

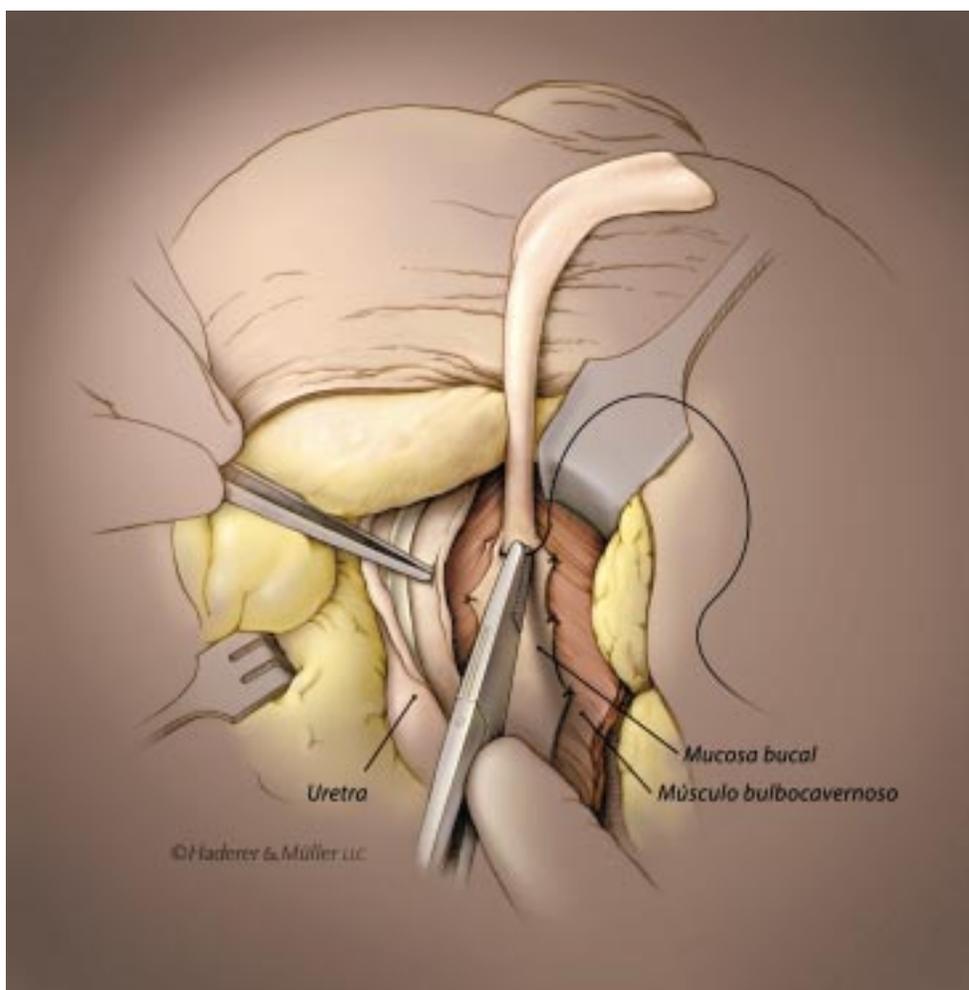


Associação  
Portuguesa  
de Urologia

Volume 23  
Número 2  
2006

# Acta Júnior

---



# Infecções Urinárias de Repetição do Adulto

Pedro Moreira

Revisão: Prof. Dr. Arnaldo Figueiredo

Serviço de Urologia e Transplantação Renal - Hospitais da Universidade de Coimbra  
Director: Prof. Dr. Alfredo Mota

## Resumo

Pretendem os autores fazer uma revisão da literatura existente sobre infecções urinárias de repetição do adulto. Discute-se a importância de distinguir recidiva, reinfeção e bacteriúria não resolvida. É reforçada a ideia de que a persistência bacteriana é habitualmente um sinal de anomalia urológica que deve ser investigada. Discute-se também as causas responsáveis pelas reinfeções e os seus factores de risco. O tratamento médico de doentes com reinfeções e a sua abordagem clínica são também referidos.

## Abstract

The authors reviewed the literature regarding adult recurrent urinary tract infections. We discuss the importance of distinction between relapse (bacterial persistence), reinfection, and unresolved bacteriuria. We reinforce the notion that bacterial persistence is usually a sign of a urologic abnormality that must be investigated. Causes and risk factors for reinfections are also discussed. Medical treatment and clinical management of patients with reinfections is also reviewed.

## Introdução

Habitualmente definem-se como de repetição as infecções do tracto urinário (ITU) que ocorrem 3 ou mais vezes por ano (1). Ao avaliar-se o doente com infecções urinárias de repetição é, em primeira análise, necessário destringir duas situações distintas: recidivas e reinfeção (2,3,4). Estas situações devem distinguir-se da bacteriúria não resolvida, que tem uma abordagem clínica diferente. Esta distinção é em regra fácil.

A recidiva implica uma reemergência da mesma estirpe bacteriana que não foi erradicada de determinado local do tracto urinário (persistência bacteriana). Isto implica que o doente deixou de ter bacteriúria en-

tre os episódios (ao contrário da bacteriúria não resolvida).

A reinfeção implica que a ITU tenha sido erradicada, mas que os uropatógenos tenham novamente ganho acesso ao tracto urinário. É o quadro clínico mais comum (2,4).

## Recidivas

Estes casos representam menos de 5% dos doentes com infecções urinárias de repetição (2,3). É mais comum em doentes do sexo masculino (4). Existe um foco infeccioso no tracto urinário que se comporta como um

*nidus* bacteriano, que não foi erradicado e se torna fonte de bactérias (2). Muitas das vezes isto implica uma densidade bacteriana tal que os antimicrobianos, mesmo nas suas concentrações habituais, não conseguem atingir as concentrações inibitórias mínimas necessárias para eliminar as bactérias, mesmo que estas sejam sensíveis a estes. Noutros casos, as bactérias podem estar sequestradas em determinados locais no tracto urinário de difícil penetração pelo antibiótico. Isto pode acontecer, por exemplo, na litíase renal infecciosa (*Proteus* spp.), ou em focos de prostatite crónica bacteriana (várias espécies). Está frequentemente associada a anomalias urológicas que importa investigar (2,3).

Habitualmente os doentes aparecem com recorrência dos sintomas menos de 2 semanas após o tratamento da última ITU. Identifica-se sempre o mesmo gérmem nas uroculturas (2,3).

### Causas possíveis

É bem conhecida dos urologistas uma lista de várias causas corrigíveis de recidivas de ITU com persistência bacteriana que importa excluir quando se avaliam estes doentes (2,3).

- Litíase infecciosa
- Prostatite bacteriana crónica
- Pielonefrite crónica atrofica
- Duplicação uretérica e ureter ectópico
- Corpos estranhos
- Divertículo uretral e infecção das glândulas peri-uretrais
- Rim esponjoso medular unilateral
- Infecção dos cotos uretéricos após uma nefrectomia
- Quisto do úraco infectado
- Quistos renais infectados
- Necrose papilar
- Abscessos peri-vesicais com fístula para a bexiga

### Avaliação do doente

Uma história clínica cuidadosa dá indícios acerca dos problemas a tratar. Sintomas à apresentação são importantes, bem como antecedentes médicos e cirúrgicos. O exame físico pode mostrar massas renais, hidronefrose, globo vesical, massas vesicais, HBP, prostatite crónica, epididimites... O exame pélvico na mulher é também importante (divertículos uretrais, prolapsos...)

Todos os doentes devem realizar urocultura. Recomenda-se a realização de uma urografia intravenosa (e/ou ecografia [5]) como exame “de triagem” (2,3), bem como a de uma uretrocistoscopia tanto em ho-

mens como em mulheres. Havendo sinais ou sintomas sugestivos de doenças sexualmente transmitidas ou de vaginite, devem colher-se as culturas apropriadas antes do início da terapêutica (6).

Com base nos resultados das avaliações já expostas, pode ser necessária avaliação complementar. Isto é habitualmente guiado pelas informações já obtidas pelos anteriores exames. Por exemplo, em doentes com infecção por gérmemes produtores de urease (*Proteus mirabilis*, por exemplo), que produzem cálculos infecciosos relativamente radiolucientes, pode estar indicada a realização de TAC com ou sem contraste (2,7). A cultura de secreções prostáticas – com ou sem prova de Meares-Stamey (8) – pode estar indicada, bem como cateterizações uretéricas com colheita de amostras para bacteriologia (9), pielografias ascendentes para estudar cotos uretéricos (3), etc.

### Tratamento

Na maior parte das situações, a antibioterapia isolada não garante a erradicação do foco infeccioso. Nos casos de prostatite crónica bacteriana esta é, contudo, a principal medida terapêutica, em períodos que podem ir até 3 meses (3,10).

A antibioterapia deve ser sempre que possível guiada pela urocultura e TSA, e nunca administrada em períodos curtos, devendo preferir-se o co-trimoxazol e as quinolonas. Em doentes com litíase infecciosa e urocultura positiva para *Proteus*, a acidificação urinária e a profilaxia antibiótica podem evitar a progressão da doença e impedir a deterioração renal, mas só a eliminação dos cálculos permite a sua resolução (3,11).

Em outras situações é, em regra, necessária a remoção cirúrgica do foco infeccioso. Se tal não for possível, deve considerar-se a profilaxia antimicrobiana de longo curso, com baixas doses, com um antibiótico a que o gérmem seja susceptível (2,3).

Em casos em que um foco infeccioso não seja encontrado, está sugerido tratar a infecção persistente durante 2 a 6 semanas (6).

### Reinfecções

Cerca de 95% dos doentes com ITU de repetição têm reinfecções (2,4), e 25% das doentes com uma primeira ITU irão ter uma reinfecção (4,12). Acontece que a infecção é erradicada, mas o uropatógeno ganha novamente acesso ao tracto urinário. É frequente isolarem-se nas uroculturas repetidas estirpes bacterianas distintas umas das outras. Habitualmente não existe

anomalia urológica detectável nas mulheres com reinfeções, o que não é regra nos homens, por diferenças anatómicas evidentes (2,3).

Nas mulheres com reinfeções urinárias, existe habitualmente uma susceptibilidade aumentada da mucosa vaginal à aderência bacteriana (*Escherichia coli*), à semelhança do que acontece no urotélio destas doentes (2,13). Os uropatógenos ganham acesso a partir do tubo digestivo e constituem aí um reservatório de bactérias. Noutras, é importante considerar a possibilidade de uma fístula vésico-vaginal ou vésico-entérica, especialmente se houver sintomas de pneumatúria, fecalúria, incontinência urinária contínua, ou história de tumores pélvicos, diverticulite, obstipação, doença de Crohn, cirurgia ou irradiação pélvicas (2,3). Sabemos também que o uso de diafragma ou de espermicidas (especialmente aqueles contendo nonoxinol-9) está frequentemente relacionado com a colonização vaginal por enterobactérias, afectando a colonização normal da vagina pelos lactobacilos (14,15). Estas alterações da flora vaginal ocorrem também em mulheres pós-menopáusicas, estando já documentado que a terapêutica de substituição hormonal ou a aplicação de cremes vaginais contendo estriol pode reverter estas alterações (16). Por outro lado, o uso do preservativo como método contraceptivo foi também associado a um aumento da incidência de infecções urinárias, mas o estudo em questão refere-se apenas ao 1.º episódio (17); nesse mesmo estudo, o uso de tampões vaginais aumentou ligeiramente o risco de ITU. Foi também estudada uma relação entre a obstipação e o aumento da incidência de infecções urinárias (18). Uma explicação possível é a lentidão da passagem do bolo fecal permitir uma maior concentração de bactérias no tubo digestivo; também o esforço da defecação nestas doentes pode possibilitar o aparecimento de soluções de continuidade na região perianal, permitindo aí uma maior concentração de bactérias.

### Factores de risco

Podem ser apontados como factores de risco (2,3, 19): história de ITU antes dos 15 anos; história materna de ITU de repetição; disfunção vesical; estado pós-menopausa (20,21). Neste último, além das alterações da microflora vaginal já referenciadas, importa considerar a elevada frequência de prolapso genitais, que podem causar retenção urinária. É conhecida a associação entre o “estado estrogénico” da mulher pós-menopáusicas e os seus valores de resíduo pós-miccional (20). A distância da uretra ao ânus é também apontada como um factor de risco (22).

### Avaliação do doente

Além da história clínica e do exame físico cuidadosos, importa referir que a urocultura deve ser realizada a todos os doentes, quanto mais não seja para documentar que os sintomas são atribuíveis a uma ITU. Até 60% das doentes com ITU de repetição referem uma associação muito consistente entre esta e o acto sexual (23). Mulheres saudáveis em regra não necessitam de exames radiológicos “de rotina” (2,3). Contudo, se se tratar de um homem, ou houver história de hematúria, litíase, sintomas obstrutivos, disfunção neurogénica, fístula, abuso de analgésicos, ou doença sistémica (p.ex.: diabetes), deve obter-se uma urografia intravenosa (e/ou ecografia [5]) e uma uretroroscopia. Não esquecer que todos os doentes febris ou com alterações do estado geral deverão igualmente ser investigados (3).

Em doentes com uroculturas persistentemente negativas devemos considerar síndrome uretral (ou uretrite), carcinoma “in situ” da bexiga, cistite intersticial, disfunção vesical neurogénica (2,3) e tuberculose génito-urinária (24). São de considerar nestes doentes a realização de culturas apropriadas (incluindo micobactérias), citologia urinária, cistoscopia e urografia intravenosa.

### Tratamento

É necessário corrigir anomalias do tracto urinário, se existirem. A ingestão hídrica poderá ser aumentada (2 litros/dia, por exemplo). Deve evitar-se o uso de diafragma ou de espermicidas como método contraceptivo (2,3,13,25). Em mulheres pós-menopáusicas pode considerar-se a substituição hormonal, tanto na forma de cremes vaginais (13,16,21), como na forma de terapêutica oral (20,21). Contudo, em algumas doentes, podem ser suficientes medidas simples de higiene, como o uso de soluções anti-sépticas tópicas (26), urinar após o coito ou limpar-se após cada micção de uma só vez, da frente para trás, embora a sua importância não seja considerada por alguns autores (13).

Em doentes com duas ou menos infecções por ano pode sugerir-se o início da terapêutica assim que surgirem sintomas (esquemas de 3 dias de co-trimoxazol ou quinolonas), de preferência com urocultura prévia (6,27).

Para doentes com 3 ou mais infecções por ano, há a considerar a profilaxia antimicrobiana de longo curso, a profilaxia pós-coito, terapêutica auto-administrada intermitente e a imunoterapia. Existem relatos esporádicos apontando a possível eficácia do sumo de arando, ou de comprimidos contendo sumo de arando (*cranberry*

juice). É referido um possível efeito na aderência do colibacilo à mucosa vaginal (19,28).

### Profilaxia antimicrobiana de longo curso

Pode estar indicada, como já referimos, em doentes com três ou mais infecções por ano, e deverá ser prolongada durante 6 a 12 meses. Tem uma eficácia de cerca de 95% na redução de reinfecções. Isto significa que as doentes sujeitas a profilaxia de longo curso têm uma ou menos infecções por ano (0,09 a 0,18 infecções por paciente-ano) (2,3,29,30,31,32,33,34,35,45).

Esta só deve ser iniciada após se obter uma urocultura negativa (3). Deverão ser utilizados antibióticos com efeitos mínimos a nível da flora fecal normal, e sempre em doses baixas, para evitar o aparecimento de resistências (2,3). Estão disponíveis no nosso mercado o co-trimoxazol, a nitrofurantoína, a cefalexina, as fluoroquinolonas e a fosfomicina.

O **co-trimoxazol** está indicado nas doses de 240 mg/dia ou 3 vezes/semana (29,30). Atinge boas concentrações na mucosa vaginal, várias vezes superiores às concentrações séricas (31). Erradica eficazmente as enterobacteriaceas vaginais e fecais, um efeito que se mantém mesmo em profilaxias prolongadas (2 a 5 anos) (29,32,33). Nesta dosagem, caso se desenvolva uma ITU, não é significativa a emergência de estirpes resistentes a este fármaco (29,32,33). Efeitos secundários são raros nas doses utilizadas, mesmo em esquemas longos (36).

A **nitrofurantoína** está indicada nas doses de 50-100 mg/dia ou 3 vezes/semana (34). Acredita-se que a sua acção é a de interferir com a iniciação da ITU, através da eliminação periódica das bactérias do tracto urinário. Mantém-se a colonização vaginal por Enterobacteriaceae, mas não foi observada a emergência de estirpes resistentes com estas dosagens. Não é negligenciável o aparecimento de efeitos adversos com este fármaco (10-12%), principalmente em doentes com mais de 50 anos (37). Os mais comuns são de natureza gastrointestinal. Não deve ser tomada por doentes com deficiência em glucose 6-fosfato desidrogenase (risco de anemia hemolítica) (36). Estão descritos também reacções de natureza alérgica (pneumonite eosinofílica aguda), fibrose pulmonar crónica (37), hepatite crónica (38, 39) e polineuropatia (40). Os doentes devem ser avisados de que a sua urina poderá tomar uma cor acastanhada (41).

A **cefalexina**, uma cefalosporina de 1.<sup>a</sup> geração, é um dos antibióticos mais bem estudados na profilaxia das ITU. Como não é metabolizada e é excretada quase exclusivamente por via urinária (70-100%), é um anti-

biótico extremamente eficaz como profilaxia (42). É usado na dose de 250 mg/dia ou 3 vezes/semana. Está demonstrado que erradica as Enterobacteriaceae da flora vaginal e da flora fecal, sem desencadear o aparecimento de estirpes resistentes (35).

As **fluoroquinolonas** (norfloxacina 200 mg ou ciprofloxacina 250 mg em toma única diária ou 3 vezes/semana) são igualmente eficazes na erradicação das Enterobacteriaceae (43,44). Contudo, devido ao seu alto preço e à sua falta de segurança em mulheres de idade reprodutora, apenas deverão ser consideradas caso não seja possível utilizar os agentes anteriores (2).

Um estudo prospectivo ucraniano revelou que a **fosfomicina** (45) é pelo menos tão eficaz e segura como os esquemas anteriormente descritos (0,14 infecções por paciente-ano), embora em esquemas terapêuticos seja menos eficaz que as quinolonas e o cotrimoxazol (46). Foi utilizada uma dose de 3 g de 10/10 dias durante 6 meses, em mulheres saudáveis não grávidas. Este efeito terá perdurado por mais 6 meses após a suspensão da profilaxia (45).

No caso de reinfecção durante o tratamento, pode tratar-se a ITU com o mesmo antimicrobiano utilizado para a profilaxia, em dose terapêutica, nunca descurando a realização de urocultura para testar a sensibilidade a este (3). Também se pode utilizar outro antibiótico dos atrás considerados. No fim do tratamento pode retomar-se a profilaxia.

A maior parte das doentes faz 6 meses de profilaxia. Ao fim desses 6 meses, é de esperar que 30% das doentes tenham remissões espontâneas que durem até meio ano (47). Contudo, como até 60% destas mulheres sofre uma nova reinfecção nos 3-4 meses subsequentes, pode sugerir-se a reintrodução da profilaxia indefinidamente, ou outra forma de tratamento (3,48,49).

### Profilaxia pós-coito

Se houver uma forte associação entre a actividade sexual e o aparecimento de ITU, está indicada uma toma única, em dose terapêutica, de um dos antimicrobianos referidos anteriormente (1,2,3,13,22): ciprofloxacina 500 mg, norfloxacina 400 mg, co-trimoxazol 480 ou 960 mg, nitrofurantoína mc 100 mg ou cefalexina 500 mg. Alguns autores referem que esta abordagem é tão eficaz como a profilaxia de longo curso em mulheres sexualmente activas (1,13).

### Terapêutica auto-administrada intermitente

Doentes que preferam não fazer a profilaxia de longo prazo podem iniciar o seu próprio tratamento logo que apareçam sintomas de ITU (27). Deverão fazer antes do

tratamento uma urocultura, e iniciar tratamento empírico, durante 3 dias, com doses terapêuticas de antibióticos de largo espectro. São recomendadas as fluoroquinolonas (ciprofloxacina 500 mg 12/12 horas ou norfloxacina 400 mg 12/12 horas). O co-trimoxazol (960 mg 12/12 horas) ou a nitrofurantoína (100 mg 4 id, às refeições e ao deitar) são alternativas aceitáveis (27,36). Sete a 10 dias após o tratamento deve ser obtida outra urocultura para documentar a erradicação da infecção.

### Imunoterapia

A imunoterapia com extracto de lisado bacteriano de *Escherichia coli* (OM-89, Uro-vaxom®) pode ser considerada em mulheres com ITU de repetição como alternativa à profilaxia antibiótica (19,50). Num ensaio clínico recente, reduziu em cerca de 34% o aparecimento de novos episódios, em comparação com placebo (0.84 vs. 1.28 infecções por paciente-ano). Foi tomada uma cápsula por dia durante os 3 primeiros meses do ano seguida de uma pausa de 3 meses. Nos meses 7, 8 e 9 foi administrada às doentes 1 cápsula por dia durante os 10 primeiros dias (50).

### Conclusão

Neste artigo pretendeu-se fazer uma revisão prática da abordagem clínica das infecções urinárias de repetição. Salientámos a importância de distinguir persistência bacteriana de reinfecção, uma vez que a persistência bacteriana pode exigir tratamento urológico específico. As doentes com reinfecções podem ser tratadas com profilaxia antimicrobiana de longo curso. Esta profilaxia é segura para a flora intestinal e altamente eficaz.

### Referências

- Schooff M, Hill K: Antibiotics for recurrent urinary tract infections. *Am Fam Physician*. 2005;71 (7): 1301-2
- Schaeffer AJ: Infections of the urinary tract. In Walsh P, Retik A, Vaughan E, Wein A: *Campbell's Urology* 8<sup>th</sup> edition. Philadelphia, W.B. Saunders, 2002
- Schaeffer AJ: Urinary tract infections. In Gillenwater JY, Howards SS, Grayhack, JT, et al: *Adult and Pediatric Urology* 4<sup>th</sup> edition. Lippincott Williams & Wilkins 2002
- Perry, KT; Schaeffer AJ: Urinary tract infections. In Weiss, RM, George, NJR, O'Reilly, PH – *Comprehensive Urology*. Mosby International 2000
- Browne RF; Zwirowich C; Torreggiani WC: Imaging of urinary tract infection in the adult. *Eur Radiol*. 2004; 14 Suppl 3: E168-83
- Alukal J, Mir J, Bergin C: Genitourinary infection, In Siroky MB, Oates RD, Babayan RK – *Handbook of Urology*, 3<sup>rd</sup> edition, 2004, Lippincott Williams & Wilkins
- Greenberg M, Falkowsky WS, Sekowitz Ba et al. Use of CT in the evaluation of filling defects of the renal pelvis. *J Uro*, 1982; 127: 1172
- Meares EM Jr, Stamey TA: Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Uro*, 1968; 5: 492
- Lorentz WB: Localization of urinary tract infection. *Urol Clin North Am*, 1979; 6: 519
- Nickel, JC. Prostatitis and related conditions. In Walsh P, Retik A, Vaughan E, Wein A et al – *Campbell's Urology* 8<sup>th</sup> edition, 2002. Vol. 1. Philadelphia, W.B. Saunders
- Silverman, DE, Stamey AT. Management of infection stones. *The Stanford experience*. *Medicine* 1983; 62: 44
- Foxman B: Recurrent urinary tract infections: occurrence and determinants. *Am J Public Health* 1990; 80: 331-3
- Hooton TM: Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents*. 2001; 17 (4): 259-68
- Hooton TM, et al: Nonoxynol-9: differential bacterial activity and enhancement of bacterial adherence to vaginal epithelial cells. *J Infect Dis* 1991; 164: 1216
- Gupta, K, Hillier SL, Hooton TM et al. Effects of contraceptive method on the vaginal microbial flora: a prospective evaluation. *J Infect Dis* 2000; 181: 595
- Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329: 753
- Foxman B; Geiger AM; Palin K, et al First-time urinary tract infection and sexual behavior. *Epidemiology*. 1995; 6 (2): 162-8
- Blethyn AJ; Jenkins HR; Roberts R; Verrier Jones K: Radiological evidence of constipation in urinary tract infection. *Arch Dis Child*. 1995; 73 (6): 534-5
- Krieger JN: Urinary tract infections: what's new? *J Urol*. 2002; 168 (6): 2351-8
- Stern JA; Hsieh YC; Schaeffer AJ: Residual urine in an elderly female population: novel implications for oral estrogen replacement and impact on recurrent urinary tract infection. *J Urol*. 2004; 171 (2 Pt 1): 768-70
- Raz R: Postmenopausal women with recurrent UTI. *Int J Antimicrob Agents*. 2001; 17 (4): 269-71
- Franco AV: Recurrent urinary tract infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005; 19 (6): 861-73
- Stamatiou C; Bovis C; Panagopoulos P et al: Sex-induced cystitis – patient burden and other epidemiological features. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2005; 32 (3): 180-2
- Jonhson Jr WD; Johnson CW; Lowe FC: Tuberculosis and parasitic Diseases of the Genitourinary System. In Walsh P, Retik A, Vaughan E, Wein A: *Campbell's Urology* 8<sup>th</sup> edition. Philadelphia, W.B. Saunders, 2002
- Hooton TM, Hillier S, Johnson C, et al: *Escherichia coli* bacteriuria and contraceptive method. *JAMA* 1991; 265: 64
- Brumfit, Hamilton-Miller JMT, Gargon, RA: Long-term prophylaxis of urinary infections in women: Comparative trial of trimethoprim, methenamine hippurate, and topical povidone-iodine. *J Urol* 1983; 130: 1110

27. Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol*, 1999; 161: 207
28. Stothers L: A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol*. 2002; 9 (3): 1558-62
29. Stamm WE, Counts GW, Wagner KF, et al: Antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 1980; 92: 770
30. Stamm WE, Counts GW, McKeivitt M et al. Urinary prophylaxis with trimethoprim and trimethoprim-sulfamethoxazole: efficacy influence on the natural history of recurrent bacteriuria, and cost control. *Rev Infect Dis* 1982; 4: 450
31. Stamey TA, Condy M: The diffusion and concentration of trimethoprim in human vaginal fluid *J Infect Dis* 1975; 131: 261
32. Pearson NJ, McSherry AM, Towner KJ, et al: Emergence of trimethoprim-resistant enterobacteria in patients receiving long-term co-trimoxazole for the control of untreatable urinary tract infection. *Lancet* 1979; 2: 1027
33. Harding GK, Ronald AR, Nicolle LE, et al: Long-term antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis* 1982; 4: 438
34. Stamey, TA, Condy M, Mihara G. Prophylactic efficacy of nitrofurantoin-macro-crystals and trimethoprim-sulfamethoxazole on urinary tract infections: biologic effects on the vaginal and rectal flora. *N Engl J Med* 1977; 296: 780
35. Martinez FC, Kindrachuk RW, Thomas E, et al. Effect of prophylactic, low dose cephalexin on fecal and vaginal bacteria. *J Uro*, 1985; 133: 994
36. Mandell GL, Petri WA: Antimicrobial agents (continued): sulfonamides, trimethoprim-sulfamethoxazole, quinolones and agents for urinary tract infections. In Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al: Goodman Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 9<sup>th</sup> edition. McGraw-Hill, 1996
37. Holmberg, Boman G, Bottiger LE, et al: Adverse reactions to nitrofurantoin: Analysis of 921 reports. *Am J Med* 1980; 69: 733
38. Black M, Rabin L, Schatz N: Nitrofurantoin-induced chronic active hepatitis. *Ann Intern Med* 1980; 92: 62-64
39. Tolman KG: Nitrofurantoin and chronic active hepatitis *Ann Intern Med* 1980; 92: 119-120
40. Toole JF, Parish ML: Nitrofurantoin polyneuropathy. *Neurology* 1973; 23: 119-120
41. Hanno, PM, Wein, AJ: Clinical Manual of Urology. Norwalk, Conn, Appleton-Century-Crofts, 1987
42. Mandell GL, Petri WA: Antimicrobial agents (continued): penicillins, Cephalosporins, and other beta-lactam antibiotics. In Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 9<sup>th</sup> edition. McGraw-Hill, 1996
43. Krcmery S; Hromec J; Tvrdikova M; Hassan M; Gulla D et al: Newer quinolones in the long term prophylaxis of recurrent urinary tract infections (UTI). *Drugs* 1999; 58 Suppl 2: 99-102.
44. Nicolle LE, Harding GKM, Thompson, et al: Prospective, randomized, placebo-controlled trial of norfloxacin for the prophylaxis of recurrent urinary tract infection in women. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1032
45. Rudenko N; Dorofeyev A: Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomicin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung*. 2005; 55 (7): 420-7
46. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomicin tromethamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs* 1997 Apr 53: 4637-56
47. Kraft JK, Stamey AT: The natural history of symptomatic bacteriuria in women. *Medicine* 1977; 56: 55
48. Dias JC: Infecção urinária. In Silva, MM: Árvores de decisão em Clínica Urológica. APU Lisboa, 2005
49. Naber KG; Bergman B; Bishop MC, et al: EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. *Eur Urol*. 2001; 40 (5): 576-88
50. Bauer HW; Alloussi S; Egger G et al: A long-term, multicenter, double-blind study of an Escherichia coli extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol*. 2005; 47 (4): 542-8; discussion 548