



Estrogénios tópicos na prevenção de infeções do trato urinário recorrentes em mulheres em pós-menopausa: uma revisão baseada na evidência

Rita M. Oliveira,¹ Carina M. Pereira,² Catarina Henriques da Silva¹

RESUMO

Objetivo: Determinar a eficácia da utilização de estrogénios tópicos na prevenção de ITU recorrentes nas mulheres em pós-menopausa.

Fonte de dados: MEDLINE, *National Guideline Clearinghouse*, *Guidelines Finder*, *Canadian Medical Association Practice Guidelines*, *Cochrane Library*, DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*) e Bandolier (pesquisa inicial) e referências bibliográficas dos artigos selecionados da pesquisa primária (pesquisa em cascata).

Métodos de revisão: Foi feita uma pesquisa de normas de orientação clínica (NOC), meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS) e ensaios clínicos (EC) publicados entre janeiro de 2008 e abril de 2018, nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa. Os termos MeSH utilizados foram *Urinary Tract Infections*, *Postmenopause* e *Estrogens*. Para a avaliação dos níveis de evidência e atribuição da força de recomendação foi utilizada a escala *Strength Of Recommendation Taxonomy* (SORT), da *American Family Physician*, e para a avaliação da qualidade dos EC foi utilizada a escala de *Jadad*.

Resultados: Da pesquisa efetuada obtiveram-se 69 artigos tendo sido selecionados sete que cumpriam a totalidade dos critérios de inclusão: três NOC e quatro RS. Não foram encontrados EC publicados no período de estudo. Apesar da maioria das RS e NOC se sustentarem nas mesmas fontes bibliográficas, as recomendações e respetivas forças de recomendação são ainda assim divergentes, provavelmente refletindo as limitações da evidência disponível.

Conclusões: Face à existência de poucos EC e de qualidade insuficiente que sustentam a evidência atual, é atribuída uma força de recomendação B, de acordo com a escala SORT da *American Family Physician*, relativamente ao uso de estrogénios tópicos na mulher em pós-menopausa para a prevenção de ITU recorrentes. São necessários mais estudos de elevada qualidade, de metodologia e com maiores amostras e período de seguimento, que suportem a evidência de melhoria de resultados orientados para o doente.

Palavras-chave: Pós-menopausa; Infeções do trato urinário; Estrogénios.

INTRODUÇÃO

O climatério é um estado fisiológico da mulher que resulta de um declínio progressivo da função ovárica e que estabelece a transição de um estado fértil para um não fértil. Neste âmbito, define-se como menopausa a data da última menstruação, diagnosticada após um ano de amenorreia sem outra causa suspeita e demonstrável.¹

Nesta fase, a mulher experiencia várias alterações decorrentes do défice hormonal, incluindo sintomas vasomotores, perturbações do humor e a síndrome genito-urinária da menopausa. Esta síndrome abrange um espectro de sinais e sintomas que incluem secura, irritação e prurido vaginal, diminuição da lubrificação

1. USF Lagoa, ULS Matosinhos.

2. USF Oceanos, ULS Matosinhos.



com as relações sexuais, dispareunia, hemorragia pós-coital, disúria, urgência miccional e infecções do trato urinário (ITU) recorrentes.¹⁻²

A carência de estrogénios decorrente da menopausa leva a alterações estruturais e químicas no trato urogenital – aparecimento de prolapsos e de incontinência urinária, atrofia vaginal e diminuição do glicogénio, diminuição de lactobacilos na flora vaginal e alcalinização do pH vaginal –, que facilitam a ascensão das bactérias uropatogénicas no trato urinário, facilitando o aparecimento das ITU.³⁻⁵ Além disso, a existência de outros fatores concomitantes, como a diabetes *mellitus*, ou a história pessoal de ITU prévias, também contribuem para a recorrência das ITU.⁶⁻⁷

A ITU recorrente é definida como a existência de três ou mais episódios de ITU nos últimos 12 meses ou dois nos últimos seis meses.^{5,8-9}

A prevalência dos sinais e sintomas associados à síndrome genito-urinária difere consoante a literatura, acreditando-se que esteja subestimada e que os sintomas urinários apresentem uma prevalência que varia entre 6% a 36%.² Um estudo envolvendo três mil mulheres europeias demonstrou que cerca de 5-15% das mulheres com 60 anos sofre ITU recorrentes.⁶

A síndrome genito-urinária da menopausa demonstrou ter um impacto físico e psicológico negativo, pelo que um correto diagnóstico e uma adequada abordagem se tornam de elevada importância na manutenção do bem-estar e da qualidade de vida.

No que respeita aos sintomas urinários, nomeadamente às ITU de repetição e pelos efeitos adversos associados ao tratamento antibacteriano das mesmas, importa analisar medidas profiláticas eficazes neste grupo populacional. Pretende-se com esta revisão baseada na evidência (RBE) avaliar qual a eficácia dos estrogénios tópicos na prevenção de ITU recorrentes nas mulheres em pós-menopausa.

MÉTODOS

Procedeu-se a uma pesquisa nas bases de dados MEDLINE, *National Guideline Clearinghouse*, *Guidelines Finder*, *Canadian Medical Association Practice Guidelines*, *Cochrane Library*, *DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects)* e *Bandolier* e referências bibliográficas dos artigos selecionados da pesquisa inicial (pesquisa em cascata), de normas de orientação clínica

(NOC), meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS) e ensaios clínicos (EC). Foram incluídas publicações de janeiro de 2008 a abril de 2018, nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa. Os termos MeSH utilizados foram *Urinary Tract Infections*, *Postmenopause* e *Estrogens*. A estruturação da pergunta de investigação segundo o modelo PICO foi:

- População: mulheres em pós-menopausa com ITU recorrentes;
- Intervenção: tratamento com estrogénio tópico;
- Controlo: placebo;
- *Outcomes* (resultados): redução do número de episódios de ITU.

Foram usados, como critérios de exclusão na pesquisa inicial, artigos que não eram MA, RS, NOC ou EC, artigos repetidos ou incluídos nas MA ou RS selecionadas ou artigos que não respondessem à pergunta de investigação estruturada de acordo com o modelo PICO. Para a avaliação dos níveis de evidência e atribuição da força de recomendação foi utilizada a escala *Strength Of Recommendation Taxonomy* (SORT), da *American Family Physician*,¹⁰ e para a avaliação da qualidade dos EC foi utilizada a escala de *Jadad*.¹¹

RESULTADOS

Da pesquisa inicial foram obtidos 69 resultados. Destes, foram excluídos 60 artigos após leitura do título e resumo e dois após leitura integral por não cumprirem os critérios de inclusão ou por se incluírem nos critérios de exclusão, conforme descrito na Figura 1. Assim, da pesquisa inicial foram incluídas sete publicações: três NOC e quatro RS. Não foram encontrados EC publicados no período de estudo.

Ademais, incluíram-se duas NOC das referências bibliográficas dos artigos inicialmente selecionados (pesquisa em cascata) que cumpriam os critérios de inclusão – incluindo a data de publicação –, mas que não surgiram nos resultados da pesquisa inicial.

Uma vez que os artigos selecionados apresentavam conclusões díspares, numa segunda fase foram reunidas todas as referências bibliográficas nos quais estes se suportaram (independentemente da data de publicação) e que ainda não tinham sido analisadas individualmente (fontes secundárias). Foram excluídos os EC que não estavam de acordo com o objetivo de investigação definido pelo modelo PICO (e.g., comparação de

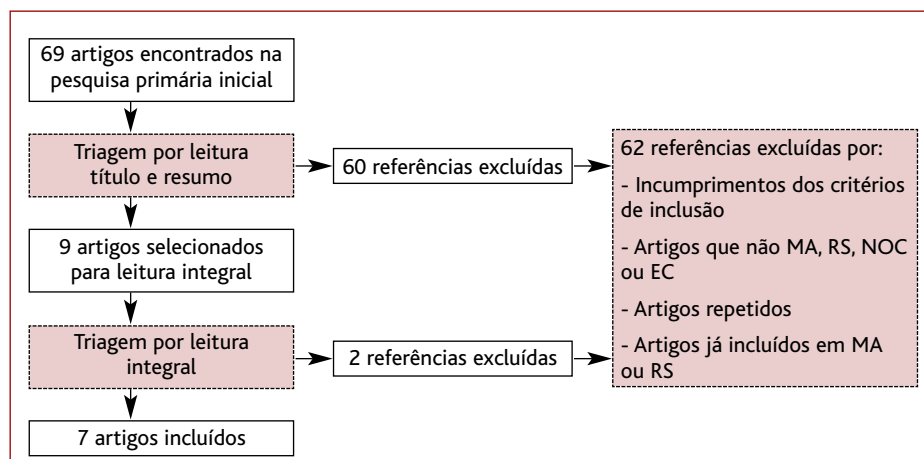


Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos da pesquisa primária.

estrogénios tópicos com antibioterapia ou avaliação de *outcomes* baseados na doença). A Tabela 1 reúne as sete publicações selecionadas da pesquisa inicial – três NOC e quatro RS –, as publicações selecionadas adicionalmente a partir da pesquisa em cascata – duas NOC – e os respetivos artigos, concordantes com os objetivos deste trabalho, que suportaram as suas conclusões.

Normas de orientação clínica (Tabela 2)

Pesquisa inicial

A NOC da Sociedade de Obstetras e Ginecologistas do Canadá, de 2017, é a mais recente e conclui a favor do uso de estrogénios vaginais nas mulheres em pós-menopausa com ITU recorrentes, com uma força de recomendação A, de acordo com a escala *Canadian Task Force on Preventive Health Care*. Quando analisadas as fontes bibliográficas nas quais se suportam, verifica-se que inclui dois EC [Raz (1993) e Eriksen (1999)], uma revisão clássica [Raz (2001)] e duas RS [Perrota (2008) e Cardozo (2001)], sendo que estas últimas utilizam os mesmos dois EC para suportar as suas conclusões, conforme reunido na Tabela 1.

A NOC da Sociedade de Endocrinologia Americana, de 2015, estabelece igualmente uma recomendação favorável à utilização de estrogénios tópicos em baixa dose na pós-menopausa, mas após falência do uso de lubrificantes. Contudo, a recomendação é estabelecida para uma síndrome genito-urinária em geral (na qual se incluem as ITU recorrentes), mas sem especificar a possibilidade de existirem diferentes recomendações

conforme os sintomas em causa (e.g., secura vaginal *vs* ITU recorrentes). Não é atribuída força de recomendação. Esta NOC tem como suporte apenas dois EC – os mesmos que a NOC Canadense, apresentando, contudo, conclusões distintas (Tabela 1).

A NOC do Colégio Mexicano de Especialistas em Ginecologia e Obstetrícia, de 2010, recomenda a aplicação de estrogénios vaginais para a prevenção de ITU recorrentes na

pós-menopausa, com uma força de recomendação D de acordo com a escala *Centre for Evidence-based Medicine in Oxford*, o que corresponde a uma força de recomendação baseada na opinião de peritos. Como referência bibliográfica citam apenas uma RS [Cardozo (2001)] (Tabela 1).

Pesquisa em cascata

As restantes duas NOC obtidas da pesquisa em cascata – da Associação das Sociedades Médicas Científicas na Alemanha, de 2011, e da Sociedade Norte Americana da Menopausa, de 2010 – referem uma metodologia de pesquisa baseada na evidência, mas não descrevem as referências bibliográficas nas quais se basearam para as suas conclusões, pelo que não foi possível avaliar a qualidade das mesmas. A primeira atribui uma força de recomendação B, de acordo com a escala *Centre for Evidence-based Medicine in Oxford*, a favor da utilização de estrogénios tópicos na prevenção de ITU recorrentes na pós-menopausa e a segunda conclui que os estrogénios vaginais podem ajudar a reduzir o risco de ITU recorrentes, sem atribuir força de recomendação.

Em suma, as cinco NOC analisadas são relativamente consistentes na recomendação a favor do uso de estrogénios na prevenção de ITU recorrentes na pós-menopausa, divergindo, contudo, nas forças de recomendação atribuídas, as quais variam entre D (baseado na opinião de peritos de acordo) a A (existe boa evidência para recomendar a utilização desta ação preventiva).

TABELA 1. Publicações selecionadas da pesquisa inicial e em cascata, e respectivas referências bibliográficas contidas em cada artigo

	Título	Referências bibliográficas contidas em cada artigo		
		EC concordantes com os objetivos de investigação da presente revisão		Outros tipos de trabalho (revisões clássicas/RS/NOC)
		Raz (1993) (creme vs placebo)	Eriksen (1999) (anel vaginal vs placebo)	
Normas de orientação clínica				
Pesquisa inicial	Sociedade de Obstetras e Ginecologistas do Canadá (2017)	X	X	- Perrota (2008) (RS) – ver abaixo - Cardozo (2001) (RS) – ver abaixo - Raz (2001) (revisão clássica)
	Sociedade de Endocrinologia Americana (2015)	X	X	
	Colégio Mexicano de Especialistas em Ginecologia e Obstetrícia A.C. (2010)			- Cardozo (2001) (RS) – ver abaixo
Pesquisa em cascata	Associação das Sociedades Médicas Científicas na Alemanha (2011)	Não descreve os estudos em que se baseiam		
	Sociedade Norte Americana de Menopausa (2010)	Não descreve os estudos em que se baseiam		
Revisões sistemáticas				
Pesquisa inicial	Dueñas-Garcia (2016)	X	X	
	Ortmann (2012)			- Associação das Sociedades Médicas Científicas na Alemanha (2011) (NOC) – ver acima - Sociedade Norte Americana de Menopausa (2010) (NOC) – ver acima - Perrota (2008) (RS) – ver abaixo
	Ewis (2010)	X	X	- Cardozo (2001) – ver abaixo
	Perrota (2008) (<i>The Cochrane Library</i>)	X	X	
Pesquisa em cascata referências bibliográficas	Cardozo (2001)	X	X	

Legenda: EC = Ensaio clínico; NOC = Normas de orientação clínica; RS = Revisões sistemáticas.

■ Pesquisa inicial ■ Pesquisa em cascata ■ Referências bibliográficas contidas em cada artigo



TABELA 2. Normas de orientação clínica

	Referência	País	Recomendações
Pesquisa inicial	Sociedade de Obstetras e Ginecologistas do Canadá (2017)	Canadá	Estrogénios vaginais devem ser oferecidos às mulheres em pós-menopausa que experienciam ITU recorrentes (Força de recomendação A , de acordo com a escala da Canadian Task Force on Preventive Health Care).
	Sociedade de Endocrinologia Americana (2015)	E.U.A.	Em mulheres sem história de neoplasias hormonodependentes com sintomas de síndrome genito-urinária da menopausa, que persistem após utilização de lubrificantes, são recomendados estrogénios tópicos vaginais em baixa dose.
	Colégio Mexicano de Especialistas em Ginecologia e Obstetrícia A.C. (2010)	México	A aplicação vaginal de estrogénios pode diminuir os sintomas associados à ITU, como urgência, incontinência e disúria, e reduzir o número de episódios (Força de recomendação D , de acordo com a escala <i>Centre for Evidence-based Medicine in Oxford</i>).
Pesquisa em cascata	Associação das Sociedades Médicas Científicas na Alemanha (2011)	Alemanha	O tratamento com estrogénio vaginal pode ser recomendado para as ITU recorrentes (Força de recomendação B , de acordo com a escala <i>Centre for Evidence-based Medicine in Oxford</i>).
	Sociedade Norte Americana de Menopausa (2010)	E.U.A.	Estrogénios podem ajudar a diminuir o risco de ITU recorrentes.

Legenda: ITU = Infecções do trato urinário; E.U.A. = Estados Unidos da América.

■ Pesquisa inicial ■ Pesquisa em cascata

Revisões sistemáticas (Tabela 3)

Pesquisa inicial

Relativamente às quatro RS selecionadas da pesquisa inicial, Ortmann (2012) e Perrota (2008) – a RS da *Cochrane Library* – recomendam a utilização de estrogénios vaginais na prevenção de ITU recorrentes na mulher em pós-menopausa, embora a segunda apenas quando associada a sinais ou sintomas de atrofia vaginal e a carência de estrogénios. As outras duas RS – Dueñas-Garcia (2016) e Ewis (2010) – concluem que são necessários mais estudos.

Quando analisadas as fontes bibliográficas que serviram de suporte (Tabela 1) verifica-se que três destas [Dueñas-Garcia (2016), Ewis (2010) e Perrota (2008)] utilizam os dois EC já referidos anteriormente e citados na NOC Canadiana. A RS de Ortmann (2012) suporta-se em duas NOC analisadas anteriormente (da Sociedade Norte Americana da Menopausa e da Associação das Sociedades Médicas Científicas na Alemanha) e uma RS [Perrota (2008)]. De referir que, para além destes, foram também incluídos vários EC que não foram alvo de análise nesta RBE por não estarem de acordo com os critérios de inclusão.

Pesquisa em cascata

A RS de Cardozo (2001) encontrada na pesquisa em cascata incluiu os mesmos EC da RS de Perrota (2008), concluindo que a administração de estrogénios é eficaz na redução de ITU recorrentes, sendo necessário, contudo, a realização de um estudo aleatorizado controlado com suficiente poder estatístico.

Ensaio clínico

Pesquisa inicial

Não foram encontrados EC na pesquisa inicial.

Pesquisa em cascata

Dos dois EC incluídos nas referências bibliográficas da pesquisa inicial e que respondem à nossa pergunta de investigação – Eriksen (1999) e Raz (1993) –, um compara estrogénios tópicos na formulação em anel vaginal e outro em creme, respetivamente. Nestes foi incluído um total de 279 mulheres, conforme descrito na Tabela 3.

Eriksen (1999) comparou um grupo sob terapêutica com anel vaginal com 17B-estradiol ($n=53$) e outro



TABELA 3. Análise comparativa das respostas por versão de questionário

Citação	População	Intervenções	Resultados	Nível de evidência*
Perrota (2008) (The Cochrane Library)	9 Estudos N=3.345 Mulheres em pós-menopausa com ITU recorrentes	<p><u>Estrogénio oral vs placebo</u> 4 EC, N=2.798: - Brown (2001) - Ouslander (2001) - Cardozo (1998) - Kirkengen (1992)</p> <p>Estrogénio anel vaginal vs placebo 1 EC randomizado, N=108 - Eriksen (1999): - 2 grupos: anel vaginal com 17B-estradiol (n=53) e controlo (n=55) - Duração da intervenção: 36 semanas - Duração do seguimento pós-intervenção: 36 semanas</p> <p>Estrogénio creme vs placebo 2 EC, N=114: - 1 EC randomizado controlado, N=93 - Raz (1993): - 2 grupos: creme vaginal com estriol 0,5mg (n=50) e creme placebo (n=43) - Duração da intervenção: 8 meses - Duração do seguimento pós-intervenção: 8 meses</p> <p>- 1 EC, N=21 - Kjaergaard (1990) (outcome: bacteriúria assintomática)</p> <p><u>Estrogénio creme vs antibioterapia</u> 2 EC, n=216 - Raz (2003) - Xu (2001)</p>	<p>A intervenção com estrogénio oral não se enquadra nos objetivos</p> <p>- 45% mulheres do grupo tratamento permaneceram sem ITU vs 20% no grupo controlo (RR=0,64; IC95% 0,47-0,86) - Anel vaginal com 17B-estradiol prolongou significativamente o tempo da 1ª recorrência</p> <p>Nota: No grupo tratamento, 3 mulheres com metrorragia por 1-3 dias, 8 com leucorreia e 1 com mastalgia.</p> <p>- Redução na incidência de ITU no grupo de tratamento (RR=0,25; IC95% 0,13-0,5) - O efeito só durou durante a duração do tratamento</p> <p>Nota: Irritação vaginal ligeira e autolimitada (prurido e ardor) observada em 10 e 4 mulheres nos grupos de tratamento e placebo, respetivamente (todas abandonaram o estudo)</p> <p>Outcome orientado para a doença</p> <p>A comparação com antibioterapia não se enquadra nos objetivos</p>	2

sob placebo (n=55). Esta intervenção teve a duração de 36 semanas, com um período de seguimento de mais

36 semanas. Verificou-se que 45% das mulheres do grupo de tratamento permaneceram sem ITU recorrentes



TABELA 3. Análise comparativa das respostas por versão de questionário (continuação)

Citação	População	Intervenções	Resultados	Nível de evidência*
Ewis (2010)	20 EC N=3.302 <u>ITU recorrentes</u> 5 EC N=457	<u>Estrogénio pessário vaginal vs antibioterapia</u> 1 EC randomizado duplamente cego, N=171 - Raz (2003) <u>Estrogénio anel vaginal vs placebo</u> 1 EC randomizado, N=108 - Eriksen (1999) <u>Estrogénio comprimido vaginal vs placebo</u> (população: mulheres submetidas a cirurgia de prolapso vaginal) 2 EC randomizado, N=85 - Mikkelsen (1995) - Felding (1992) <u>Estrogénio creme vs placebo</u> 1 EC randomizado controlado, N=93 - Raz (1993)	A comparação com antibioterapia não se enquadra nos objetivos Ver resultados já descritos em Perrota (2008) A população não se enquadra nos objetivos Ver resultados já descritos em Perrota (2008)	2
Dueñas-García (2016)	9 EC N=1.028 Mulheres em pós-menopausa com ITU recorrentes ou bacteriúria	Estrogénio oral vs placebo 2 EC, N=112 - Cardozo (1998) - Kirkengen (1992) <u>Estrogénio anel vaginal vs placebo</u> 1 EC randomizado, N=108 - Eriksen (1999) <u>Estrogénio creme vs placebo</u> 1 EC randomizado controlado, N=93 - Raz (1993) <u>Estrogénio óvulo vaginal vs placebo</u> (outcome: bacteriúria assintomática) 1 EC, N=88 - Dessolet (2003) <u>Estrogénio pessário vaginal vs antibioterapia</u> 1 EC randomizado duplamente cego, N=171 - Raz (2003)	A intervenção com estrogénio oral não se enquadra nos objetivos Ver resultados já descritos em Perrota (2008) Ver resultados já descritos em Perrota (2008) Outcome orientado para a doença A comparação com antibioterapia não se enquadra nos objetivos	2


TABELA 3. Análise comparativa das respostas por versão de questionário (continuação)

Citação	População	Intervenções	Resultados	Nível de evidência*
Dueñas-Garcia (2016) (continuação)	9 EC N=1.028 Mulheres em pós-menopausa com ITU recorrentes ou bacteriúria	<u>Antibióterapia intermitente vs antibióterapia contínua</u> 1 EC, N=68 - Zhong (2011)	A intervenção não se enquadra nos objetivos	2
		<u>Antibióterapia vs lactobacilos vaginais</u> 1EC, N=252 - Beerepoot (2012)	A intervenção não se enquadra nos objetivos	
		<u>Estrogénio oral + lactobacilos + fisioterapia + estimulação elétrica vs estrogénio oral + fisioterapia + estimulação elétrica</u> 1EC, N=136 - Capobianco (2013)	A intervenção não se enquadra nos objetivos	
Ortmann (2012)		1 RS [Perrota, C. (2008)] 2 NOC [Associação das Sociedades Médicas Científicas na Alemanha (2011) e Sociedade Norte Americana de Menopausa (2010)]	Ver resultados já descritos em Perrota (2008) na Tabela 3 – Revisões sistemáticas Ver resultados já descritos na Tabela 2 – Normas de orientação clínica	2

Legenda: ITU = Infecções do trato urinário; * Nível de evidência atribuído pelos autores segundo a *Strenght Of Recommendation Taxonomy*, da *American Family Physician*.

■ Pesquisa inicial

vs 20% no grupo de controlo (RR=0,64; IC95% 0,47-0,86).

Já no estudo realizado por Raz (1993), com duração de oito meses de tratamento e oito meses de seguimento, comparou-se um grupo sob terapêutica com creme vaginal com estriol 0,5mg ($n=50$) e um grupo com placebo ($n=43$), tendo-se observado uma redução na incidência de ITU recorrentes no grupo de tratamento (RR=0,25; IC95% 0,13-0,5). O efeito verificou-se apenas durante o período do tratamento. Foi observada irritação vaginal ligeira e autolimitada (prurido e ardor) em 10 e quatro mulheres nos grupos de tratamento e placebo, respetivamente, sendo que todas abandonaram o estudo.

De salientar que estes dois EC divergem no tipo e dose de estrogénio, na sua formulação (anel vaginal vs creme, respetivamente) e na duração de tratamento

(nove e oito meses, respetivamente), assim como na avaliação dos *outcomes* (reavaliação apenas se sintomática vs reavaliação mensal ou se sintomática, respetivamente). Além disso, apresentam uma definição do *outcome* «ITU» distinta, no caso de Eriksen (1999) a requerer uma urocultura positiva além de sintomas ou nitritúria, enquanto no caso de Raz (1993) apenas requeria sintomas e piúria. Pela escala de *Jadad* atribuiu-se a pontuação de 2 (má qualidade) a Eriksen (1999) e 3 (qualidade razoável) a Raz (1993).

Assim, verifica-se que dos EC, nos quais as várias publicações se baseiam, apenas dois respondem à pergunta inicialmente estabelecida segundo o modelo PICO e avaliam resultados orientados para o doente, sendo, contudo, de qualidade razoável ou inferior de acordo com a escala de *Jadad*. Apresentam ainda discrepância na intervenção, assim como na definição dos



resultados; utilizam amostras populacionais relativamente pequenas e tempos de seguimento também relativamente curtos.

CONCLUSÕES

Face ao exposto, conclui-se que os EC que se enquadram nos objetivos deste trabalho e sustentam a evidência atual são poucos e de qualidade insuficiente. Apresentam também discrepância não só da intervenção (diferentes estrogénios, assim como diferentes formulações e dosagens), como nos resultados que avaliam, sobretudo em relação à definição de ITU, a qual se baseia num conjunto de critérios clínicos e/ou laboratoriais variável. Ademais, apesar da maioria das RS e NOC se sustentarem nas mesmas fontes bibliográficas, as recomendações e respetivas forças são, ainda assim, divergentes, provavelmente refletindo as limitações da evidência disponível. Assim, atribui-se uma força de recomendação B, de acordo com a escala SORT da *American Family Physician*, relativamente ao uso de estrogénios tópicos na mulher em pós-menopausa para a prevenção de ITU recorrentes. Desta forma, são necessários mais estudos de elevada qualidade, de metodologia homogénea (tipo de estrogénio, formulação e dosagem, definição de ITU recorrentes na população e de definição de ITU nos *outcomes*) e com maiores amostras e períodos de seguimento, que suportem a evidência de melhoria de resultados orientados para o doente. Por fim, de referir que este estudo teve como objetivo a comparação da intervenção a placebo, sendo, no entanto, importante comparar com outros tratamentos igualmente considerados na profilaxia de ITU recorrentes (e.g., antibioterapia).

AGRADECIMENTOS

Os autores expressam os seus agradecimento à Dr.^a Raquel Braga, ao Dr. Luís Filipe Cavadas, à Dr.^a Susana Ribeira, à Dr.^a Carmo Novais e à Dr.^a Rosa Santos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consenso nacional sobre menopausa [Internet]. Coimbra: SPG; 2016. Available from: http://www.spginecologia.pt/uploads/Consenso_Menopausa_2016.pdf
2. Moral E, Delgado JL, Carmona F, Caballero B, Guillán C, González PM, et al. Genitourinary syndrome of menopause: prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women. The GENISSE study. *Climacteric*. 2018;21(2):167-73.
3. Minardi D, d'Anzeo G, Cantoro D, Conti A, Muzzonigro G. Urinary tract infections in women: etiology and treatment options. *Int J Gen Med*. 2011;4:333-43.
4. Lüthje P, Hirschberg AL, Brauner A. Estrogenic action on innate defense mechanisms in the urinary tract. *Maturitas*. 2014;77(1):32-6.
5. Epp A, Larochele A. Recurrent urinary tract infection. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017;39(10):e422-31.
6. Ewies AA, Alfahily F. Topical vaginal estrogen therapy in managing postmenopausal urinary symptoms: a reality or a gimmick? *Climacteric*. 2010;13(5):405-18.
7. Raz R. Postmenopausal women with recurrent UTI. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17(4):269-71.
8. Al-Badr A, Al-Shaikh G. Recurrent urinary tract infections management in women: a review. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2013;13(3):359-67.
9. Hooton TM, Gupta K. Recurrent urinary tract infection in women. In: UpToDate [Internet]; 2019 Apr 29 [updated 2020 Oct]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/recurrent-urinary-tract-infection-in-women>
10. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician*. 2004;69(3):548-56.
11. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não ter quaisquer conflitos de interesse.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Rita M. Oliveira

E-mail: oliveira.ritamp@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-9886-7168>

Recebido em 05-09-2018

Aceite para publicação em 30-08-2020



ABSTRACT

TOPICAL ESTROGENS IN THE PREVENTION OF RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS IN POSTMENOPAUSE WOMEN: AN EVIDENCE-BASED REVIEW

Aim: The aim of this evidence-based review is to assess the efficacy of topical estrogens in the prevention of recurrent urinary tract infections (UTI) in postmenopause women.

Data source: MEDLINE, National Guideline Clearinghouse, Guidelines Finder, Canadian Medical Association Practice Guidelines, Cochrane Library, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects) and Bandolier (primary research), and references from selected studies from the primary research (secondary research).

Methods: We searched for clinical practice guidelines (NOC), meta-analysis (MA), systematic reviews (RS) and clinical trials (EC) published between January 2008 and April 2018, in English, Spanish or Portuguese, using the MeSH terms 'Urinary Tract Infections' and 'Postmenopause', and 'Estrogens'. To assess the level of evidence and recommendation strength we used the rating system *Strength Of Recommendation Taxonomy* (SORT), from the American Family Physician. EC were evaluated by the Jadad scale.

Results: From the primary research we obtained 69 studies, from which seven were selected taking into consideration the inclusion criteria: three NOC and four RS. We did not find EC published in the selected period. Most of RS and NOC used the same studies as references, however, their conclusions and strength recommendations were different, probably reflecting the limitations of the available evidence.

Conclusions: Due to the existence of a few EC, all low-quality, we attributed a recommendation strength of B according to the American Family Physician rating system to the use of topical estrogens in postmenopause women for the prevention of recurrent UTI. However, there is a need for more high-quality studies, with homogenous methods and bigger samples and follow-up periods, that support the evidence of improving patient-oriented results.

Keywords: Postmenopause; Urinary tract infections; Estrogens.
