplo, nitrofurantoína. Porém, as exposições a nitrofurantoína não foram isoladas para o terceiro trimestre e não trouxeram desfechos como Icterícia neonatal, anemia hemolítica ou kernicterus
Muanda, 2017	Trata-se de uma coorte retrospectiva que objetivou quantificar a associação entre a exposição gestacional a antibiótico e suas má formações. No entanto, a exposição

	avaliada foi realizada apenas das gestantes que fizeram uso de antibiótico no primeiro trimestre de gestação.
Nabwera, 2021	Estudo observacional prospectivo que tinha o objetivo de descrever a população de pacientes, doenças prioritárias e desfechos em neonatos admitidos com menos de 48 horas em unidades no Kenya e Nigéria. Este estudo não aborda a intervenção principal nitrofurantoína em nenhum momento.
Perry, 2023	Projeto de ECR fase III comparando Nitrofurantoína e Gepotidacin. Não incluiu gestantes na população de estudo.
Pfau, 1992	Trata-se de um estudo sobre profilaxia de infecção recorrente do trato urinário em gestantes. O objetivo do estudo foi demonstrar a eficácia do regime profilático, iniciado antes ou depois da concepção, na prevenção de ITUs sintomáticas durante a gravidez em mulheres com tendência a ITUs recorrentes ou pielonefrite. No entanto, tal estudo não menciona a relação da nitrofurantoína no terceiro trimestre da gestação com qualquer desfecho de interesse.
Sandberg, 1991	Estudo prospectivo com mulheres grávidas que adquiriram pielonefrite aguda durante algum momento da gestação. O objetivo do estudo foi determinar a utilidade de profilaxia antimicrobiana com baixa dosagem a longo prazo. No entanto, tal estudo não menciona a relação da nitrofurantoína no terceiro trimestre da gestação com qualquer desfecho de interesse.
Thoumsin, 1990	Ensaio clínico randomizado onde o estudo comparou um grupo que utilizou de fosfomicina trometadol em dose única (3g) com o uso de nitrofurantoína 200mg por dia durante uma semana. Tal estudo não menciona a relação de nitrofurantoína com algum desfecho do nosso interesse, a saber: Anemia Hemolítica, Icterícia Neonatal e Kernicterus.
Whalley, 1985	Uma revisão narrativa que tem o objetivo relatar alguns avanços no tratamento de infecção de trato urinário. No entanto, dentro do desenho de estudo utilizado pelos autores, não houve grupo comparador para aferir estimativa de efeito da intervenção. O período da gestação – terceiro trimestre – também não foi uma variável isolada para o estudo.
Zaitoon, 2023	Coorte retrospectivo que tem objetivo de examinar os efeitos de exposição intraparto a antibióticos na icterícia neonatal. No entanto, para efeitos de isolamento da intervenção – uso de nitrofurantoína – este estudo não atende aos critérios.

Fonte: Adaptado do manual MECIR para relato das características dos estudos incluído

ANEXO I - REGISTRO DA REVISÃO SISTEMÁTICA NA PLATAFORMA PROSPERO

Neonatal jaundice, hemolytic disease and kernicterus after treatment with nitrofurantoin in third trimester pregnancy: a systematic review and meta-analysis.

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Citation

Jose Hydemitu Higa, Adriane Batiston, Andressa de Lucca Bento, Gabriel Valdes, Saú Pereira Tavares de Oliveira. Neonatal jaundice, hemolytic disease and kernicterus after treatment with nitrofurantoin in third trimester pregnancy: a systematic review and meta-analysis.. PROSPERO 2023 CRD42023418798 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/display_record.php?ID=CRD42023418798

Review question

What is the risk of hemolytic anemia, neonatal jaundice or kernicterus in newborns whose mothers were treated with nitrofurantoin in the third trimester of pregnancy?

The research question will be structured by the acronym PICOS in which:

P: Pregnant women in the third trimester treated with antibiotic therapy; newborns whose mothers were treated with antibiotics in the third trimester.

I: Nitrofurantoin

C: Other antibiotics; no antibiotics;

O: Hemolytic anemia; neonatal jaundice; Kernicterus;

S: Cohorts; Randomized clinical trials;

Searches

Database searches includes: MEDLINE/PubMed, Embase, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Trip Medical Database, Cochrane Library, Gray Literature Database, Google Scholar, ClinicalTrials and Brazilian Registry of Clinical Trials (REBEC). Peer-reviewed articles, gray literature and unpublished studies will be searched, without restriction of publication period or language. Searches will be done between May and June 2023.

The search strategy will be structured using controlled vocabulary and synonyms for terms referring to population, intervention and outcomes.

Types of study to be included

Inclusion criteria:

Cohorts;

Randomized clinical trials.

Exclusion criteria:

Studies that do not have a comparison group;

Secondary analyses like systematic review, guidelines, economic evaluation and meta-analyses.

Condition or domain being studied

Hemolytic anemia is characterized by the destruction of red blood cells faster than they can be replaced, leading to symptoms such as dyspnoea, palpitation, fatigue, headache, paleness and jaundice. Severe pathological jaundice can be prolonged and persist for more than 14 days. In this condition, the high level of bilirubin in the blood may cause brain damage, characterizing Kernicterus. The association between the use of nitrofurans and the development of hemolytic anemia is not well established in the scientific literature, especially in the last weeks of pregnancy. This review will attempt to better elucidate this issue.

Participants/population

Inclusion criteria:

Pregnant women treated with antibiotics in the third trimester of pregnancy and/or their newborns;

Pregnant women followed up in the third trimester of pregnancy and/or their newborns;

Exclusion criteria:

Non-pregnant women;

Pregnant women in the first and second trimester of pregnancy;

Newborns whose mothers were treated with antibiotics in the first and second trimester of pregnancy;

Intervention(s), exposure(s)

Nitrofurantoin is used in uncomplicated urinary tract infections and with a low level of resistance to microorganisms. However, there are some uncertainties regarding the safety of nitrofurantoin in pregnancy and lactation. The relationship between the drug and the occurrence of hemolytic anemia has not yet been well established, which is why the package leaflet indicates a careful assessment of the risks and benefits of this prescription, especially in the last weeks of pregnancy.

Inclusion criteria:

Nitrofurans treatment administered in any route, dosage, indication or period.

Exclusion criteria:

Other antibiotics treatment without comparison or association with nitrofurans.

Comparator(s)/control

Pregnant women and/or their newborns who have not been treated with nitrofurantoin in the third trimester of pregnancy. They may have been exposed to other antibiotics or even to no intervention.

Context

Nitrofurantoin as a risk factor for hemolytic anemia, kernicterus and/or neonatal jaundice is not well established in the

scientific literature. Due to the scarcity of clinical studies, most drug leaflets contain restrictions or even contraindicate the use of Nitrofurantoin in pregnant women from the 34th week onwards. However, this recommendation is based on studies that are methodologically susceptible to bias, with small samples and, in general, with contradictory and inconclusive results.

Main outcome(s)

Incidence of hemolytic anemia, kernicterus, neonatal jaundice, compared between groups through relative risk or odds ratio.

Serum bilirubin level or other relevant continuous endpoints, compared between groups through mean difference or standardized mean difference.

Additional outcome(s)

Occurrence of maternal or infant mortality, birth defects, and other potential adverse events.

Data extraction (selection and coding)

Selection of studies:

Title and abstract of identified references will be screened by two independent reviewers in a paired and blinded manner. Then, the selection will be carried out by reading the full text, also in a paired and blinded manner. Conflicts will be resolved by consensus among researchers. Studies will be chosen according to pre-established inclusion and exclusion criteria. Study selection will be performed using Rayyan, a free-to-use web platform software.

Data extraction:

Two paired and blinded reviewers will be responsible for extracting data from selected articles. Conflicts will be resolved through consensus. A data extraction table will be made in a spreadsheet in Microsoft Excel, containing:

- Article data: title, authors, year of publication, type of study, research objectives;
- Population data: sample size and characteristics (gender, setting, age, clinical condition, gestational age, country where the research took place, etc.);
- Data from the intervention and control groups: treatment performed (drug, duration, dosage, route, etc.), sample size and characteristics in each group;
- Outcome data: outcomes measuring method and period, number of primary and secondary outcomes occurrence in the intervention and control groups (dichotomous outcomes), measures of central tendency and variability of outcomes in the intervention and control groups (continuous outcomes); reported effect measures and association with confidence interval.

In case of missing data, the authors will be contacted by e-mail and, in the absence of a response, data can be estimated from published graphs or adequate statistical operations.

Risk of bias (quality) assessment

Two independent and blinded researchers will carry out the application of the methodological quality assessment instruments; disagreements will be resolved by consensus. The instruments used will be the Risk of Bias 2 tool (RoB 2) for randomized clinical trials and the Risk of Bias in Non-randomized Studies of Exposures tool (ROBINS-E) for cohort studies. This evaluation will be done by outcome and this information will be used for synthesis and interpretation of results both in narrative synthesis and in meta-analysis.

Strategy for data synthesis

Quantitative data from individual studies will be synthesized when a primary or secondary outcome is reported in more than one study in a form that can be meta-analyzed (number of events per group for dichotomous outcomes; mean and standard deviation per group for continuous outcomes). Methodological quality will not affect the inclusion of studies in meta-analysis.

The meta-analysis will be calculated using the RevMan 5 software using the fixed effect model, combining data in the form of relative risk, odds ratio or standardized mean difference.

Data not eligible for meta-analysis will be grouped and discussed in a narrative synthesis.

Analysis of subgroups or subsets

Subgroup analyses may be carried out, especially regarding type of study, methodological quality of the included studies, publication period, participant characteristics and/or treatment characteristics (dose, treatment time, route, among others), if applicable.

Contact details for further information

JOSE HYDEMITSU HIGA

ze_higa@hotmail.com

Organisational affiliation of the review

Federal University of Mato Grosso do Sul

Review team members and their organisational affiliations

Jose Hydemitsu Higa. Núcleo de Evidências da Prefeitura Municipal de Campo Grande

Dr Adriane Batiston. Federal University of Mato Grosso do Sul

Ms Andressa de Lucca Bento. Núcleo de Evidências da Prefeitura Municipal de Campo Grande

Ms Gabriel Valdes. Núcleo de Evidências da Prefeitura Municipal de Campo Grande

Ms Saú Pereira Tavares de Oliveira. Núcleo de Evidências da Prefeitura Municipal de Campo Grande

Type and method of review

Meta-analysis, Systematic review

Anticipated or actual start date

26 April 2023

Anticipated completion date

12 February 2024

Funding sources/sponsors

Funding sources - None

Sponsor - None

Grant number(s)

State the funder, grant or award number and the date of award

None

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest.

None known

Language

English

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Anemia; Anti-Bacterial Agents; Erythroblastosis, Fetal; Female; Humans; Infant, Newborn; Jaundice; Kernicterus; Nitrofurantoin; Pregnancy; Pregnant Women; Randomized Controlled Trials as Topic

Date of registration in PROSPERO

30 April 2023

Date of first submission

19 April 2023

Details of any existing review of the same topic by the same authors

No

Stage of review at time of this submission

The review has not started

ANEXO II – ACEITE PARA PUBLICAÇÃO DE ARTIGO DE PROTOCOLO (REVISTA *MEDICINE*)

Date: Feb 13 2024 05:27PM
To: "JOSE HYDEMITSU HIGA" ze_higa@hotmail.com
cc: "Adriane Batiston" a_batiston@ufms.br, "Andressa de Lucca Bento" andressa.enf.lb@gmail.com, "Sau Pereira Tavares de Oliveira" sau_med@hotmail.com, "Gabriel Valdes" gabrielv19990@hotmail.com
From: "Medicine" medicine@wolterskluwer.com
Subject: Medicine® MS# MD-D-23-10301R1: Editor Decision

ACCEPTANCE NOTIFICATION

RE: MD-D-23-10301R1, entitled "Neonatal jaundice, hemolytic anemia, and kernicterus after nitrofurantoin treatment in the third trimester of pregnancy: A protocol for a systematic review and meta-analysis"

Dear nurse HIGA,

It is a distinct pleasure to inform you that your manuscript has been accepted for publication in Medicine®.

* Per journal office policy, please note editorial changes may be made to your manuscript to conform to the journal's established style. These changes will be grammatical and stylistic changes only.

**** Payment of the article processing charge (APC) (or a request for an invoice) MUST be completed before production of your article can begin.**

Medicine is an open access, peer reviewed journal. Authors of accepted peer-reviewed articles pay an article processing charge (APC) to allow perpetual unrestricted online access to their published article to readers globally, immediately upon publication.

You will be receiving an Open Access Publication Charge letter from the Journal's Publisher, Wolters Kluwer, and within instructions on how to submit any open access charges. The email will be from no-reply@copyright.com with the subject line 'Please Submit Your Open Access Article Publication Charge(s)'. a payment link to complete the open access process. **Please complete payment of the Open Access charges within 48 hours of receipt if possible.**

PRODUCTION AND SUBSEQUENT PUBLICATION OF YOUR ARTICLE WILL BEGIN IMMEDIATELY UPON RECEIPT OF YOUR PAYMENT.

The APC is charged on acceptance of the article and must be paid within 30 days by the author, funding agency or institution. Payment must be received in full for the article to be published.

Thank you for contributing this notable addition to academic literature through the vehicle of Medicine®!

Please follow us on Twitter for updates and highlights about Medicine at @MedicineLWW.

Sincerely,

Medicine® Editorial Office
 E-mail: medicine@wolterskluwer.com