

▶ Guia de prática clínica



Cistite não complicada na mulher

Guia multidisciplinar
reconhecido pela Associação
Portuguesa de Urologia



Associação
Portuguesa
de Urologia



Guia Espanhol

Zambon, S.A.
C/ Maresme, 5.
Pol. Industrial Can Bernades Subirà.
08130 – Sta. Perpetua de Mogoda (Barcelona)

Impreso por: iGRAFIC
Depósito Legal: B-39.730-2008

Guia Português

Zambon - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Rua Comandante Enrique Maya, 1
1500-192 Lisboa
info@zambon.pt

Reservados todos os direitos.
Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, armazenada ou transmitida de qualquer forma, nem por qualquer procedimento electrónico, mecânico, de fotocópia, de registo ou de outro tipo, sem a permissão, por escrito, dos detentores do Copyright.

Guia de prática clínica

Cistite não complicada na mulher

Guia multidisciplinar reconhecido pela
Associação Portuguesa de Urologia

Coordenadores da APU

Dr. Francisco Rolo - Coimbra

Dr. Belmiro Parada - Coimbra

Dr. Pedro Moreira - Coimbra



Associação
Portuguesa
de Urologia

1	Introdução	7
	1.1. Justificação	7
	1.2. Objectivos do guia	7
	1.3. Utilizadores alvo	7
	1.4. Doentes-alvo	7
	1.4.1. Critérios de inclusão	7
	1.4.2. Critérios de exclusão	8
2	Metodologia	9
	2.1. Equipa de revisão e adaptação do Guia Português	
	2.1.1. Coordenadores da SPU	9
	2.1.2. Laboratórios colaboradores no estudo epidemiológico	9
	2.1.3. Tratamento e análise de dados	9
	2.2. Equipa de desenvolvimento do guia de Espanha (EDG)	9
	2.2.1. Coordenadores e co-autores do guia	9
	2.2.2. Co-autores	9
	2.2.3. Colaboração de especialistas	9
	2.2.4. Gestão de Projecto	9
	2.2.5. Documentalista	10
	2.2.6. Colaboradores	10
	2.3. Declaração de conflito de interesses	10
	2.4. Revisão da literatura	10
	2.4.1. Fontes consultadas	10
	2.5. Desenvolvimento do conteúdo	11
	2.6. Níveis de evidência e grau das recomendações	11
	2.7. Procedimento de difusão e actualização do guia	12
3	Infecções não complicadas do tracto urinário baixo na mulher	13
	3.1. Definições	13
	3.2. Epidemiologia	14
	3.3. Etiopatogenia	15
4	Critérios diagnósticos	17
	4.1. Árvore de decisão	17
	4.2. Anamnese	18
	4.3. Critérios de valorização para encaminhamento para o especialista	18
5	Tratamento	19
	5.1. Introdução	19
	5.2. Qual é a realidade portuguesa quanto às resistências bacterianas?	20
	5.3. Recomendações terapêuticas	20
	5.4. Qual é a realidade do nosso ambiente relativamente a fármacos, apresentações e custo e indicações e normas posológicas aceites	22
6	Conclusões	23
	6.1. Recomendações finais	24
7	Situações especiais	25
	7.1. Bacteriúria assintomática	25
	7.2. A mulher grávida	25
	7.3. A mulher diabética	26
8	Educação sanitária	27
	8.1. Normas a seguir pela doente	27
	8.2. Instruções para a colheita de urina	27
9	Bibliografia	29

1. Introdução

1.1. Justificação

As infecções do tracto urinário (ITUs) e mais concretamente das vias urinárias não complicadas (cistite) constituem, depois das respiratórias, o segundo grupo com maior importância no que se refere a infecções extra-hospitalares, e são uma causa frequente de consulta nos cuidados de saúde primários¹.

As suas características, habitualmente leves e associadas à isenção de complicações, fizeram com que a tomada de decisões terapêuticas fosse geralmente empírica^{2,3}. Por esta razão, é de extrema importância que tenhamos o conhecimento sobre as causas que predis põem ou geram essa cistite e os microrganismos relacionados, assim como sobre as resistências dos isolados mais frequentes^{4,5}.

Sabe-se que existe variabilidade no grau de resistência aos antibióticos entre as várias regiões geográficas e, inclusivamente, dentro destas.

Por isso, é importante fazer um tratamento antibiótico racional para evitar o surgimento destas resistências bacterianas responsáveis pelos fracassos terapêuticos, baseado no conhecimento dos germes mais frequentemente associados às ITUs não complicadas e à sensibilidade que estes apresentam aos antibióticos mais utilizados para o seu tratamento na comunidade^{2,3,4}. Desta forma poder-se-á recomendar o tratamento empírico mais adequado, assim como propor e homogeneizar um uso racional dos antibióticos baseado na evidência científica. Por essa razão, surge a necessidade de criar um documento que facilite a abordagem das ITUs não complicadas na mulher na prática clínica diária, de forma a homogeneizar a norma de actuação dos diferentes especialistas que tratam estas infecções na mulher.

1.2. Objectivos do Guia

TABELA 1: Objectivos do guia de prática clínica (GPC) de infecções não complicadas do tracto urinário baixo na mulher	
1	Unificar critérios, a nível nacional, nas recomendações terapêuticas das infecções urinárias não complicadas das vias urinárias da mulher.
2	Disponer de um guia de tratamento empírico das infecções urinárias não complicadas na mulher, avaliado e que possa ser assumido nas diferentes áreas geográficas.
3	Contribuir para reduzir a variabilidade da prática clínica numa patologia tão comum e que afecta um grande número de doentes de várias idades.
4	Proporcionar elementos de consciencialização para que os tratamentos se realizem da forma mais adequada possível por parte dos profissionais e das doentes.
5	Contribuir para o uso racional, adequado e seguro dos antibióticos e, conseqüentemente, para o uso eficiente dos mesmos, evitando tratamentos incorrectos e o surgimento de resistências desnecessárias.
6	Estabelecer claramente os critérios de encaminhamento destas doentes para o urologista, para o ginecologista ou para os cuidados especializados.

1.3. Utilizadores alvo

Todo o profissional médico que diagnostique e/ou trate cistite da mulher: urologistas, médicos de família e ginecologistas, assim como médicos de urgências e especialistas em doenças infecciosas.

1.4. Doentes-alvo

1.4.1. Critérios de inclusão

O doente-alvo é toda a mulher afectada com cistite

não complicada, definida como a infecção urinária que ocorre em pessoas que têm um tracto urinário normal, sem alterações funcionais ou anatómicas, sem história recente de instrumentação (sondagem, uretrocistoscopia) e cujos sintomas se apresentam isolados na bexiga.

As doentes-alvo apresentam uma idade compreendida entre os 16 anos e sem limite de idade máxima. Esta decisão baseia-se na idade de início das relações sexuais entre os jovens. Não obstante, também são incluídas as doentes de 14 e 15 anos que sejam sexualmente activas.

1.4.2. Critérios de exclusão

Excluem-se como população-alvo deste GPC as mulheres cuja situação clínica supõe um risco importante de complicação ou dificulta ainda mais a sua abordagem terapêutica, com base na presença de uma ou várias das seguintes circunstâncias:

- Presença de catéter permanente
- Obstrução urinária
- Bexiga neurogénica
- Refluxo vesicoureteral
- Anomalia anatómica do tracto genito-urinário
- Manipulação urológica recente
- Insuficiência renal crónica
- Imunodepressão

- Litíase renal
- Antecedentes de infecção por germes multi-resistentes
- Transplante
- Neoplasias avançadas

Este GPC tem como doente-alvo a mulher com mais de 16 anos (14 se for sexualmente activa) com cistite não complicada, que apresente um tracto urinário normal, sem alterações funcionais ou anatómicas, e que apresente uma sintomatologia isolada na bexiga.

2. Metodologia

2.1. Equipa de revisão e adaptação do Guia Português

2.1.1. Coordenadores da APU

Dr. Francisco Rolo. Presidente da Associação Portuguesa de Urologia. Chefe de Serviço, Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos HUC.

Dr. Belmiro Parada. Unidade de Terapêutica, Instituto de Farmacologia e Terapêutica Experimental, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos HUC.

Dr. Pedro Moreira. Interno complementar de urologia dos HUC.

2.1.2. Laboratórios colaboradores no estudo epidemiológico

- Aqualab (**Albufeira**) – Dr. Jorge Queiróz e Dra. Filipa Alegria.
- Celab – Centro Laboratorial Lda. (**Lisboa**) – Dr. João Lago.
- Clínica Laboratorial Dr. Edgar Motelho Moniz S.A. (**Santo Tirso**) – Dr. Edgar Botelho Moniz e Dr. José Amorim.
- LaboMarques – Laboratório de Análises Clínicas Lda. (**Sintra**) – Prof. Dra. Cristina Marques e Dra. Gabriela Barata.
- Laboratório de Análises Beatriz Godinho (**Leiria**) – Dra. Ana Jacinta Piedade.
- Laboratório de Análises Clínicas Dr. Flaviano Gusmão (**Évora**) – Dr. Fernando Martins Calisto e Dra. Maria Gabriel Barroca.
- Laboratório de Análises Clínicas Dra. Margarida Fanha (**Lisboa**) – Prof. Dra. Margarida Fanha e Dra. Teresa Dulce.
- Laboratório de Análises Clínicas Santos Monteiro Unipessoal, Lda. (**Lamego**) – Dra. Manuela Monteiro.
- Laboratório de Patologia Clínica Prof. Ernesto Morais, Lda. (**Porto**) – Dr. José Manuel Morais e Dra. Maria Rosário Barros.
- Laboratório Délio Morgado, Lda. (**Setúbal**) – Dra. Vitória Rodrigues.
- Laboratório Dr. Branco Lisboa (**Caldas da Rainha**) – Dr. Branco Lisboa e Dra. Carla Barreiros.
- Laclibe – Análises Clínicas de Beja (**Beja**) – Dr. Armindo Gonçalves e Dra. Manuela Cascalheira.
- Vírico – Laboratório de Análises Clínicas Aqualva Cacém, Lda. (**Aqualva-Cacém**) – Dra. Inês Stilwell.

2.1.3. Tratamento e análise de dados do estudo epidemiológico

Laboratório de Controlo Microbiológico da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa – Prof. Doutora Aida Duarte.

2.2. Equipa de Desenvolvimento do Guia de Espanha (EDG)

2.2.1. Coordenadores e co-autores do guia

Dr. Juan Palou Redorta. Chefe Clínico. Serviço de Urologia. *Fundació Puigvert*. Barcelona. Membro da Assembleia da *European Society for Infections in Urology*. Professor associado de urologia. Universidade Autónoma de Barcelona.

Dr. Félix Millón Rodríguez. Chefe Clínico. Serviço de Urologia. *Fundació Puigvert*. Barcelona. Pós-graduação em Metodologia da Investigação em Ciências da Saúde. Universidade Autónoma de Barcelona.

2.2.2. Co-autores

Dr. Francisco José Brenes Bermúdez. Médico de família ABS Llefia. Badalona. Coordenador do Grupo de Trabalho do Doente Urológico da Sociedade Espanhola de Médicos de Cuidados Primários – *Semergen*. Tutor na especialidade de Medicina de Família. Unidade Docente Barcelonès Nord i Maresme.

Dr. Joan Costa i Pages. Chefe de Serviço de Farmacologia Clínica. *Hospital Universitari Germans Trias i Pujol*. Badalona. Professor titular de farmacologia. Universidade Autónoma de Barcelona.

2.2.3. Colaboração de especialistas

Dr. Carlos Pigrau Serrallach. Chefe Clínico de Doenças Infecciosas. *Hospital Vall d'Hebrón*. Barcelona. Professor Titular de Medicina da Universidade Autónoma de Barcelona.

2.2.4. Gestão de Projecto

Lluís Triquell. Sócio Director Bioindústrias e Farmácia. Antares Consulting

América R. Arias Antón. Consultora Bioindústrias e Farmácia. Antares Consulting.

2.2.5. Documentalista

Esther Novell. Doutorada em Medicina e Cirurgia. Universidade de Barcelona. Pós-graduação em Saúde Pública pela Universidade de Barcelona. Universidade Pompeu Fabra. Pós-graduação em Economia da Saúde e Gestão Sanitária. Universidade de Barcelona

2.2.6. Colaboradores

Noemí Pérez León. Médico Residente de Medicina Familiar e Comunitária. ABS Llefà. Badalona. Montserrat Pimienta Escrihuela. Médico Residente de Medicina Familiar e Comunitária ABS Llefà. Badalona.

2.3. Declaração de conflito de interesses

Este guia de prática clínica contou com o financiamento externo dos Laboratórios Zambon. Os financiadores não influenciaram na sua elaboração. Todos os coordenadores e co-autores deste GPC declararam a ausência de conflitos de interesses. Os doutores Juan Palou e Félix Millán participaram numa Mesa Redonda de Infecções Urinárias no Congresso Nacional de Urologia de 2006 patrocinado pela Zambon.

O estudo epidemiológico português e o estudo de sensibilidades português receberam o apoio da Zambon – Produtos Farmacêuticos, Lda.

2.4. Revisão da literatura

2.4.1. Fontes consultadas

Para a realização da pesquisa bibliográfica contou-se com a colaboração de uma documentalista independente, que realizou uma pesquisa sistemática em diversas fontes, segundo uma estratégia concebida previamente para a realização da revisão sistemática. Numa primeira etapa, as pesquisas foram restringidas a revisões sistemáticas, meta-análise e guias de prática clínica. Os critérios de inclusão foram a doente mulher com cistite não complicada, e os termos de pesquisa utilizados foram "urinary tract infections", "lower urinary tract infections" e "practice guidelines", seleccionados do dicionário de terminologia MeSH. Com a pesquisa na base de dados MEDLINE pelo termo "urinary tract infections" obtiveram-se 30880 citações, e por "practice guidelines" obtiveram-se 32149 citações. Da combinação dos dois termos mediante o operador booleano "and" obtiveram-se 145 citações. Seleccionaram-se os recursos da Internet específicos ou conhecidos de pesquisa de guias de prática clínica:

TABELA 2: Fontes consultantes mais destacadas

AHQR Agency for Health Reserch and Quality	www.ahrq.gov
Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE)	www.agreecollaboration.org
Base de datos Cochrane de revisões sistemáticas	www.cochrane.org
CMA infobase	mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp
Directório de Guias Clínicas Espanhol - FISTERRA	www.fisterra.com
GuiaSalud	www.guiasalud.es
Guidelines Advisory Comité – (GAC) Guidelines	Gacguidelines.ca/index.pl
Instituto Nacional de Estatística (Espanha)	www.ine.es
MD Consult	www.show.scot.nhs.uk/sign/index.html
Medline - PubMed	www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez
National Guideline Clearinghouse	www.guidelines.gov
NeLH Guidelines Finder	www.nelh.nhs.uk
New Zealand Guidelines Group	www.nzgg.org.nz
PRODIGY Knowledge	www.prodigy.nhs.uk
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	www.sign.ac.uk
TRIP Database	www.tripdatabase.com
Outras	Consultar bibliografia

Nacional Guideline Clearinghouse

CMA Infobase

Nelh Guidelines Finder

GAC Guidelines

Guía Salud

Fisterra

New Zealand Guidelines

Scottish Clinical Guidelines

Efectuou-se uma pesquisa de guias de prática clínica publicados por sociedades científicas e instituições, além do acesso a bases de dados de uso restrito (MD Consult) e fontes de dados secundárias (RIP). Foi utilizada, também, a base de dados de revisões sistemáticas da Cochrane.

Realizou-se uma revisão manual das publicações seleccionadas e foram consultadas directamente as citações bibliográficas da secção de bibliografia que pareceram relevantes entre os artigos referenciados nessas publicações. A selecção de artigos e materiais a incluir foi efectuada por duas pessoas de forma independente. Estudaram-se e avaliaram-se as referências relevantes dos diferentes documentos que se foram obtendo durante o desenvolvimento deste GPC.

Mesmo assim, contou-se com a colaboração de uma segunda documentalista que procedeu à recuperação, numa segunda fase, dos artigos e documentos relevantes para o desenvolvimento das diferentes secções deste GPC.

2.5. Desenvolvimento do conteúdo no Guia Espanhol.

Cada um dos membros do EDG participou no projecto da sua estrutura assim como no desenvolvimento do conteúdo. Realizaram-se reuniões entre cada um dos membros do EDG e do Project Management, além de quatro reuniões de todo o EDG, nas quais se discutiram os pontos-chave e se chegou ao consenso sobre as propostas apresentadas no guia.

A visão da doente foi tida em conta mediante a incorporação no EDG de um membro que cumpria as características definidas para as doentes-alvo. O primeiro rascunho do guia foi enviado a vários

especialistas que realizaram a sua revisão, discutiram com o EDG e apresentaram os seus pontos de vista, que foram tidos em conta quando se procedeu à redacção da versão definitiva. Realizou-se um "workshop" com a duração de um dia, para o qual foram convidados todos os serviços regionais de saúde, dos quais participaram: Osakidetza (Euskadi), Servicio Galego de Saúde (SERGAS - Galiza), Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM -Castilla la Mancha), Agencia Valenciana de Salud (AVS - Generalitat Valenciana), Sanidad Castilla e León (SACYL - Castela e Leão), Servicio Extremeño de Salud (SES - Extremadura), Servicio Murciano de Salud (SMS - Murcia). Também foram convidadas diversas sociedades científicas cuja actividade e área de trabalho pudesse estar relacionada com o tema central deste guia. Assim, participaram as seguintes sociedades: SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia), SEO (Sociedad Española de Quimioterapia), SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria), SEMG (Sociedad Española de Medicina General), SEMERGEN (Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria), SEGG (Sociedad Española de Geriatria y Gerontología), SEIP (Sociedad Española de Infectología Pediátrica) assim como representantes das divisões regionais da AEU (Asociación Española de Urología).

Neste "workshop", estudou-se o primeiro rascunho do GPC, em que cada assistente fazia várias contribuições para o texto, as quais foram tidas em conta parcial ou totalmente na versão definitiva do guia, chegando-se ao consenso num segundo "workshop" com os mesmos participantes, celebrado em Fevereiro de 2007.

2.6. Níveis de evidência e grau das recomendações

Ao fazer a revisão da documentação analisada para o 1º guia de Espanha, foi detectada uma grande diferença no momento de avaliar e classificar a evidência, encontrando-se múltiplas formas de interpretar os graus de evidência: No Serviço Basco de Saúde – Osakidetza, utiliza-se a classificação SIGN, no *Instituto Català da Salut a classificació da Agency of Healthcare Research and Quality (AHQR)*, noutros a classificação do Centre

for Evidence - Based Medicine de Oxford, etc. Ainda que se esteja a trabalhar para desenvolver um sistema homogéneo para a graduação da evidência (o sistema GRADE, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group*) este não está validado no fecho deste GPC, pelo que se decidiu utilizar a classificação da AHQR, utilizada pela Associação Europeia de Urologia para o desenvolvimento do seu guia *The management of urinary and mate genital tract infections*. Esta classificação está resumida nas tabelas 3 e 4.

2.7. Procedimento de difusão e actualização do guia

Tendo a finalidade de alcançar o máximo grau de cumprimento dos objectivos deste GPC, assim como

de contribuir para obter maiores níveis de qualidade na prática assistencial em torno das infecções não complicadas do tracto urinário baixo na mulher, a difusão deste guia tem o apoio de diversos workshops de urologia com o objectivo de facilitar o acesso a este documento por parte dos profissionais de saúde implicados.

A versão inicial espanhola deste GPC sobre infecções não complicadas do tracto urinário baixo na mulher, consensuada em Fevereiro e editado em Abril de 2007, foi aceite pelo Sistema Nacional de Saúde de Espanha, encontrando-se disponíveis em www.guiasalud.es e será revisto no ano 2009. Para a versão portuguesa foi efectuada uma nova revisão bibliográfica com um objectivo de actualização e será revisto no ano de 2009.

TABELA 3: Classificação das recomendações em função do nível de existência disponível	
Ia	A evidência científica procede de meta-análises de ensaios clínicos controlados e aleatorizados
Ib	A evidência científica procede, pelo menos, um ensaio clínico controlado e aleatorizado
IIa	A evidência científica procede, pelo menos, de um estudo prospectivo controlado, bem d esenhado e sem aleatorização.
IIb	A evidência científica procede, pelo menos, de um estudo casi experimental, bem desenhado.
III	A evidência científica procede de estudos descritivos não experimentais, bem desenhados como estudos comparativos, de correlação ou de casos e controlos.
IV	A e vidência científica procede de documentação ou o piniões de peritos e/ou experiências clínicas de autoridades de prestígio.

TABELA 4: Graus de recomendação	
A	Existe boa evidência com base na investigação para apoiar a recomendação
B	Existe moderada evidência com base na investigação para a poiar a recomendação
C	A recomendação baseia-se na opinião de peritos ou num painel de consenso
X	Existe evidência de risco para esta intervenção

3. Infecções não complicadas do tracto urinário baixo na mulher

3.1. Definições

No desenvolvimento deste guia, foram utilizados diversos conceitos tendo em conta as seguintes definições:

TABELA 5: Conceitos e definições		
	Descoberta microbiológica	Sintomatologia associada
Bacteriúria Assintomática	1. Isolamento de $\geq 10^5$ UFC/ml da mesma estirpe bacteriana em culturas de urina consecutivas obtidas por micção (parte intermédia do jacto) na ausência de sintomas.	Ausência de sintomas
	2. Isolamento de $\geq 10^2$ UFC/ml de bactérias numa cultura de urina obtida por sonda vesical estéril ou punção suprapúbica estéril na ausência de sintomas.	
Cistite Aguda	1. Isolamento de $\geq 10^3$ UFC/ml de bactérias numa cultura de urina obtida por micção (parte intermédia do jacto).	<ul style="list-style-type: none"> • Ardor miccional • Urgência miccional • Polaquiúria • Dor suprapúbica • Tenesmo
	2. Isolamento de $\geq 10^2$ UFC/ml de bactérias numa cultura de urina obtida por sonda vesical estéril ou punção suprapúbica	
Síndrome Uretral Agudo	Ausência de bacteriúria significativa	Presença de ardor, polaquiúria e urgência miccional na ausência de bacteriúria significativa.
Características principais		
Infecção Urinária Complicada	<p>Aquela em que coexistem uma ou várias das seguintes circunstâncias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presença de catéter urinário ou cateterismo intermitente - Obstrução urinária - Bexiga neurogénica - Refluxo vesicoureteral - Anomalia anatómica do tracto genito-urinário - Infecção urinária pós-operatória ou após manipulação urológica - Insuficiência renal crónica - Imunodepressão - Litíase - Organismos multiresistentes: <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomona aeruginosa</i>, <i>Klebsiella mutiresistente</i> 	
Cistite Recorrente	Três episódios de cistite aguda nos últimos doze meses ou dois episódios nos últimos seis meses.	
Cistite Recedivante	Infecção pela mesma bactéria antes de 2 semanas após acabar o tratamento antibiótico. Sugere falha do tratamento.	

UFC: Unidades Formadoras de Colónias

3.2. Epidemiologia

As infecções do tracto urinário representam o segundo processo infeccioso de maior incidência^{1,14,16}, sendo as infecções bacterianas mais frequentes nos cuidados primários. As cistites representam 90% das ITUs na mulher^{18,19}.

A cistite aguda apresenta-se, fundamentalmente, em mulheres sem doenças de base e sem anomalias funcionais ou estruturais^{1,7}. Estas infecções apresentam uma alta incidência nas mulheres, uma grande proporção das quais terá apresentado um episódio de cistite antes dos 40 anos¹¹. Entre 50 e 60% das mulheres em fase de pré-menopausa, haverá, pelo menos, um episódio de ITU na sua vida^{12,13,14}. Destas 90%, será uma cistite.

O **pico de incidência** de infecções não complicadas do tracto urinário baixo em mulheres observa-se entre **os 18 e os 39 anos** (coincidindo com a idade de máxima actividade sexual na mulher)¹⁵.

É difícil determinar em Portugal a incidência real da ITU adquirida na comunidade. Ainda se torna mais difícil estimar o número de infecções urinárias em mulheres em fase de pós-menopausa. Calcula-se que, aos 70 anos, 15% das mulheres apresentem bacteriúria assintomática, número que aumenta para os 30-40% em idosas hospitalizadas ou ingressadas em instituições de geriatria e praticamente para os 100% em portadoras de sonda urinária permanente.

O risco de recorrência nos seis meses seguintes é maior nas infecções por *Escherichia coli*⁷. Um estudo realizado em mulheres de entre 17 e 82 anos de idade

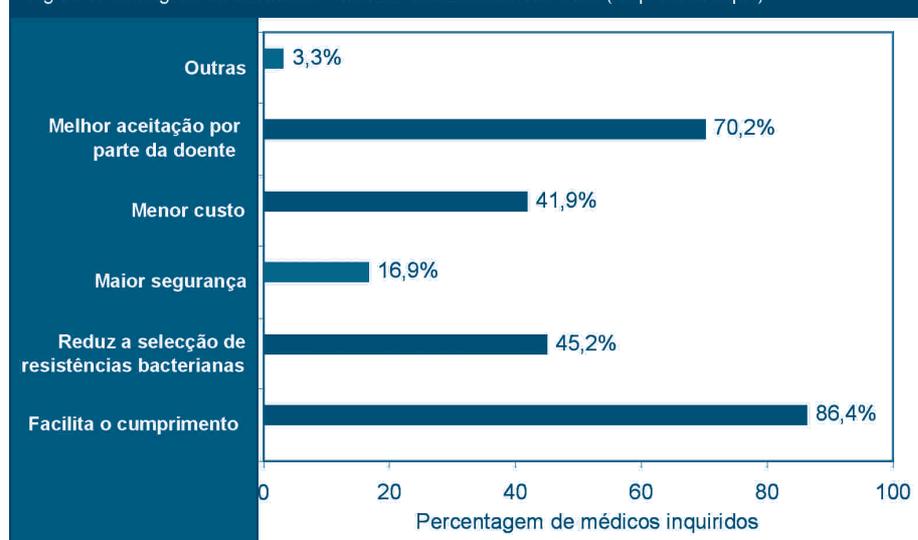
com cistite por *E. coli*, mostrou que 44% teve, pelo menos, uma recorrência no ano seguinte¹⁶.

Com o objectivo de actualizar os dados sobre a infecção urinária não complicada da mulher na prática clínica em Portugal, realizou-se entre Abril e Maio de 2008 um questionário a um total de 148 médicos de clínica geral (86,3%) e urologistas (13,7%). Na sua maioria o questionário foi respondido por homens (56,8%), exercendo prática clínica em Hospitais e Centros de Saúde do SNS (69,9%), com uma média de tempo de exercício de 25,7 anos.

Em média, cada médico consulta 115 doentes por semana, verificando-se que cerca de 7,1 casos correspondem a consultas por infecções urinárias. Do total das cistites diagnosticadas pelo médico, 13,1% são cistites complicadas e 22,6% são infecções urinárias recorrentes.

Para a realização do diagnóstico da infecção urinária, a prova utilizada com maior frequência é a tira reactiva (39,9%) e no caso desta ser negativa mas persista a suspeita clínica de cistite, 75% dos médicos que responderam ao inquérito optam pelo sedimento e/ou cultura de urina para confirmar o diagnóstico. Verificou-se que 33,8% dos médicos prescreve tratamento antibiótico empírico. Além disso, os médicos referem que 15,1% das doentes com cistite, chegam à consulta tendo já iniciado o tratamento antibiótico por sua conta. No que respeita ao tratamento da cistite, 78,2% dos médicos consideram que os tratamentos em dose única ou terapêutica curta têm uma eficácia igual ou superior aos tratamentos mais prolongados. As vantagens dos tratamentos curtos, como a dose única, em relação a tratamentos mais prolongados detalham-se na figura seguinte.

Figura 1: Vantagens do tratamento em dose única/tratamento curto (resposta múltipla)



Na tabela 6 mostra-se o perfil das doentes com cistite para as quais os médicos inquiridos referem preferência por tratamento empírico com um antibiótico de administração em dose única ou tratamento curto. Segundo a percepção dos médicos inquiridos, os antibióticos que se prescrevem com maior frequência no tratamento empírico da cistite na mulher são: fosfomicina trometamol em dose única ou tratamento de 2 dias (33,8%), amoxicilina-clavulânico em tratamento de 5-7 dias (18,9%), norfloxacina durante 5-7 dias (10,8%), ciprofloxacina durante 3 dias (10,8%) e cotrimoxazol em tratamento de 5-7 dias (9,4%).

Caso após finalizar o tratamento antibiótico de uma cistite persistam sintomas de infecção urinária, 9,4%

dos médicos solicitam sedimento e/ou cultura de urina e encaminham a doente para o especialista. Apenas 2% dos médicos encaminham a doente directamente para o especialista sem solicitar análises complementares.

Em doentes com infecções urinárias recorrentes podem prescrever-se tratamentos profilácticos para prevenir novos episódios e reduzir o número de cistites anuais que a mulher apresenta. Dos médicos inquiridos 92,6% confirma recomendar algum tipo de tratamento profiláctico durante um período de seis meses (72,9% dos médicos) a um ano (22,6% dos médicos). Na tabela 7 encontram-se os tratamentos profilácticos mais utilizados pelos médicos inquiridos, administrados com o objectivo de reduzir o número de episódios de cistite em doentes com infecções urinárias recorrentes.

Tabela 6: Perfil das mulheres às quais se administra preferencialmente tratamento curto (3 dias) ou dose única

Cistite pós-coital	78,3%
Mulher jovem	77,8%
Primoinfecção em mulher adulta	67,5%
Bacteriúria assintomática em mulher grávida	47,2%
Mulher menopáusicas	20,2%
Mulher de idade avançada	14,9%

Tabela 7: Tipo de tratamento profiláctico utilizado com mais frequência na ITU recorrente

Profilaxia contínua com doses baixas diárias de antibiótico	50,0%
Estrogénios vaginais em mulheres menopáusicas	41,9%
Profilaxia pós-coital	37,8%
Uma dose de fosfomicina trometamol cada 7-10 dias	35,1%
Tratamento natural com extractos de mirtilho	4,7%

3.3. Etiopatogenia

As ITUs baixas não complicadas comunitárias são causadas por um escasso número de espécies bacterianas e mais de 95% destas são produzidas por uma única espécie (infecção monomicrobiana)^{4,7}. A maioria de episódios é produzida por microrganismos aeróbios Gram-negativos provenientes do cólon, ao serem as enterobactérias da flora fecal as que colonizam a zona urogenital.

Uma minoria de episódios possui uma etiologia exógena, isto é, são produzidos por microrganismos ambientais com frequência introduzidos nas vias urinárias durante a sua manipulação. Na tabela seguinte, observam-se as espécies bacterianas isoladas com maior frequência em uroculturas de doentes com infecção urinária extra-hospitalar, procedentes de um estudo realizado em Portugal no ano de 2008 e de um estudo Europeu, ambos de mulheres com ITU não complicada^{4,7,9}.

TABELA 8: Espécies bacterianas isoladas com maior frequência				
Espécie ou género	Estudo português (2008) ⁴⁷		Estudo europeu (2003) ⁹	
	<= 50 anos (%)	> 50 anos (%)	18-50 anos (%)	51-85 anos (%)
De Gram -				
<i>Escherichia coli</i>	71,7	75,9	77,7	75,3
<i>Proteus mirabilis</i>	7,0	10,2	5,2	9,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6,2	3,6	-	-
<i>Klebsiella spp.</i>	-	-	2,8	4,0
De Gram +				
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	3,7	0,6	4,6	1,2
<i>Enterococcus spp.</i>	2,2	1,8	-	-
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2,9	0,6	-	-

* Sensibilidades encontradas de acordo com "Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement"; January 2008 (CLSI)

Na mulher jovem sem factores de risco, as cistites agudas são causadas quase exclusivamente por *Escherichia coli* (70-80% dos casos); seguida por *Proteus mirabilis* (5-9%) na mulher jovem sexualmente activa^{4,9,47-49}.

Em relação à patogenia, numa primeira fase, as enterobactérias colonizam o vestíbulo da vulva e a região periuretral. A partir destas localizações, ascende um pequeno número de bactérias até à bexiga e mais excepcionalmente à pélvis e ao parênquima renal. Em circunstâncias normais, estas bactérias são eliminadas pelo fluxo e pelas propriedades antibacterianas da urina e, em menor medida, pela presença de Imunoglobulina A (IgA) e pelos escassos polimorfonucleares presentes na superfície vesical⁸. Se essas bactérias não forem eliminadas, iniciar-se-á uma **colonização** (adesão do microrganismo ao urotélio, reprodução deste e eliminação por urina) ou uma **infecção** (implica lesão do epitélio vesical) dependendo do equilíbrio entre a virulência da bactéria, o tamanho do inóculo, os mecanismos defensivos locais e a presença ou não de alterações anatómicas ou funcionais do tracto urinário (nesta circunstância, será considerada como sendo **ITU complicada**). Se não se produzir nenhuma lesão inflamatória da mucosa vesical, então tratar-se-á de uma colonização assintomática, produzindo-se uma bacteriúria assintomática⁸. Quando o microrganismo aderido ao epitélio causa danos tissulares, que se traduzem no aparecimento de sintomatologia clínica de tipo inflamatório-doloroso, gera-se a cistite (infecção sintomática).

Nem todas as linhagens de *E. coli*, o microrganismo mais bem estudado, têm a mesma capacidade para infectar o aparelho urinário. Só mesmo as linhagens com determinado grau de virulência são capazes de produzir uma infecção em doentes com o aparelho urinário intacto⁷. Entre os principais factores de virulência da *E. coli*, destacam-se⁸:

- a presença de adesinas que permitem a sua adesão ao urotélio.
- a capacidade de estruturar-se em biopelículas.
- a libertação de toxinas (hemolisinas, factor citotóxico necrotizante).
- as invasinas ou outros elementos como as ilhas de patogenicidade (genes responsáveis pelos factores de virulência que se encontram agrupados em fragmentos de DNA muito particulares denominados "ilhas de patogenicidade").

Quanto mais factores de virulência concorrem numa linhagem de *E. coli*, mais virulenta é esta.

Na mulher jovem sem factores de risco, as cistites agudas são causadas quase exclusivamente por *Escherichia coli* (70-80% dos casos) e o maior factor de risco é o coito^{7,8}.

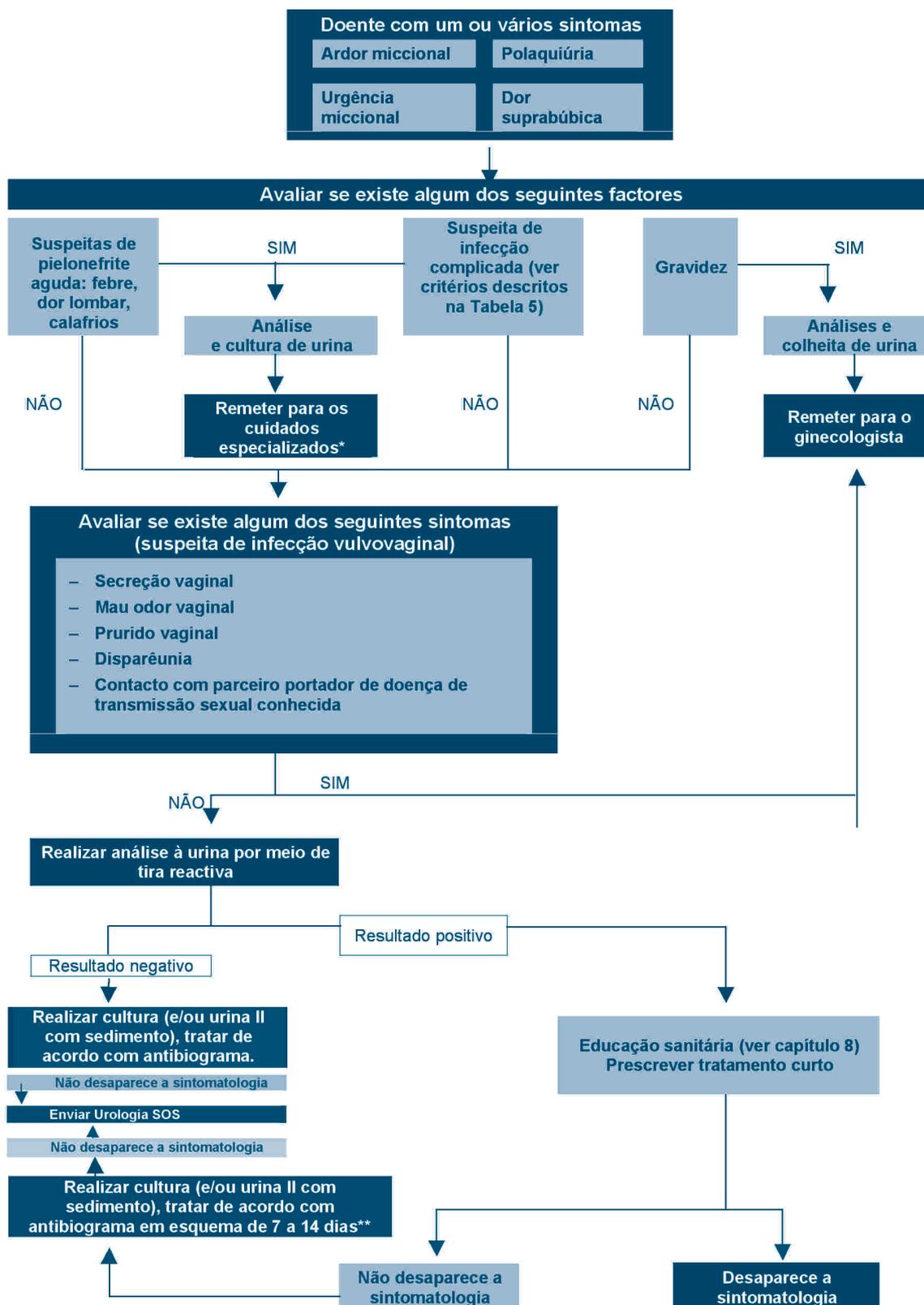
Vários factores aumentam o risco de infecção na mulher em fase de pré-menopausa^{1,7,8}:

- o grau de actividade sexual (o maior factor de risco é ter mantido relações sexuais recentes)
- o uso de espermicidas
- atraso na micção pós-coito
- história de ITU recente
- factores genéticos associados à expressão de grupos sanguíneos não secretores

Estudos moleculares têm demonstrado que a maior parte das recorrências detectadas em mulheres jovens são causadas pela mesma estirpe de *E. coli*. A incógnita é saber onde se encontram estas estirpes de *E. coli* entre episódios. Em estudos experimentais, observou-se que as bactérias uropatogénicas invadem as células superficiais da bexiga e criam biofilmes ou colónias. Estas estruturas contêm as bactérias envoltas numa matriz rica em polissacáridos cobertas por uma camada de uroplactina. Estas colónias poderão constituir um novo depósito para os microrganismos causadores das infecções urinárias recorrentes^{8,10}.

4. Critérios diagnósticos

4.1. Árvore de decisão



(*) É recomendado que a doente seja transferida para o urologista nos casos de suspeita de coexistência de patologia urinária orgânica e/ou funcional. Nos restantes casos, recomenda-se que seja transferida para o urologista ou para o especialista em doenças Infecciosas segundo o protocolo específico de cada centro hospitalar ou de cuidados primários.

(**) 'Sanford Guide to Antimicrobial Therapy' de 2008

4.2. Anamnese

Muitos dos seguintes pontos são simultaneamente recomendações e parte de uma correcta anamnese perante doentes com infecções não complicadas do tracto urinário baixo, sendo esta anamnese de realização imperativa em caso de existir recorrência.

TABELA 9: Anamnese	
Hábitos gerais	Que ingestão de líquidos realiza habitualmente por dia? Com que periodicidade urina? Após micção limpa-se com papel? Em que direcção o faz? De frente para trás? De trás para a frente? Urina após as relações sexuais?
Foco vaginal	As infecções só aparecem após as relações sexuais? Nas relações sexuais, sente dor durante a penetração? Nota secreta vaginal?
Suspeita de refluxo ou alterações anatómicas	Teve infecções urinárias na infância? Durante o final da micção sente dor no flanco ou na zona lombar?
Suspeita de problemas de esvaziamento ou de bexiga neurogénica	Tem que fazer força ou apertar o abdómen para começar a urinar? Tem dificuldade para começar a urinar? Nota um jacto fino? Uma diminuição da potência do mesmo? Quando termina de urinar tem a sensação de que não fica satisfeita? Parece que ainda falta urina por sair?

A presença de hematúria e as características organolépticas da urina não fornecem informação sobre a gravidade, a causa ou o prognóstico da infecção urinária, pelo que não foram especificados nesta tabela, embora sejam aspectos básicos da anamnese numa doente com sintomatologia miccional.

4.3. Critérios de valorização para encaminhamento ao especialista

TABELA 10: Critérios de valorização para a derivação	
1	Encaminham-se os casos de cistite recorrente, cistite recedivante, infecção urinária complicada, síndrome uretral agudo (ver tabela 5)
2	Numa grávida sem bacteriúria assintomática prévia, deve encaminhar-se para o ginecologista se há cistite aguda não resolvida.
3	Encaminham-se os casos identificados de cistite aguda com tira reactiva positiva e que após realização do tratamento antimicrobiano a sintomatologia não desaparece. Nos casos de sintomatologia de cistite aguda com tira reactiva negativa deve realizar-se a cultura de urina. Se esta é positiva, prescreve-se tratamento antibiótico, mas se a cultura é negativa e persiste a sintomatologia encaminha-se para o especialista.

5. Tratamento

5.1. Introdução

As decisões terapêuticas neste âmbito devem ser guiadas pelo conhecimento do perfil de susceptibilidade dos uropatogénicos que dão lugar às infecções urinárias na comunidade frente aos anti-infecciosos.

O padrão de resistência das estirpes de *E. coli* que causam infecções urinárias não complicadas pode variar amplamente entre regiões geográficas de um mesmo país ou de países diferentes, pelo que é inadequado dar recomendações generalizadas. Além do mais, no nosso país, as taxas de resistências são com frequência superiores às de outros países nórdicos e da comunidade europeia⁹, (IIb). Também se deve ter em conta que os dados procedentes de antibiogramas podem sobrestimar as resistências entre patogénicos que causam infecções urinárias e podem confundir os clínicos sobre a prevalência das resistências a nível local.

Uma ampla variedade de tratamentos antimicrobianos que compreendem vários fármacos, doses, posologias e durações foram utilizados para tratar este tipo de infecções. Apenas alguns destes tratamentos foram comparados de forma directa em estudos adequadamente concebidos.

Classicamente, os regimes de tratamento têm vindo a diminuir a sua duração, passando de regimes de cobertura antibiótica de 7 dias a 3 dias e a um dia. O que se pretendeu com a diminuição dos dias de

tratamento foi melhorar o cumprimento, reduzir custos e diminuir a frequência das reacções adversas. Porém, quando se avaliam as vantagens potenciais dos seus custos, deve-se considerar o gasto adicional potencial que pode representar a falha do tratamento ou o surgimento de recorrências.

Os aspectos psicológicos da dose única (os sintomas podem não desaparecer em 2 ou 3 dias e a doente pode ter dúvidas durante este tempo sobre a "insuficiência" do tratamento que recebeu), podem ser contrariados com uma correcta informação sobre a eliminação e efeitos prolongados do fármaco.

Na mulher em fase de pós-menopausa, as terapêuticas curtas para o tratamento da cistite não complicada não estão tão bem documentadas.

Os tratamentos nos quais o nível de antibiótico se mantém durante 3 dias têm demonstrado ter uma eficácia igual à dos tratamentos clássicos de 7 dias, sendo preferíveis devido ao seu melhor cumprimento, pelos seus custos mais reduzidos e uma frequência mais baixa de reacções adversas. No entanto, o tratamento em que o nível de antibiótico se mantém apenas 24 horas tem demonstrado ser menos efectivo que o mesmo antibiótico utilizado de forma mais prolongada (IaA).

Neste sentido, um comité da IDSA fez uma revisão sistemática da literatura médica em língua inglesa desde

TABELA 11: Anti-infecciosos considerados

Fosfomicina trometamol Nitrofurantoína		Cotrimoxazol Pivmecillinam	
Ciprofloxacina Norfloxacina Ofloxacina Levofloxacina Prulifloxacina	Quinolonas	Amoxicilina ou ampicilina Amoxicilina+ác. clavulânico Cefadroxil Cefuroxima Cefuroxil acetilo	B-lactâmicos

Tabela 12: Tratamentos recomendados pela European Association of Urology

Fármaco	Dose	Duração
Cefpodoxima proxetil	100 mg/12 horas	3 dias
Ciprofloxacina*	250 mg/12 horas	3 dias
Fosfomicina trometamol	3.000 mg/dose única	1 dia
Levofloxacina*	250 mg/24 horas	3 dias
Nitrofurantoína	50-100 mg/6 horas	5-7 dias
Norfloxacina*	400 mg/12 horas	3 dias
Ofloxacina*	200 mg/12 horas	3 dias
Trimetoprim*	200 mg/12 horas	5-7 dias
Trimetoprim-Sulfametoxazol*	160+800 mg/12 horas	3 dias

(*) As taxas de resistências da *E. coli* podem variar consideravelmente

1997 e desenvolveu as directrizes para o tratamento anti-infeccioso, a partir do qual desenvolveu guias baseados na evidência para o tratamento das infecções urinárias não complicadas na mulher. Recentemente, a *European Association of Urology*¹⁹ utilizou esta base de dados e publicações mais recentes para a redacção das suas últimas recomendações sobre tratamento anti-infeccioso.

5.2. Qual é a nossa realidade quanto a resistências bacterianas⁴⁻⁸

Na tabela 8 (ver secção 3.3) podem observar-se as espécies bacterianas isoladas com maior frequência num estudo realizado em Portugal com uroculturas de doentes com infecção urinária extra-hospitalar procedentes de várias regiões do país (ano 2008) e num estudo europeu de mulheres com ITU não complicada (2003). Cabe destacar que no citado estudo europeu as infecções por *P. mirabilis* foram significativamente mais frequentes em mulheres com mais de 50 anos (provavelmente relacionado com uma maior frequência de infecção complicada), e as causadas por *S. saprophyticus*, mais frequentes em mulheres com menos de 50 anos. Na Tabela 13 estão apresentados os dados relativos à sensibilidade antibiótica dos respectivos estudos.

De acordo com o estudo realizado em Portugal em 2008⁴⁶, praticamente todos os isolados de *E. coli* foram

sensíveis à fosfomicina trometamol (99,1%). Os resultados de sensibilidade à nitrofurantoína foram de 96,8%, à cefuroxima 95,0% e à amoxicilina + ác. clavulânico de 94,7%. A sensibilidade da *E. coli* às quinolonas (ciprofloxacina, norfloxacina e ofloxacina) situou-se entre os 90 e 92%.

Observaram-se baixos níveis de sensibilidade da *E. coli* ao cotrimoxazol (73,5%) e sobretudo à amoxicilina (62,1%).

5.3 Recomendações terapêuticas

1. Como já foi referido na introdução, em mulheres sãs adultas, não grávidas, com cistite aguda não complicada, o tratamento com doses únicas que mantenham níveis de antibiótico durante 24 horas (com algumas excepções) é significativamente menos eficaz em erradicar a bacteriúria inicial do que os tratamentos mais longos estudados como o TMP, TMP/SMX, norfloxacina, ciprofloxacina e os beta-lactâmicos. No entanto, o TMP, TMP/SMX, norfloxacina e ciprofloxacina dados durante 3 dias são tão eficazes como os mesmos antibióticos utilizados em períodos mais longos (7 dias). Os tratamentos prolongados apresentam uma taxa mais alta de reacções adversas (Ib). Embora não se tenham verificado em testes clínicos controlados, a cistite causada por *S. saprophyticus* pode responder melhor a durações mais prolongadas de tratamento, por exemplo 7 dias (IIIB)^{19,20}.

TABELA 13: Percentagem de isolados de *E. coli* sensíveis aos diferentes antibióticos procedentes de um estudo Português (2008)⁴⁶ e um europeu que incluía doentes portugueses (2003)

Antibiótico	Estudo Português (2008) ⁴⁶	Estudo europeu (2003)	
	(n=340)	Global (n=2478)	Portugal (n=86)
Ampicilina / amoxicilina	62,1	70,2	54,7
Amoxicilina+ác. clavulânico	94,7	96,6	90,7
Cefuroxima	95,0	-	-
Ciprofloxacina / Norfloxacina	91,2	97,7	94,2
Cotrimoxazol	73,5	85,9	73,3
Fosfomicina trometamol	99,1	99,3	100
Nitrofurantoína	96,8	98,8	94,2

2. A associação **Trimetoprim-Sulfametoxazol** (TMP/SMX), também denominada Cotrimoxazol, foi o fármaco mais estudado (30 estudos). O tratamento considerado standard é o tratamento de 3 dias com TMP/SMX (IaA). O TMP só foi equivalente ao TMP/SMX em relação à erradicação e aos efeitos adversos. Um estudo com mais de 10.000 mulheres holandesas revelou que os melhores resultados foram obtidos com o trimetoprim prescrito durante 5-7 dias e não durante 3 dias (IaB). Considerando os efeitos adversos estranhos mas graves causados pelas sulfamidas, o trimetoprim só pode ser considerado preferível ao TMP/SMX (III C). O TMP ou o TMP/SMX poderiam ser considerados os fármacos preferidos para o tratamento empírico, mas somente nas zonas com taxas de uropatogénicos resistentes ao TMP < 10-20% porque há uma estreita correlação entre a susceptibilidade e a erradicação da *E. coli* por um lado e a resistência e persistência dos uropatogénicos por outro (Ib)^{22,23}. O risco de emergirem uropatogénicos resistentes foi também mais alto quando se utilizou o TMP como fármaco de primeira linha do que quando se utilizou pivmecillinam ou ciprofloxacina (III), que apresentaram o risco mais baixo dos fármacos investigados²⁴.

3. As **fluoroquinolonas** (ciprofloxacina, norfloxacina, levofloxacina, ofloxacina e prulifloxacina) são equivalentes ao TMP/SMX quando se administram em tratamentos curtos de 3 dias (IbA). Um tratamento de 3 dias com levofloxacina, 250 mg uma vez ao dia, foi igualmente eficaz que um tratamento de 3 dias com ofloxacina 200 mg duas vezes ao dia, mas com a levofloxacina houve uma tendência a apresentar um menor número de reacções adversas (IbA)²⁵.

As fluoroquinolonas são mais caras do que o TMP e o TMP/SMX, e portanto não se recomendam como fármacos de primeira linha na terapêutica empírica, excepto em zonas com taxa de uropatogénicos resistentes a TMP > 10-20%. A preocupação pelo surgimento de resistências às fluoroquinolonas levou os prescritores a duvidar da conveniência do amplo uso que delas se faz para o tratamento rotineiro das infecções do tracto urinário, embora não existam estudos publicados que demonstrem que os tratamentos curtos resultem na selecção de flora resistente às mesmas (III)²⁶⁻²⁸. Nalguns países, no entanto, a resistência da *E. coli* às quinolonas aumentou mais de 10%. Nesta situação, devem considerar-se fármacos orais alternativos para a terapia empírica. O tratamento com estes agentes pode erradicar mais de 90% das bacteriúrias.

Não obstante, existem alguns estudos em que as taxas de recorrência com os tratamentos de 3 dias foram maiores do que com os tratamentos de 7 dias de duração.^{29,30}

4. Em geral, os **beta-lactâmicos** como grupo são menos eficazes do que os fármacos anteriormente mencionados (III). As cefalosporinas orais de primeira e segunda geração não se recomendam como antibacterianos de primeira linha para tratamentos de três dias das infecções urinárias não complicadas (IbA)³¹⁻³³. No entanto, entre as cefalosporinas orais de 3ª geração, um tratamento de 3 dias com cefodoxima proxetilo (200 mg duas vezes ao dia) foi tão seguro e eficaz como o de TMP/SMX em 133 doentes avaliáveis (IbA)³⁴. Contrariamente, um estudo mais recente em que participaram 370 mulheres demonstrou que um tratamento de 3 dias de amoxicilina/ácido clavulânico (500 mg/125 mg duas vezes ao dia) não foi tão eficaz como um tratamento de 3 dias com ciprofloxacina (250 mg duas vezes ao dia) inclusive em mulheres infectadas com estirpes susceptíveis (Ib)³⁵. Esta diferença pode dever-se, não só a uma posologia insuficiente, mas também à inferior capacidade da amoxicilina/ácido clavulânico para erradicar a *E. coli* vaginal, permitindo uma nova infecção precoce. Em geral, para amoxicilina/ácido clavulânico recomendam-se tratamentos de 5-7 dias.

5. A **fosfomicina trometamol** é um fármaco que embora se administre em dose única, proporciona níveis antibióticos durante três dias. Avaliou-se em dose única (3 g) por uma meta-análise que constava de 15 testes comparativos em 2048 doentes (IaA)³⁶, nos quais se identificou a erradicação bacteriológica a curto prazo em 1540 doentes com infecção urinária confirmada, conseguindo-se com fosfomicina trometamol em 85,6% dos casos em comparação com 86,7% conseguido com outros tratamentos (em unidose e outros tratamentos de 3-7 dias)³⁶. Nos doentes que completaram o seguimento a longo prazo, a taxa global de erradicação com fosfomicina trometamol (84,6%) foi significativamente mais elevada do que com os outros tratamentos (79,6%). Num teste posterior²² (IbA), em 547 mulheres, compararam-se doses únicas de fosfomicina trometamol e tratamento de 5 dias de trimetoprim (200 mg duas vezes ao dia) demonstraram-se taxas de cura microbiológica equivalentes (83% para ambos os fármacos). Por outro lado, o *S. saprophyticus*, que representa 1,2-4,6% dos casos (ver tabela 6) é resistente a este fármaco⁴.

Em relação à segurança, na meta-análise, a dose única e os tratamentos de 3-7 dias foram equivalentes no que se refere ao número de reacções adversas. A fosfomicina trometamol utilizou-se amplamente em vários países europeus em dose única para o tratamento das infecções urinárias não complicadas desde 1988, as taxas de resistências da *E. coli* mantiveram-se muito baixas sem o surgimento de resistências cruzadas^{9,36,38}(IIb).

6. A **nitrofurantoína** (100 mg quatro vezes por dia) não se pode considerar um fármaco útil para o tratamento a curto prazo (até 3 dias) da cistite aguda não complicada. Recomenda-se um tratamento de 5 a 7 dias nesta indicação²¹ (IIaB). Apesar da utilização clínica da nitrofurantoína durante muitos anos, as taxas de resistência para *E. coli* e *S. saprophyticus* é ainda baixa na Europa⁹ (IIb), embora nalgumas áreas se tenham observado aumentos para o dobro na taxa de resistências nos últimos 10 anos¹⁷. A nitrofurantoína não é, no entanto, activa frente a *P. mirabilis* e *Klebsiella* spp., o segundo e terceiro uropatogénicos de Gram-negativos isolados com maior frequência⁹ (IIb). Existe também uma certa preocupação acerca da sua segurança, especialmente as síndromes pulmonares aguda e crónica, que são habituais nos mais idosos^{39,40}. No entanto, estas reacções adversas graves não se observaram quando a nitrofurantoína foi utilizada a longo prazo e doses baixas na profilaxia das infecções urinárias em raparigas e mulheres (III).

5.4. Qual é a nossa realidade em relação a fármacos, apresentações, custo, indicações e posologias aceites

Para a selecção da melhor opção terapêutica deve-se considerar de forma periódica a disponibilidade dos antibióticos a utilizar, a sua posologia, a sua apresentação, a sua relação benefício/risco e benefício/custo e, de forma especial, qual é a realidade do ecossistema bacteriano e a presença ou não de resistências que condicionem as escolhas oportunas para estabelecer critérios de priorização nas recomendações de uso.

Custo real tratamento: É o custo da apresentação, disponível no mercado Português, mais adaptada para completar o tratamento necessário. Apresenta-se numa margem de preços (máximo e mínimo), em euros, e inclui todos os medicamentos comercializados com essa substância activa, quer sejam genéricos ou não.

TABELA 14: Fármacos, apresentações. Custo e terapêuticas posológicas em Portugal

Antibiótico	Apresentação mas adequada	Dose e duração	% sensibilidade <i>E. coli</i> ⁴⁶	Custo real tratamento (€)	
				Mínimo	Máximo
Amoxicilina Amoxicilina+ ác. clavulânico	500 mg - 16 cápsulas	500 mg/8 horas/5 dias	62,1	2,04	6,50
	500+125 mg - 16 comprimidos revestidos	500+125 mg/8 horas/5 dias	94,7	8,07	13,58
Cefixima	400 mg - 8 comprimidos revestidos	400mg/24 horas/3 dias	--	16,24	24,04
Cefuroxima	250 mg - 16 comprimidos revestidos	250mg/12 horas/3 dias	95,0	12,39	16,38
Ciprofloxacina	250 mg - 16 comprimidos revestidos	250mg/12 horas/3 dias	91,2	10,31	16,91
Cotrimoxazol	800+160 mg - 20 comprimidos	800+160mg/12 horas/3 dias	73,5	3,74	4,54
Fosfomicina trometamol	3 g 1-2 saquetas	3 g/ dose única ou 2 doses	99,1	5,02	8,47
Levofloxacina	250 mg - 7 comprimidos revestidos	250mg/24 horas/3 dias	--	9,74	14,98
Nitrofurantoína	100 mg - 50 cápsulas	100mg/6 horas/5 dias	96,8	9,98	9,98
Norfloxacina	400 mg - 14 comprimidos revestidos	400mg/12 horas/3 dias	91,2	8,04	13,75
Ofloxacina	200 mg - 8 comprimidos revestidos	200mg/12 horas/3 dias	90,6	8,91	13,70
Pivmecilinam	200 mg - 14 comprimidos revestidos	200mg/12 horas/7 dias	--	8,30	8,30
Prulifloxacina	600 mg - 10 comprimidos revestidos	600mg/12 horas/toma única	--	28,32	28,32

Nota: Dados das apresentações comercializadas e preços retirados de "Infomed" e "Prontuário Terapêutico on-line" em www.infarmed.pt a 26 de Junho de 2008. Seleccionadas apenas apresentações participadas pelo SNS mais adaptadas à terapêutica aconselhada. Selecção de dose e duração recomendadas retiradas de "Guidelines on the Management of Urinary and Male Genital Tract Infections"; K.G. Naber (Chairman), M.C. Bishop, T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto, M. Çek, M. Grabe, B. Lobel, J. Palou, P. Tenke; Europe

6. Conclusões

Para instaurar um tratamento empírico correcto é fundamental conhecer, entre outros factores, quais os microrganismos implicados e como evolui no tempo o padrão de sensibilidade a esses patogénicos. Entre os critérios de escolha de um determinado antibiótico para o tratamento empírico da infecção urinária não complicada é importante considerar dois aspectos:

- **Que apresente uma baixa prevalência de resistências bacterianas (< 20%)**
- **Que seja de fácil cumprimento (tratamento curto que garanta a manutenção dos níveis de antibiótico durante 3 dias)**

A *Escherichia coli* continua a ser o principal agente uropatogénico (70-80%) e manifesta um aumento gradual e sustentado da sua resistência a alguns dos antibióticos de maior uso terapêutico na comunidade.

Os **beta-lactâmicos**, incluindo a amoxicilina/ácido clavulânico e as cefalosporinas orais (cefixima, cefuroxima) apresentam desvantagens relativamente aos seus comparadores porque precisam de mais dias de tratamento para conseguir as mesmas taxas de erradicação e podem apresentar mais efeitos secundários e maior frequência de recidivas.

Além disso, a cefuroxima e a cefixima não são tratamentos empíricos de escolha visto que se utilizam amplamente para outro tipo de infecções.

A **ciprofloxacina e outras quinolonas** apresentam, também, uma taxa de resistências muito elevada (8-10%) para que possam ser consideradas de primeira linha no tratamento empírico, devendo-se insistir na importância que tem preservar a sua utilização para doenças infecciosas de maior gravidade.

Apesar da **nitrofurantoína** poder ser considerada como um tratamento empírico de primeira escolha

para a infecção urinária não complicada, pela alta sensibilidade da *E. coli*. (superior a 96%), os médicos são geralmente reticentes a prescrevê-la devido à sua toxicidade e ao seu difícil cumprimento terapêutico (4 vezes por dia durante 7 dias).

O **cotrimoxazol (sulfametoxazol-trimetoprim)** poderia ser um fármaco a ter em conta pela sua segurança e baixo custo. No entanto, em Portugal apresenta uma elevada taxa de resistências à *E. coli* (> 20%), o que o torna pouco adequado ao tratamento empírico.

A **fosfomicina trometamol** comporta-se como um antibiótico de primeira escolha para o tratamento empírico das cistites não complicadas em mulheres jovens, visto que nestas a etiologia é maioritariamente devida à *E. coli* (73,3%), assim como pela alta sensibilidade que mantém em Portugal (99,1%).

A sua administração em dose única, que permite obter níveis de antibióticos efectivos durante três dias, favorece o cumprimento terapêutico, evitando abandonos e, portanto, o surgimento de recidivas e selecção de estirpes resistentes.

Embora se tenha utilizado na mulher pós-menopáusia em doses de 3 g, a experiência de tratamento nestes casos é ainda escassa⁴¹.

6.1. Recomendações finais

Para deixar bem claro, as realidades epidemiológicas e as condições da doente são os pontos principais pelos quais deve primar a selecção do antibiótico adequado.

Aconselham-se, para o nosso país, as seguintes opções:

Tratamento de 1ª escolha:
Fosfomicina trometamol dose única de 3 g
Nitrofurantoína , 100 mg/6 horas durante 5-7 dias

Tratamento de 2ª escolha:
Cotrimoxazol (Sulfametoxazol-Trimetoprim), 800+160 mg/12 horas durante 3 dias (em zonas com resistências < 20%)
Quinolonas (em zonas com resistências < 20%) Ciprofloxacina , 500 mg/12 horas durante 3 dias Norfloxacina , 400 mg/12 horas durante 3 dias Levofloxacina , 250 mg/24 horas durante 3 dias
Pivmecilinam 200 mg/12 horas durante 7 dias

Tratamento de 3ª escolha:
Amoxicilina/ácido clavulânico , 500+125 mg/8 horas durante 5 dias
Cefixima , 400 mg/24 horas durante 3 dias

Sintomatologia com mais de 7 dias de evolução implica esquema de 7 dias de cotrimoxazol ou quinolona⁵⁰.

Estas recomendações têm uma ordem de prioridade em função dos seguintes critérios (tabela 13):

- Sensibilidade dos agentes patológicos mais implicados
- Eficácia
- Custo e duração do tratamento.
- Comodidade posológica.

7. Situações especiais

Os casos que se vão comentar nesta secção não correspondem às doentes alvo objecto deste guia. No entanto, considera-se conveniente incluir esta informação, dado que representa um importante motivo de consulta para os médicos destinatários deste guia, sem que tenha entidade suficiente para justificar a elaboração de um guia diferenciado.

7.1. Bacteriúria assintomática

A piúria que acompanha a bacteriúria assintomática não é uma indicação para o tratamento antibiótico (IIaA).

7.2. A mulher grávida

Na grávida recomenda-se a detecção sistemática da bacteriúria assintomática pelo menos uma vez, entre a semana 12 e 16 de gravidez⁴². Se se detectar bacteriúria assintomática deverão ser feitas posteriormente colheitas de urina periódicas para detectar recidivas, porque embora não se tenha encontrado relação entre a presença da bacteriúria assintomática e a cistite, encontrou-se sim entre esta

e a pielonefrite, que é a principal complicação da bacteriúria assintomática na gravidez. Além disso, sabe-se que:

- Cerca de 20-40% das bacteriúrias assintomáticas não tratadas evoluem para pielonefrites^{43,44}.
- 60-70% das pielonefrites na gravidez apresentam previamente bacteriúria assintomática.
- A erradicação da bacteriúria assintomática reduz 80% das pielonefrites^{43,44}.

A cistite não complicada na mulher gestante deve ser sempre tratada. Os germes isolados são muito parecidos aos encontrados na cistite não complicada da mulher não grávida^{43,44}. Se não existir antecedente de bacteriúria assintomática na colheita da urina de *screening*, esta pode ser tratada pelo médico de família. Não obstante, se após o tratamento inicialmente escolhido não se resolver a clínica de cistite ou se persistir bacteriúria, a mulher deverá ser remetida para o ginecologista.

Os tratamentos recomendados para a bacteriúria assintomática na grávida são a fosfomicina trometamol, em dose única; os beta-lactâmicos (amoxicilina/ácido clavulânico e cefalosporinas) em terapêutica de 5 dias; e nitrofurantoína em terapêutica de 7 dias. Na cistite não existem estudos que demonstrem diferenças entre o tratamento curto de 3 dias e o tratamento prolongado.

TABELA 15: Recomendações de tratamento em doentes com bacteriúria assintomática

Na mulher gestante*	A bacteriúria na mulher gestante deve ser tratada (IbA). A duração do tratamento antibiótico deve ser de 3 a 7 dias (IIaA).
Na mulher diabética**	Não se recomenda o tratamento (IbA).
Na mulher pré-menopáusicas não gestante	Não se recomenda o tratamento (IbA).
Na mulher idosa que vive na comunidade	Não se recomenda o tratamento (IIB).
Na mulher idosa institucionalizada	Não se recomenda o tratamento (IIaB).
Na mulher com lesão medular	Não se recomenda o tratamento (IIaB).
Na mulher algaliada	Não se recomenda o tratamento (IbA).
Adquirida por sonda não resolvida 48 h após a retirada da mesma	Pode considerar-se o tratamento (IbA).

* Ver Secção 7.2 **Ver Secção 7.3

Não se recomendam as quinolonas (categoria C) e deve evitar-se o cotrimoxazol no primeiro e terceiro trimestre de gravidez (categoria C)

7.3. A mulher diabética

A bacteriúria assintomática apresenta uma elevada prevalência na mulher diabética (entre 9 e 27%)⁴² face aos 6% de prevalência detectado em mulheres não diabéticas". Não obstante não está indicado o rastreio de bacteriúria assintomática em mulheres diabéticas, uma vez que não diminui o número de infecções urinárias com o seu tratamento (Ib)^{19,42,45}.

As mulheres com Diabetes tipo I apresentam maior risco de infecção urinária se a diabetes for de longa evolução e/ou com complicações, como neuropatia periférica e proteinúria. Nas doentes com Diabetes tipo II, os factores de risco de infecção urinária são a idade, a presença de proteinúria, um índice de massa corporal elevado e a presença de infecções recorrentes (IIa)¹⁹. Pelas suas características metabólicas a doente diabética mal controlada com cistite apresenta uma maior probabilidade de desenvolver uma complicação renal, como necrose papilar⁴⁵.

Por tudo isto, as doentes diabéticas com valores de glicémia bem controladas podem, perante um episódio de cistite não complicada, ser tratadas como as doentes alvo deste guia. Não obstante, nos casos de glicémia de difícil controlo ou com complicações orgânicas pela diabetes, recomenda-se o mesmo tratamento mas com um seguimento mais apertado.

8. Educação sanitária

8.1. Normas a seguir pela doente

1. Beba diariamente, pelo menos, 1,5 litros de líquidos.
2. Embora não tenha vontade de urinar, procure não estar mais de 4 horas sem o fazer (excepto durante a noite).
3. Urine depois das relações sexuais.
4. Quando lavar a área genital ou se secar depois de urinar, lave-se e seque-se da frente para trás.
5. Faça o tratamento seguindo as doses e duração recomendadas pelo seu médico.

8.2. Instruções para a colheita de urina

Lave as mãos.

Lave os genitais externos e zonas próximas com água e sabão e seque-se da frente para atrás com uma gaze ou pano limpo.

Separe bem os lábios maiores com a mão e comece a urinar na sanita (de frente para o autoclismo) deixando passar uma boa quantidade de urina.

A seguir, urine um pouco no frasco evitando que o jacto de urina toque na região genital.

Recolha o jacto médio da primeira urina da manhã.

Utilize um frasco estéril.

Envie a urina antes de passar uma hora para o Serviço de Microbiologia.

Perante qualquer dúvida consulte o seu médico

9. Bibliografía

- ¹Gomariz M, Vicente D, Pérez E. Infecciones urinarias no complicadas. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 1998; 22:133-41.
- ²Nicolle LE. Empirical treatment of acute cystitis in women. *International Journal of Antimicrobial Agents* 22 (2003):1-6.
- ³Baerheim A. Empirical treatment of uncomplicated cystitis. *BMJ* 2001; 323:1197-8
- ⁴Andreu A, Alós JI, Gobernado M, Mamo F, de la Rosa M, García-Rodríguez JA, et al Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicentrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(1):4-9
- ⁵Sánchez JM, Guillen C, Fuster C, Madrid FJ, Jiménez M, García J. Sensibilidad microbiana de *Escherichia coli* en infecciones urinarias extrahospitalarias. *Actas Urol Esp* 2003; 27:783-787
- ⁶López Blasco A, Gachón L, Comas D, Andreu J, Aguinaga J, Navarrete L. Informe juventud en España 2004. Edición electrónica (2005). Página Web (Octubre 2006) <http://www.injuve.mtas.es/injuve/contenidos.item.action?id=17296232448,menuld>
- ⁷Alós JL. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23 (suplemento 4):3-8.
- ⁸Andreu A. Patogenia de las infecciones del tracto urinario. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23 (suplemento 4):15-21.
- ⁹Kahlmeter G. An International survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections. The EGO-SENS Project. *J Antimicrob Chemother*. 2003; 51:69-76.
- ¹⁰Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD, Roth R, Heuser J, Hultgren SJ. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science*. 2003; 301:105-7
- ¹¹Urinary tract infection (UTI) working group of the health Care Office (HGO) of the European Association of the Urology (EUA): "EUA Guidelines for the management of Urinary Tract Infections". 2000
- ¹²Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Lixin Zhang, Palin K, Tallman P et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol*. 2000; 151:1194-205.
- ¹³Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. *J Urol* 2002; 168:1720-1722.
- ¹⁴Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economics costs. *Dis Mon* 2003; 49:53-70.
- ¹⁵Hooton TM, Besser R. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 39:75-80).
- ¹⁶Ikaheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, Karkkaen U, Kuosmanen P, Lipponen P, et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis*. 1996; 22:91-9
- ¹⁷Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22(Suppl 2): 49-52.
- ¹⁸Miller LG, Tang AW. Treatment of uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:1048-1054.
- ¹⁹K.G. Naber (Chairman), M.C. Bishop, T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto, M. Çek, M. Grabe, B. Lobel, J. Palou, P. Tenke. Guidelines on The Management of Urinary and Male Genital Tract Infections. 2006. (Febrero 2007)
- ²⁰Naber KG. Short-term therapy of acute uncomplicated cystitis. *Curr Opin Urol* 1999;9:57-64.
- ²¹Goettsch WG, Janknegt R, Herings RM. Increased treatment failure after 3-days' courses of nitrofurantoin and trimethoprim for urinary tract infections in women: a population-based retrospective cohort study using the PHARMO database. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58:184-189.
- ²²Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10:39-47.
- ²³Raz R, Chazan B, Kennes Y, Colodner R, Rottensterich E, Dan M, Lavi I, Stamm W; Israeli Urinary Tract Infection Group. Empiric use of trimethoprim- sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1165-1169.
- ²⁴Henning C, Bengtsson L. Treatment of acute urinary disorders. Simple tests and questions make the diagnosis and therapeutic choices easier. *Lakartidningen* 1997; 94:2387-2390.
- ²⁵Henry DG Jr, Bettis RB, Riffer E, Haverstock DG, Kowalsky SF, Manning K, Hamed KA, Church DA. Comparison of once-daily extended-release ciprofloxacin and conventional twice-daily ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Clin Ther* 2002; 24:2088-2104.
- ²⁶Schaeffer AJ, Sisney GA. Efficacy of norfloxacin in urinary tract infection biological effects on vaginal and fecal flora. *J Urol* 1985; 133:628-630.

- ²⁷Hooton TM, Latham RH, Wong ES, Johnson G, Roberts PL, Stamm WE. Ofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of acute cystitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:1308-1312.
- ²⁸Hooton TM. Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22(Suppl 2):65-72.
- ²⁹Inter-Nordic Urinary Tract Infection Study Group. Double-blind comparison of 3-day versus 7-day treatment with norfloxacin in symptomatic urinary tract infections. The Inter-Nordic Urinary Tract Infection Study Group. *Scand J Infect Dis* 1988; 20:619-624.
- ³⁰Piipo T, Pitkääjärvi T, Salo SA. Three-day versus seven-day treatment with norfloxacin in acute cystitis. *Curr Ther Res* 1990; 47:644-653.
- ³¹Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis* 1999; 29:745-758.
- ³²Naber KG, Koch EM. Gefuroxime axetil versus ofloxacin for short-term therapy of acute uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Infection* 1993; 21:34-39.
- ³³Hooton TM, Winter C, Tiu F, Stamm WE. Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women. *JAMA* 1995; 273:41-45.
- ³⁴Kavatha D, Giamarellou H, Alexiou Z, Vlachogiannis N, Pentea S, Gozadinos T et al. Cefpodoxime-proxetil versus trimethoprim-sulfamethoxazole for short-term therapy of uncomplicated acute cystitis in women. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:897-900.
- ³⁵Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapelton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293:949-955.
- ³⁶Lecomte F, Allaert FA. Single-dose treatment of cystitis with fosfomicin trometamol (Monuril): análisis of 15 comparative trials on 2.048 patients. *Giorn It Ost Gin* 1997; 19:399-404.
- ³⁷Kahlmeter G, Menday P. Cross-resistance and associated resistance in 2478 *Escherichia coli* isolates from the Pan-European ECO.SENS Project surveying the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:128-131.
- ³⁸Schito GC. Why fosfomicin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22 (Suppl 20):79-83.
- ³⁹Guay DR. An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections. *Drugs* 2001; 61:353-364.
- ⁴⁰Cunha BA. Antibiotic side effects. *Med Clin North Am* 2001; 85:149-185.
- ⁴¹Rodríguez Pascual C, Salgado López D, Magariños Losada MM. Cistitis y Pielonefritis. En: González Guerrero JL, Pigrau Serrallach C, coordinadores. *Guía de buena práctica clínica en Geriatría. Infecciones Urinarias*. 1ª Edición. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología y Scientific Communication Management, 2005:39.
- ⁴²Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Disease society of American guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40:643-54.
- ⁴³Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Infección urinaria y embarazo. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2005; 29:33-39.
- ⁴⁴Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund Johansen TE, Bollo H, Lobel B, Jiménez Cruz F, Salvaggi FP. Guidelines on urinary and male genital tract infections EUA, 2006
- ⁴⁵Ooi S-T, Frazee LA, Gardner WG. Management of asymptomatic bacteriuria in patients with Diabetes Mellitus. *Ann Pharmacother* 2004; 38:490-3.
- ⁴⁶Questionário a profissionais de saúde sobre epidemiologia e tratamento da infecção urinária das vias baixas na mulher. Realizado em 2008 (por publicar).
- ⁴⁷Estudo epidemiológico de prevalência das espécies bacterianas responsáveis pelas cistites não complicadas nas mulheres Portuguesas em meio extra-hospitalar e avaliação do padrão de sensibilidade antimicrobiano da *E.coli*. Realizado em 2008 (por publicar).
- ⁴⁸Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance Study in Europe and Brazil on Clinical Aspects and Antimicrobial Resistance epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): Implications for Empiric Therapy. *Eur Urol* 2008; doi:10. 10016/j.eururo.2008.05.010:
- ⁴⁹Andreu A, Planells I. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. *Estudio nacional multicéntrico*. *Med Clin (Barc)* 2008; 130(13):481-6
- ⁵⁰Schaeffer, 2008 in Campbell's Urology



Associação
Portuguesa
de Urologia

www.apurologia.pt



www.zambon.pt