



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

MARIANA LESSA LOPES SIMÕES

***INFECÇÃO URINÁRIA DE REPETIÇÃO NA
MULHER ADULTA SAUDÁVEL: ESTADO DA ARTE***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
MESTRE PEDRO NUNES**

[MARÇO/2014]

Infecção Urinária de Repetição na mulher adulta

saudável: Estado da Arte

Mariana Lessa Lopes Simões¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Endereço de correio electrónico: mllsimoes@gmail.com

ÍNDICE

Índice de Figuras	IV
Índice de Tabelas	V
Abreviaturas e Siglas	VI
Resumo	VII
Abstract	IX
I. INTRODUÇÃO	1
II. OBJECTIVO	3
III. MATERIAIS E MÉTODOS	4
IV. RESULTADOS	5
A. DEFINIÇÃO	5
B. EPIDEMIOLOGIA	6
C. ETIOLOGIA	8
D. FISIOPATOLOGIA	10
a. FACTORES DE VIRULÊNCIA DO MICRORGANISMO INVASOR	10
1. <u>Fímbrias</u>	11
2. <u>Toxinas</u>	13
3. <u>Motilidade mediada por flagelos</u>	13

4.	<u>Sideróforos</u>	14
5.	<u>Estratégias de evasão às defesas do hospedeiro</u>	14
6.	<u>Comunidades bacterianas intracelulares</u>	15
b.	MECANISMOS DE DEFESA DO HOSPEDEIRO	15
E.	FACTORES DE RISCO	17
F.	DIAGNÓSTICO	21
G.	TRATAMENTO	25
H.	TRATAMENTO PROFILÁTICO	30
a.	MEDIDAS GERAIS	30
b.	ANTIBIOTERAPIA	30
1.	<u>Profilaxia Contínua</u>	31
2.	<u>Profilaxia Pós-Coito</u>	33
3.	<u>Terapêutica Auto-Instituída</u>	34
c.	IMUNOTERAPIA	37
1.	<u>Uro-Vaxom</u>	37
2.	<u>Solco Urovac</u>	42
3.	<u>Urvakol e Urostim</u>	44
4.	<u>Uromune</u>	44
d.	ARANDO VERMELHO	46

e. PROBIÓTICOS	49
f. ESTROGÊNIOS	51
g. ACUPUNTURA	53
I. CUSTOS	55
V. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	57
VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Percentagem de microrganismos isolados em 446 urinas analisadas	9
Figura 2 – Regulação génica da Fímbria tipo 1	12
Figura 3 – Anatomia do aparelho genito-urinário feminino	18
Figura 4 – Algoritmo de avaliação da mulher com sintomatologia de ITU	24
Figura 5 – Percentagens de estirpes de <i>E. coli</i> resistentes aos antibióticos em 2008 e 2009 e de bactérias de Gram negativo em 2010 (Portugal)	28

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Diagnóstico microbiológico da cistite aguda não complicada e sintomatologia associada	22
Tabela 2 – Factores que predispõem ITU complicadas	23
Tabela 3 – Tratamento empírico da cistite aguda não complicada	29
Tabela 4 – Profilaxia contínua	33
Tabela 5 – Profilaxia pós-coito	34
Tabela 6 – Terapêutica auto-instituída	36
Tabela 7 – Imunoterapia com <i>Uro-Vaxom</i> – 5 ensaios clínicos	39
Tabela 8 – Principais características dos 5 ensaios clínicos	53

ABREVIATURAS E SIGLAS

ARESC – do inglês *Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey in Cystitis*

CNF1 – do inglês *Cytotoxic Necrotizing Factor 1*

CXCL-8 (IL-8) – interleucina-8

CXCR-1 – do inglês *receptor for IL-8*

ECP – do inglês *Escherichia coli Common Pilus*

IgA – Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

ITU – Infecção do Tracto Urinário

IUR – Infecção Urinária de Repetição ou Recidivante

PAMP – do inglês *pathogen-associated molecular pattern*

PRRs – do inglês *pattern recognition receptors*

Sat – do inglês *Secreted autotransporter toxin*

S-IgA – do inglês *Secretory IgA*

TRL – do inglês *toll-like receptors*

TSA – Teste de Sensibilidade aos Antibióticos

UPEC – do inglês *Uropathogenic Escherichia coli*

Introdução: As infecções do tracto urinário estão entre as doenças infecciosas bacterianas mais comuns e afectam sobretudo a população feminina. Estima-se que 25% das mulheres que já tiveram um episódio de cistite aguda venha a ter, pelo menos, uma recidiva ao longo da sua vida.

Objectivo: Pretende-se rever o estado da arte acerca da Infecção Urinária de Repetição na mulher adulta saudável, incluindo definição, epidemiologia, etiologia, fisiopatologia, factores de risco, diagnóstico, tratamento, profilaxia e custos associados.

Materiais e métodos: Realizou-se uma pesquisa nas bases de dados da *MEDLINE* e *PubMed*, de artigos originais, revisões, meta-análises, revisões sistemáticas, normas de orientação clínica e ensaios clínicos publicados nos últimos anos, nas línguas inglesa e portuguesa. Foram utilizados principalmente os termos MeSH *Urinary Tract Infections e recurrence* ou *Prevention and Control*. Foram também consultadas publicações da *Associação Portuguesa de Urologia*, nomeadamente *Acta Urológica*, *Separatas* e *Guias de Prática Clínica*.

Resultados: A cistite aguda ocorre principalmente em mulheres e raramente está associada a doenças de base e/ou anomalias estruturais ou funcionais do tracto urinário. A *Echerichia coli* é o agente etiológico isolado com maior frequência, sendo responsável por 70-95% do total dos casos. Este microrganismo possui determinantes genéticos de virulência e de resistência aos antibióticos, que desempenham um papel importante em infecções urinárias de repetição, definidas como a existência de, pelo menos, duas infecções durante seis meses ou três episódios durante um ano. A identificação de factores de risco e/ou situações predisponentes à infecção constitui uma etapa fundamental na abordagem das infecções urinárias de repetição, cujo diagnóstico deve incluir pelo menos uma urocultura. A antibioterapia é crucial no tratamento da cistite aguda não complicada, mas enquanto estratégia profilática não é

obrigatória. São possíveis várias abordagens, sendo que a profilaxia contínua apresenta uma eficácia de 95%, embora a profilaxia pós-coito seja preferível nos casos em que os episódios sucessivos de cistite estejam relacionados com a actividade sexual. A terapêutica auto-instituída está reservada para mulheres diferenciadas, com história de recorrências bem documentada, capazes de reconhecer a sintomatologia e de cumprir criteriosamente as instruções médicas. Além dos efeitos adversos associados à antibioterapia, a emergente resistência aos antibióticos acentua a necessidade de terapêuticas profiláticas alternativas, com destaque para a imunoterapia, que é hoje considerada a opção mais eficaz e mais bem documentada. O consumo de arando, a administração intravaginal de lactobacilos, a aplicação vaginal de estradiol/estriol e a acupuntura são outras das alternativas disponíveis. Finalmente, as infecções urinárias recorrentes são muito comuns e constituem um real problema sócio-económico, tendo em conta o grau de morbidade e os custos que acarretam.

Conclusões: Pela sua elevada frequência, as infecções urinárias de repetição têm grandes repercussões em termos de morbidade e custos em saúde. De modo a minorar esta situação, é fundamental que os episódios de cistite aguda sejam correctamente diagnosticados, tratados e prevenidos, de acordo com as normas de orientação clínica actualmente em vigor, que já contemplam o crescente problema mundial da resistência aos antibióticos. Para esse efeito, não deve ser esquecida a variabilidade existente entre as várias regiões geográficas, relativamente não só aos agentes etiológicos mais frequentemente isolados, mas também ao perfil de susceptibilidade local desses microrganismos aos antibióticos.

Palavras-chave: Infecção urinária de repetição, *Escherichia coli* uropatogénica, factores de risco, tratamento, resistência aos antibióticos, profilaxia, custos em saúde

Introduction: Urinary tract infections are among the most common bacterial infectious diseases, and mainly affect the female population. It is estimated that 25% of women who have already had an episode of acute cystitis will have at least one recurrence throughout their lives.

Objective: The aim of this review is to present the state of the art on recurrent urinary tract infection on healthy adult woman. This article will review the current definition, epidemiology, etiology, pathogenesis, risk factors, diagnosis, treatment, prevention and costs of recurrent urinary tract infections.

Materials and methods: A search was conducted through the databases of *MEDLINE* and *PubMed* and based in original articles, reviews, meta-analyzes, systematic reviews, clinical practice guidelines and standards of clinical trials published in recent years, both in English and Portuguese languages.

Results: Acute cystitis occurs mostly in women and is rarely associated with underlying diseases and / or structural or functional abnormalities of the urinary tract. *Escherichia coli* is the etiologic agent isolated most frequently, accounting for 70-95% of the total cases. This organism has genetic determinants of virulence and antibiotic resistance, which play an important role in recurrent urinary infections, defined as the existence of at least two infections during six months or three episodes in a year. Identification of risk factors and / or conditions predisposing to infection is a key step when addressing recurrent urinary infections. The diagnosis should include at least one urine culture. Antibiotic treatment is crucial in the treatment of acute uncomplicated cystitis, but as a prophylactic strategy is not mandatory. Various approaches are possible. A continuous prophylaxis has an effectiveness of 95%, although post-coital prophylaxis is preferable in cases where the successive episodes

of cystitis are related with sexual activity. An acute self-treatment is reserved for differentiated women with a history of well-documented recurrences, able to recognize the symptoms and comply carefully with medical instructions. In addition to the adverse effects associated with antibiotic therapy, the emerging antibiotic resistance emphasizes the need for alternative prophylactic therapies, particularly immunotherapy, which is now considered the most effective and well-documented option. Consumption of cranberry, intravaginal administration of lactobacilli, vaginal application of estradiol / estriol and acupuncture are other alternatives available. Finally, recurrent urinary tract infections are very common and are a real socio-economic problem, taking into account the degree of morbidity and the costs they entail.

Conclusions: Due to its high frequency, recurrent urinary infections have major repercussions in terms of morbidity and health costs. Considering these reasons it is essential that the episodes of acute cystitis are correctly diagnosed, treated and prevented, according to the standards of clinical practice guidelines currently in use, which already include the growing worldwide problem of antibiotic resistance. To this end, the variability between different geographical regions must not be forgotten, not only the most common etiological agents isolated, but also to the local susceptibility of these microorganisms to antibiotics profile

Keywords: Recurrent urinary tract infection, uropathogenic *Escherichia coli*, risk factors, treatment, antibiotic resistance, prevention and control, health care costs

I. INTRODUÇÃO

As Infecções do Tracto Urinário (ITUs) constituem, depois das infecções respiratórias, o segundo grupo de doenças infecciosas mais frequentemente diagnosticadas em ambulatório (1). Além disso, são uma causa importante de morbidade na população feminina (2)(3)(4). Estima-se que cerca de 50-60% das mulheres tenha pelo menos uma ITU ao longo da sua vida (4)(5)(6) (7) e que, num terço dos casos, o primeiro episódio ocorra ainda antes dos 24 anos de idade (5) (8) (9).

Embora o tratamento das cistites não complicadas com esquemas de antibioterapia de curta duração providencie na maioria das vezes a rápida resolução dos sintomas, com boa segurança e tolerabilidade (9), e que por isso o risco de evolução para pielonefrite seja praticamente negligenciável, o risco potencial de recorrência é elevado (5). Estima-se que cerca de 20-30% das mulheres que experimenta uma ITU terá, pelo menos, mais uma infecção ao longo da sua vida. Destas, 30% irá repetir um terceiro episódio e, neste grupo, 80% terá infecções urinárias de repetição (IURs) (10), definidas como a existência de, pelo menos, duas infecções durante seis meses ou três episódios durante um ano (2) (4) (5) (11).

Nos últimos anos tem-se assistido a uma diminuição progressiva da susceptibilidade dos microrganismos uropatógenos aos antimicrobianos geralmente utilizados no tratamento das ITUs, o que aliado ao facto de na maioria das vezes o tratamento ser realizado empiricamente, e ainda à falta de perspectivas quanto ao desenvolvimento de novos antibióticos, poderá comprometer seriamente o tratamento destas infecções (9) (12) (13). A experiência clínica tem verificado um aumento da prevalência de estirpes de *Escherichia coli* (uropatógeno mais frequente nas cistites não complicadas) resistentes a várias das classes de antimicrobianos disponíveis (11) (12). Se esta tendência não for contrariada, verificar-se-á um aumento

progressivo do número de infecções potencialmente não tratáveis com agentes antimicrobianos orais.

Por ser um método eficaz, a profilaxia antibiótica em doses baixas a longo prazo está recomendada para mulheres com IURs (14). Contudo, com a emergente resistência aos antibióticos, é evidente a necessidade de medidas profiláticas alternativas que evitem o uso repetido e continuado de ciclos de antibioterapia.

Tendo em conta a sua prevalência, as IURs têm um grande impacto na qualidade de vida do doente, bem como no Sistema Nacional de Saúde. Consultas médicas, exames complementares de diagnóstico, medicação e prejuízos causados pelo absentismo laboral são algumas das implicações financeiras que advêm desta situação (1) (8). Pelo quadro traçado, é de extrema importância que os episódios de ITU sejam correctamente diagnosticados, tratados e prevenidos, com base no conhecimento das causas que predisõem ou geram a cistite e considerando o padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos dos microrganismos mais frequentemente isolados nestas infecções.

II. OBJECTIVO

Esta revisão pretende definir e caracterizar a IUR em termos epidemiológicos, analisar quais os agentes etiológicos e mecanismos patogénicos implicados no desenvolvimento das cistites recorrentes, analisar os factores de risco mais importantes que contribuem para o aparecimento desta condição médica, rever a apresentação clínica das cistites agudas não complicadas e qual a sua abordagem diagnóstica, apresentar as normas e orientações clínicas a respeito do tratamento destas infecções, rever a evidência disponível sobre a eficácia do tratamento profilático na prevenção das ITUs não complicadas em mulheres adultas e analisar quais os custos financeiros que advêm desta condição.

III. MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se uma pesquisa nas bases de dados da *MEDLINE* e *PubMed*, de artigos originais, revisões, meta-análises, revisões sistemáticas, normas de orientação clínica e ensaios clínicos publicados nos últimos anos, nas línguas inglesa e portuguesa. Foram utilizados os termos MeSH “*Urinary Tract Infections*” e “*recurrence*” e “*women*”, “*Recurrent Urinary Tract Infections*” e “*Risk Factors*” e “*Incidence*”, “*Urinary tract Infections*” e “*Treatment*”, “*Urinary Tract Infections*” e “*Prevention and Control*”, “*Urinary tract Infections*” e “*recurrence*” e “*prophylaxis*”, “*Recurrent Urinary Tract infections*” e “*antibiotic prophylaxis*” / “*Cranberry*” / “*Probiotics*” / “*Estrogen*”, “*Urinary Tract Infections*” e *Costs*”.

Foram ainda consultadas publicações da *Associação Portuguesa de Urologia*, nomeadamente *Acta Urológica*, *Separatas* e *Guias de Prática Clínica*.

Foi dada preferência aos artigos cuja população de estudo dizia respeito a mulheres adultas saudáveis com IURs.

IV. RESULTADOS

A. DEFINIÇÃO

A IUR é usualmente definida como a existência de, pelo menos, duas infecções durante seis meses ou três episódios durante um ano (2) (4) (5) (11). Uma vez que a persistência bacteriana pode exigir tratamento urológico específico, importa distinguir situações de recidiva e reinfecção (15) (16).

Nas situações de recidiva, verifica-se a reemergência da mesma estirpe bacteriana, causando um novo episódio de ITU após o tratamento adequado da infecção anterior. Implica que o microrganismo uropatogénio não tenha sido erradicado de determinado local do tracto urinário (persistência bacteriana) e que o doente tenha deixado de ter bacteriúria entre os episódios (4) (5) (7) (16) (17). Em caso de reinfecção, a ITU é causada por um microrganismo uropatogénico diferente daquele que esteve na origem da ITU anterior ou pela mesma estirpe bacteriana depois de ter sido obtida uma urocultura negativa após o término do tratamento preconizado (4) (5) (7) (17).

As recidivas representam menos de 5% das IURs e são mais comuns em doentes do sexo masculino. Associam-se frequentemente a anomalias urológicas geralmente corrigíveis, que devem ser investigadas, e são separadas por um curto espaço de tempo, habitualmente menos de duas semanas após o tratamento da última ITU (5) (16).

As reinfecções, por seu lado, representam o quadro clínico mais comumente observado e o intervalo entre os episódios de ITU é habitualmente superior a duas semanas. Ao contrário das recidivas, estas situações não estão por norma relacionadas com qualquer anomalia corrigível do aparelho urinário feminino (5) (16) (15).

B. EPIDEMIOLOGIA

As ITUs são extremamente frequentes e, exceptuando nos primeiros meses de vida (8), afectam quatro vezes mais as mulheres do que os homens (11). Estima-se que aproximadamente 50-60% das mulheres tenha pelo menos um episódio de ITU no decorrer da sua vida (4) (5) (6) (7) e ainda que uma em cada três mulheres sofra o primeiro episódio até aos 24 anos de idade (5) (9) (8). Deste grupo, aproximadamente 50% das mulheres terá subsequentemente um segundo episódio de ITU e 20-30% terá IURs. A maioria das recorrências parece ocorrer nos primeiros 3-4 meses após a ITU inicial (9).

Um estudo em jovens universitárias com uma ITU inaugural, demonstrou que aos seis meses, 27% reportou uma segunda ITU e que aproximadamente 3% teve um segundo episódio de recorrência (18). Um estudo de 2000, com mulheres saudáveis entre os 18 e 39 anos de idade, reportou que o risco de recorrência aos seis meses depois de uma primeira ITU é de 24% (19). Um outro estudo, que incluiu mulheres com idades compreendidas entre os 17 e 82 anos, com história de ITU causada por *E. coli*, evidenciou que 44% teve um episódio de recorrência durante os 12 meses que se seguiram (20). Está reportado que quando a primeira infecção é causada pela bactéria uropatogénica *E. coli*, existe uma maior probabilidade para uma segunda ITU dentro de um período de 6 meses, em comparação com aquelas cujo primeiro episódio de ITU é causado por um outro microrganismo uropatógeno (4) (7) (21).

Sabendo que as ITUs afectam principalmente mulheres jovens sexualmente activas, grávidas ou no período pós-menopausa, é estimado que em mulheres jovens sejam reportados 0.5 episódios de cistite aguda por paciente/ano e que esta incidência venha a diminuir com a idade. Em mulheres no período pós-menopausa, estima-se que o número de episódios seja de 0.07 por paciente/ano (7). Um estudo de 2008 realizado em Portugal, reportou uma maior susceptibilidade às cistites não complicadas no grupo etário com idades compreendidas entre

os 21 e 50 anos (22). Um outro estudo de 2010 verificou que a maior incidência de ITUs ocorreu em mulheres com idades superiores a 30 anos, com um pico entre os 71 e os 80 anos (23).

As ITUs na mulher raramente se associam a uma anomalia urológica detectável (5) (15) (16). No entanto, existem outras condições que tornam determinadas subpopulações mais susceptíveis ao desenvolvimento de ITUs, nomeadamente grávidas, pacientes idosas, doentes com diabetes, esclerose múltipla, lesões da medula espinhal ou com um sistema imunitário não competente, entre outras (8).

Variações sazonais na taxa de frequência de ITUs têm sido demonstradas, verificando-se que se por um lado existe um pico de incidência nos meses de Verão, é nos meses de Inverno que são atingidos os valores mais baixos (24).

C. ETIOLOGIA

A *Echerichia coli* é o agente etiológico mais frequentemente associado às ITUs, sendo responsável por 70-95% do total de casos. O *Staphylococcus saprophyticus* tem sido indicado como o segundo agente mais frequentemente isolado, representando cerca de 5-10% das infecções (25). Outras bactérias da família das *Enterobacteriaceae* são também por vezes isoladas, nomeadamente a *Klebsiella pneumoniae* ou o *Proteus mirabilis*. Entre as bactérias de Gram positivo destaca-se o *Enterococcus faecalis* (23) (7).

No recente estudo ARESC (do inglês *Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey in Cystitis*), que incluiu 4264 pacientes de 68 centros de tratamento da Europa e Brasil, 76% das ITUs foram causadas pela *E. coli*, tendo as restantes sido associadas a várias bactérias de Gram negativo, nomeadamente *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter faecalis* e *Proteus mirabilis*, e a algumas de Gram positivo, como o *Staphylococcus saprophyticus* (26).

Num estudo realizado em 2008 pelo *Grupo de Estudo Português de Bactérias uropatógenicas da comunidade*, cujo primeiro objectivo consistiu em conhecer a prevalência dos agentes patogénicos mais frequentes em cistites não complicadas em mulheres na comunidade, foram isoladas de urinas 466 estirpes bacterianas, provenientes de 13 laboratórios de análises clínicas de prestação de serviços à comunidade em Portugal. Os dados reportados demonstraram que a *E. coli* foi a bactéria mais prevalente, tendo sido isolada em 73.3% dos casos. Em relação aos restantes, 15,9% das estirpes isoladas eram também bactérias de Gram negativo, como *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter Koseri*, *Morganella morgani* e *Raoutella planticola*. Embora normalmente associadas ao ambiente hospitalar, foram ainda isoladas duas estirpes de *Pseudomonas aeruginosa* e uma estirpe de *Acinetobacter lwoffii*. Entre as bactérias de Gram

positivo, que representaram 10,1% do total de casos, a espécie predominante foi o *Staphylococcus saprophyticus*, isolado em 2,7% dos casos (**Figura 1**) (22).

Em 2011, Narciso et al. compararam os dados obtidos no estudo acima referido com novos dados do ano de 2010 e concluíram que a etiologia das ITUs não complicadas na comunidade não sofreu alterações significativas entre os dois anos, realçando apenas um aumento de isolados de *Klebsiella pneumoniae* que ultrapassou os isolados de *Proteus Mirabilis* (23). Em 2012, a *E. coli* foi novamente o microrganismo predominante, causando 69,71% das infecções. Embora o *Staphylococcus saprophyticus* seja apontado como o segundo agente etiológico mais frequente a nível mundial, estando maioritariamente associado a ITUs em mulheres jovens sexualmente activas, neste estudo representou 1,57% dos casos, um valor inferior em relação a outras bactérias habitualmente menos frequentes. Este resultado poderá relacionar-se com o facto de 60% das urinas estudadas pertencerem a pacientes com idades superiores a 50 anos (25).

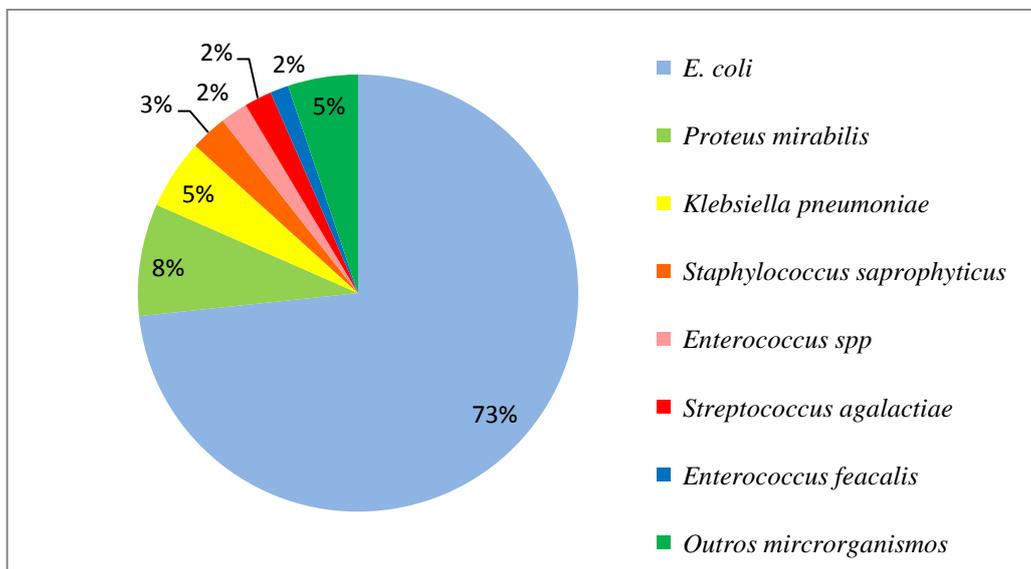


Figura 1 – Percentagem de microrganismos isolados em 446 urinas analisadas

D. FISIOPATOLOGIA

A susceptibilidade individual à ITU é determinada pela interação entre os factores de virulência do microrganismo invasor e a competência dos mecanismos de defesa do hospedeiro. Depende ainda da presença ou não de alterações anatómicas ou funcionais do tracto urinário (27) (28).

Em circunstâncias normais, os microrganismos são eliminados à custa do fluxo urinário e das propriedades antibacterianas da urina e, minoritariamente, da Imunoglobulina A (IgA) e da acção dos polimorfonucleares presentes em pequena escala na superfície vesical. Caso não sejam eliminados, poder-se-á assistir a uma colonização do urotélio ou, ocorrendo lesão do epitélio vesical, a uma infecção (29).

Acerca das vias de infecção, habitualmente as enterobactérias colonizam o vestíbulo da vulva e a região perianal e ascendem ao tracto urinário, alcançando a bexiga e, mais raramente, a pélvis e o parênquima renal. Com menor frequência, os microrganismos têm acesso ao tracto urinário pelas vias hematogénea, linfática ou directa (30).

a. FACTORES DE VIRULÊNCIA DO MICRORGANISMO INVASOR

Tratando-se do uropatógeno mais frequentemente associado às cistites agudas não complicadas, a *E. coli* e o seu grau de virulência têm sido matéria de grande interesse e estudo a propósito da patogénese das ITUs.

Entre os factores intrínsecos da *E. coli* uropatógena destacam-se a expressão de certas moléculas denominadas adesinas, a aptidão para libertar toxinas, a expressão de flagelos, a exibição de mecanismos de captação de ferro e outros metais, a sua capacidade para criar biofilmes ou colónias, e a presença de genes determinantes de virulência agrupados em “ilhas de patogenicidade”. A conjugação dos vários factores aumenta o grau de virulência da estirpe

de *E. coli* e eleva a probabilidade de ocorrerem episódios sucessivos de ITU (29) (31) (32) (33).

1. Fímbrias

A aderência das bactérias às células do epitélio urogenital do hospedeiro, mediada pelas adesinas, constitui o primeiro passo da colonização bacteriana e/ou infecção do tracto urinário (28) (32). As estirpes uropatogénicas da *E. coli* expressam várias adesinas fimbriais, que reconhecem receptores específicos presentes no epitélio pavimentoso estratificado da vagina, região periuretral e porção distal da uretra, e no epitélio de transição da uretra proximal, bexiga e ureteres (31) (32). Entre as múltiplas fímbrias identificadas encontram-se as do tipo 1 (operação *fim*), do tipo P (operação *pap*) e o pílus ECP (gene *ecpA*) (27) (31).

A fímbria tipo 1 é um heteropolímero formado por uma subunidade maior (FimA) e três subunidades menores (FimF, FimG e FimH). A sua expressão génica está na dependência da região promotora situada num elemento invertível do DNA, que é sujeita a controlo positivo ou negativo por intermédio de enzimas recombinase (FimB, FimE, IpuA e UpbA). Quando a região promotora da transcrição está orientada no sentido do gene codificador da FimA (fase *on*), os genes são transcritos e as proteínas fimbriais sintetizadas. Se, pelo contrário, a região promotora assumir a direcção oposta (fase *off*), a transcrição não ocorre e a fímbria não é expressa (**Figura 2**). Com este mecanismo de regulação génica *on/off*, as bactérias parecem tornar-se mais hábeis na colonização/infecção do tracto urinário, talvez por conseguirem escapar à presença de anticorpos dirigidos contra as proteínas constituintes da fímbria tipo 1 sempre que a transcrição se encontre em fase *off*, avançam Nielubowicz e Mobley (31) (32) (34).

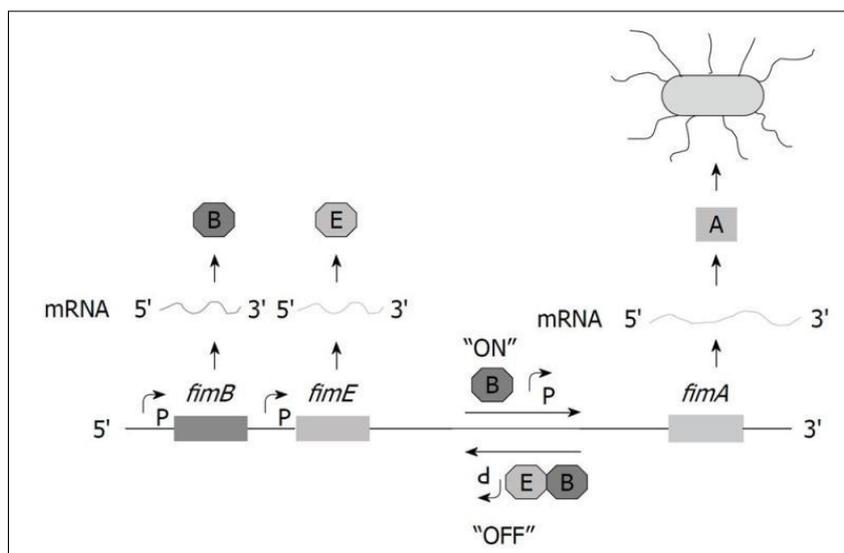


Figura 2 – Regulação génica da Fímbria tipo 1 (Figura retirada da referência (34))

As fímbrias tipo 1, também denominadas fímbrias manose-sensíveis uma vez que a sua aderência às células alvo, por intermédio da ligação da FimH aos receptores das unidades terminais manosiladas da uroplaquina disseminadas pela superfície do tecido uroepitelial, pode ser bloqueada pela D-manose, são igualmente encontradas em estirpes de *E. coli* uropatogénicas e não patogénicas (28) (31) (35). A FimH desempenha um papel crucial ao intervir não só na aderência e invasão do epitélio vesical, mas também na internalização da *E. coli* nas células uroteliais e na apoptose e replicação citoplasmática das células epiteliais (28).

As fímbrias P ou manose-resistentes ligam-se aos antígenos de um glicosfingolípido com resíduos de D-galactose e são expressas por mais de 90% das estirpes de *E. coli* que causam pielonefrite aguda. Pelo menos 50% das estirpes isoladas de *E. coli* referentes a casos de cistite aguda, também expressam fímbrias P (32).

O pílus ECP assume particular importância na virulência das estirpes enteropatogénicas, mediando a sua ligação aos enterócitos. Considerando que é igualmente responsável pela ligação dos microrganismos comensais às mesmas células e que o tracto gastro-intestinal é uma fonte primária de estirpes de *E. coli* uropatogénicas, parece permitir que estas estirpes

sejam reconhecidas como microrganismos comensais e conseqüentemente sejam mantidas na mucosa intestinal, escapando ao sistema imunitário (27).

2. Toxinas

Encontrada mais comumente em estirpes de *E. coli* uropatogénicas do que em estirpes fecais, a hemolisina insere-se nas membranas celulares do hospedeiro e é activa contra vários tipos de células, incluindo as células uroepiteliais. Estimula a produção de citocinas e desencadeia mecanismos de resposta inflamatória. *In vivo*, provoca hemorragia e danos no tecido epitelial vesical e tem sido associada a causas de deterioração renal e ao aumento do risco de septicémia (31).

A actividade do CNF1 leva à activação de proteínas GTP-ligantes da Família Rho, com consequentes rearranjos no citoesqueleto das células do hospedeiro. Tem sido associado à aderência e invasão das células do hospedeiro e à apoptose das células vesicais. Não é necessário para que ocorra infecção, tratando-se provavelmente de um factor de conveniência, já que as estirpes que libertam esta toxina provocam mais inflamação (31) (32).

A toxina auto-transportadora secretada (Sat) é uma serina-protease que medeia efeitos citopáticos em linhagens de células da bexiga e rim, *in vitro*. Provoca dano tecidual e activa a resposta imunitária no ratinho infectado (31). Outras toxinas auto-transportadoras têm sido identificadas, mas o seu papel na colonização e/ou infecção ainda não está esclarecido.

3. Motilidade mediada por flagelos

Aderência e motilidade são duas propriedades fundamentais das estirpes uropatogénicas no processo de colonização/infecção do tracto urinário, mas que desempenham funções opostas. Por isso, não é de esperar que uma bactéria manifeste simultaneamente as duas características, levando a crer que a sua regulação seja rigorosa e obrigatoriamente

coordenada. De facto, tem sido evidenciado em vários estudos animais que a síntese de flagelos coincide rigorosamente com a ascensão das bactérias da bexiga até aos rins, donde se depreende que estas estruturas presentes na superfície celular conferem motilidade às estirpes, contribuindo para a sua ascensão ao longo do tracto urinário (31) (32).

4. Sideróforos

O ferro é um nutriente essencial para todas as células vivas. No caso da *E. coli*, intervém, por exemplo, no transporte de oxigénio, na síntese de DNA e no transporte de metabolitos. O sucesso destas bactérias na invasão do hospedeiro depende pois da sua facilidade em adquirir este nutriente. Por esse motivo, a *E. coli* exhibe mecanismos de captação de ferro, como é o caso da enterobactina. A importância de outros nutrientes, nomeadamente o zinco, tem sido também demonstrada (31).

5. Estratégias de evasão às defesas do hospedeiro

Os neutrófilos sintetizam e expressam uma proteína, a lipocalina-2, que se liga especificamente à enterobactina, impedindo a captação de ferro pelas estirpes de *E. coli* uropatogénicas. Contudo, as UPEC são capazes de alterar a estrutura da enterobactina por meio de uma reacção de glicosilação, fazendo com que esta não seja reconhecida pela lipocalina-2 (31).

Outros factores sintetizados pela *E. coli* uropatogénica aumentam a sua tolerabilidade a espécies reactivas de oxigénio e nitrogénio. Outros ainda, inibem a libertação de citoquinas pelo do hospedeiro. Adicionalmente, algumas estirpes codificam proteínas, SisA e SisB, que suprimem a resposta inflamatória nos primeiros estádios da infecção (31).

Outro mecanismo de evasão ao sistema imunitário do hospedeiro diz respeito ao componente C3 do complemento, que pode ser ligado por estirpes patogénicas de *E. coli* que dessa forma conseguem entrar nas células epiteliais (31).

Por fim, também a regulação da expressão génica das fímbrias tipo 1 permite que as UPEC escapem ao sistema imunitário, como já foi referido anteriormente (31) (32) (34).

6. Comunidades bacterianas intracelulares

Em vários estudos experimentais, tem sido observado que as bactérias uropatogénicas invadem as células superficiais da bexiga e criam biofilmes ou colónias, que mantêm as bactérias envoltas numa matriz rica em polissacarídeos e cobertas por uma camada de uroplaquina. Como permanecem intracelulares, estão protegidas dos componentes da resposta imunitária do hospedeiro, incluindo neutrófilos e antibióticos (29) (31) (32).

Estas colónias constituem reservatórios intracelulares quiescentes de microrganismos causadores de IURs (28).

b. MECANISMOS DE DEFESA DO HOSPEDEIRO

Para combater de forma adequada uma infecção bacteriana no tracto urinário, ou em qualquer outro local do organismo, o funcionamento correcto das respostas inata e adaptativa do sistema imunitário é essencial. Ambas as respostas têm um papel importante no reconhecimento antigénico do agente patogénico, desencadeando e estimulando diferentes mecanismos que levam ao isolamento e à destruição do mesmo (36).

Algumas células, de que são exemplo os macrófagos, as células dendríticas e as células epiteliais, expressam receptores de reconhecimento padrão, os PRRs (do inglês *pattern recognition receptors*), que interagem com padrões moleculares específicos apresentados pelos patogéneos, os PAMP (do inglês *pathogen-associated molecular pattern*), constituindo

deste modo um sistema de reconhecimento directo destes microrganismos invasores (9) (36). No tracto urinário, os PRRs são receptores do tipo Toll (TRL, do inglês *toll-like receptors*). Cada receptor Toll reconhece um PAMP específico. Por exemplo, os TLR4 reconhecem os lipossacarídeos presentes nas paredes celulares das bactérias gram-negativas, como é o caso da *Escherichia coli*, e consequentemente induzem imunidade para todos os patogéneos-negativos (26). Estudos experimentais e genéticos têm demonstrado que determinados polimorfismos associados aos receptores tipo Toll 1, 4, 5 e 11 se traduzem numa maior susceptibilidade do hospedeiro às ITUs e subsequentemente IURs (37). Contudo, o seu papel ainda não está bem esclarecido.

A interleucina-8 (CXCL-8), crucial na migração e activação dos neutrófilos, liga-se ao receptor CXCR1 presente na membrana destas células. Recentemente, foi demonstrado que polimorfismos associados a este receptor podem estar relacionados com um aumento do risco de desenvolvimento de IURs (28) (31).

Também os níveis de IgA secretora (S-IgA) presentes no fluido vaginal poderão ser um indicador da susceptibilidade individual à ITU, uma vez que a interacção entre a S-IgA e as fímbrias tipo 1 resulta na inibição da aderência das UPEC às células do hospedeiro (28).

E. FACTORES DE RISCO

A identificação de factores de risco e/ou situações que predispõem à infecção constitui uma etapa fundamental na abordagem do paciente com IUR.

Actualmente estão descritos na literatura vários factores de risco de natureza genética, ambiental/comportamental e estrutural/funcional, embora a percentagem de mulheres com IUR que apresenta alguma anormalidade anatómica ou funcional seja inferior a 5% (35).

A frequência da actividade sexual no último mês, o uso de espermicidas ou diafragma nos últimos dozes meses e a existência de um parceiro sexual de novo constituem os três factores de risco principais para o desenvolvimento de ITUs em mulheres em estado pré-menopausa (4) (7) (17). Vários autores defendem que a penetração vaginal facilita a introdução de microrganismos uropatógenos e a sua progressão através da uretra, sendo que alguns consideram ainda a possibilidade de ocorrência de um trauma *minor* durante o coito como factor adjuvante (35). Acerca dos espermicidas ou diafragma, sabe-se que frequentemente existe uma correlação entre a sua utilização e a colonização vaginal por enterobactérias, com consequente alteração da flora vaginal normal e, por isso, das defesas naturais da vagina à agressão bacteriana (16) (35).

De igual modo, a evidência tem mostrado que a presença de história materna de IUR ou de história de ITU antes dos 15 anos de idade está indubitavelmente associada a um risco acrescido para ITUs (16), o que sugere que factores de ordem genética e/ou anatómica possam estar implicados. De facto, as IURs têm sido associadas a factores genéticos associados à expressão de grupos sanguíneos não secretores, uma vez que nestes casos as células do epitélio vaginal expressam receptores glico-esfingolipídicos que apresentam afinidade para microrganismos uropatógenos (4) (7) (28) (35) . A própria anatomia feminina, isto é, uma uretra de aproximadamente 5 cm e uma proximidade significativa entre o ânus e a vagina,

facilita a rápida ascensão das bactérias até à bexiga (**Figura 3**), razão pela qual as ITUs são muito mais frequentes em mulheres (35). Além disso, uretras significativamente mais curtas têm sido por vezes associadas a casos de IURs (28) (35).

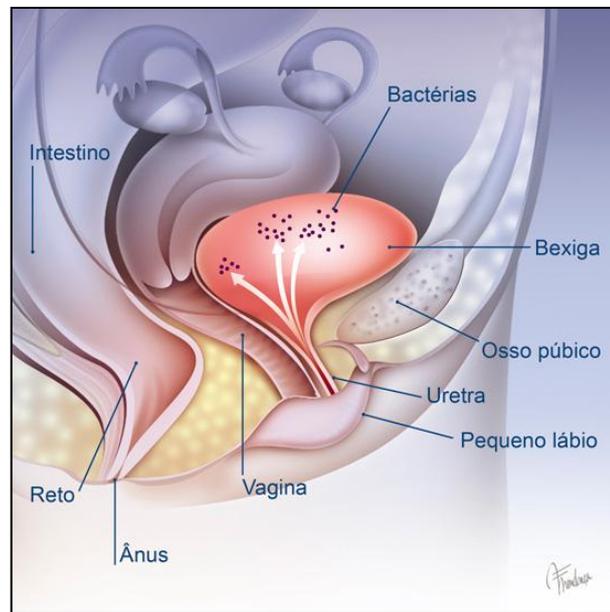


Figura 3 – Anatomia do aparelho genito-urinário feminino (Figura retirada da referência (10))

Vários estudos têm demonstrado que a realização recente de antibioterapia aumenta o risco de colonização do tracto urinário pela *E. coli* (28) (35). Hooton e Stamm (38) observaram que os antibióticos trimetoprim e nitrofurantoína acarretam menos efeitos adversos na flora vaginal em comparação com a amoxicilina, enquanto que os β -lactâmicos induzem alterações marcadas e subsequentemente aumentam a colonização do tracto genito-urinário por uropatógenos.

Embora a evidência na literatura seja inconstante e a qualidade dos estudos limitada, não foram encontradas associações entre IUR e micção pré/pós-coito, frequência das micções, atraso miccional, hábitos de higiene, duche com água quente, uso de roupas apertadas e índice de massa corporal (4) (18).

Relativamente aos factores de risco mais significativos em mulheres em estado pós-menopausa, o hipoestrogenismo assume um papel particularmente relevante (4) (7) (28). A perda de estrogénios leva à diminuição da espessura e lubrificação dos epitélios vaginal e uretral, tornando-o mais permeável às bactérias. Além disso, é sabido que os estrogénios estimulam a proliferação dos lactobacilos na flora vaginal, reduzem o pH e evitam a colonização vaginal por enterobactérias. Por outro lado, o hipoestrogenismo leva à atrofia dos músculos vaginais e conseqüentemente aumenta o risco de prolapso da genitália interna (16) (35) (39).

História de ITU na pré-menopausa, incontinência urinária, presença de cistocelo, prolapso pélvico, esvaziamento incompleto da bexiga e história de cirurgia uro-ginecológica são outros dos factores de risco mais frequentemente observados nas mulheres pós-menopáusicas (28) (35).

Em 2010, um estudo português que pretendeu avaliar os factores de risco para ITU e infecção urinária recidivante verificou que o factor de risco não-modificável mais significativo para ITU em mulheres foi o estado pós-menopausa (31,0%). Entre os factores de risco modificáveis, a actividade sexual (71,3%) e o sedentarismo (52,0%) foram os mais representativos. Foram considerados determinantes da ocorrência de infecção urinária recidivante em mulheres, a doença urológica conhecida e o sedentarismo, por condicionar estase urinária na bexiga e por isso favorecer a replicação bacteriana. Os autores verificaram que as doentes com doença urológica conhecida apresentam um risco quatro vezes superior de ocorrência de infecção urinária recidivante em relação às mulheres sem doença urológica conhecida e que o sedentarismo acarreta um risco 1,7 vezes superior comparativamente às mulheres com uma vida mais activa. Enquanto que o aumento da idade e a vida sexual activa se associaram à diminuição do número de ITUs, a doença ginecológica conhecida e o estado de pós-algiação relacionaram-se com um maior número de ITUs. Embora pareça um

contrassenso, sabendo que a actividade sexual representa o principal factor de risco para ITUs, os autores avançam com a explicação de que a actividade sexual regular pressupõe o aparecimento de infecções consideradas benignas, ou seja, infecções que não estão associadas a condições patogénicas que predisponham à infecção urinária recidivante (1).

F. DIAGNÓSTICO

A recolha de uma história clínica detalhada e a realização de um exame objectivo orientado e dirigido constituem o primeiro passo da abordagem das IURs. É importante caracterizar os episódios de ITU anteriores quanto ao número, frequência, relação causal, sintomatologia e tratamento realizado e aferir a idade com que o primeiro episódio de ITU foi reportado. É ainda fundamental averiguar a presença de outros factores de risco, nomeadamente estado menopausa, história sexual (frequência das relações, métodos contraceptivos, parceiro), realização recente de antibioterapia e história materna de IURs. Acerca do exame físico, deve ser alvo de avaliação a anatomia genito-urinária, a qualidade do epitélio vaginal, a existência de prolapso urogenital, sinais de infecção vulvo-vaginal, entre outros (2).

Um diagnóstico provável de cistite aguda não complicada na mulher resulta da conjugação da presença de manifestações clínicas sugestivas (**Tabela 1**) com uma análise de urina com tira-reactiva positiva (29). Os sintomas de ITU são altamente preditivos da existência de infecção (17). Em caso de positividade para um dos sintomas referidos, a probabilidade de ITU é de aproximadamente 50%, sendo que a combinação de vários sintomas, na ausência de secreção vaginal, eleva a mesma probabilidade além dos 90% (5) (17).

O diagnóstico definitivo exige a confirmação por urocultura da existência de bacteriúria significativa ($\geq 10^3$ CFU/ml), normalmente acompanhada do Teste de Sensibilidade aos Antibióticos (TSA). Excepto nos episódios isolados de cistite aguda não complicada na mulher saudável pré-menopáusicas, a realização de urocultura com TSA está sempre recomendada, devendo ser solicitada pelo menos uma vez à mulher sintomática com IURs,

para que a existência de infecção bacteriana seja de facto confirmada, o uropatógeno isolado e o tratamento ajustado (4) (15) (17) (40).

A avaliação urológica adicional é habitualmente desnecessária (2) (7) (14) (16). Contudo, no caso das recidivas, recomenda-se a realização de uma ecografia reno-vesical e uma radiografia simples dos rins e vias urinárias, e eventualmente uma cistoscopia, uma vez que a recidiva está frequentemente associada a anomalias urológicas que devem ser investigadas (16). Conforme os resultados obtidos, a avaliação complementar, por exemplo por Uro-TC ou TC abdomino-pélvica com/sem contraste, poderá estar justificada (16) (40). No caso das reinfecções, sempre que exista alguma condição que predisponha a ITU complicada (**Tabela 2**) deve ser igualmente solicitada avaliação complementar (2) (16) (40).

São critérios de referenciação para a especialidade de Urologia as IURs, a ITU complicada, a síndrome uretral aguda, casos identificados de cistite aguda com tira-reactiva positiva cuja sintomatologia não resolveu após a realização de antibioterapia de acordo com TSA e casos de sintomatologia de cistite aguda persistente com tira-reactiva e urocultura negativas (**Figura 4**) (29) (40).

Tabela 1: Diagnóstico microbiológico da cistite aguda não complicada e sintomatologia associada (Dados das referências (4), (5), (7), (17), (29) e (40))

Isolamento de $\geq 10^3$ UFC/ml de bactérias numa urocultura obtida por micção (parte intermédia do jacto)	Disúria Polaquiúria Urgência miccional
Isolamento de 10^2 UFC/ml de bactérias numa urocultura obtida por sonda vesical estéril ou punção supra-púbica	Desconforto ou dor supra-púbica Hematúria ou urina com cheiro fétido

Tabela 2: Factores que predisõem ITU complicadas (Dados das referências (4), (5), (17), (29) e (40))

Imunossupressão	Anomalias anatómicas do tracto urinário
Insuficiência renal crónica	Refluxo vesico-uretral
Diabetes mellítus	Cistocele
Medicação imunossupressora	Divertículo
Transplante renal	Fístula
Iatrogenia	Disfunção miccional
Infecção nosocomial	Doença neurológica
Presença de cateter urinário	Disfunção do pavimento pélvico
Cateterismo intermitente	Esvaziamento incompleto da bexiga
Pós-operatório / Pós-manipulação urológica	Incontinência urinária
Sonda de nefrostomia / <i>Stent</i> uretral	Outros
Obstrução urinária	Gravidez
Litíase urinária	IUR ou ITU recente
Estenose uretral	Pielonefrite aguda recente
Estenose da junção pielo-ureteral	Exposição a microrganismos multirresistentes

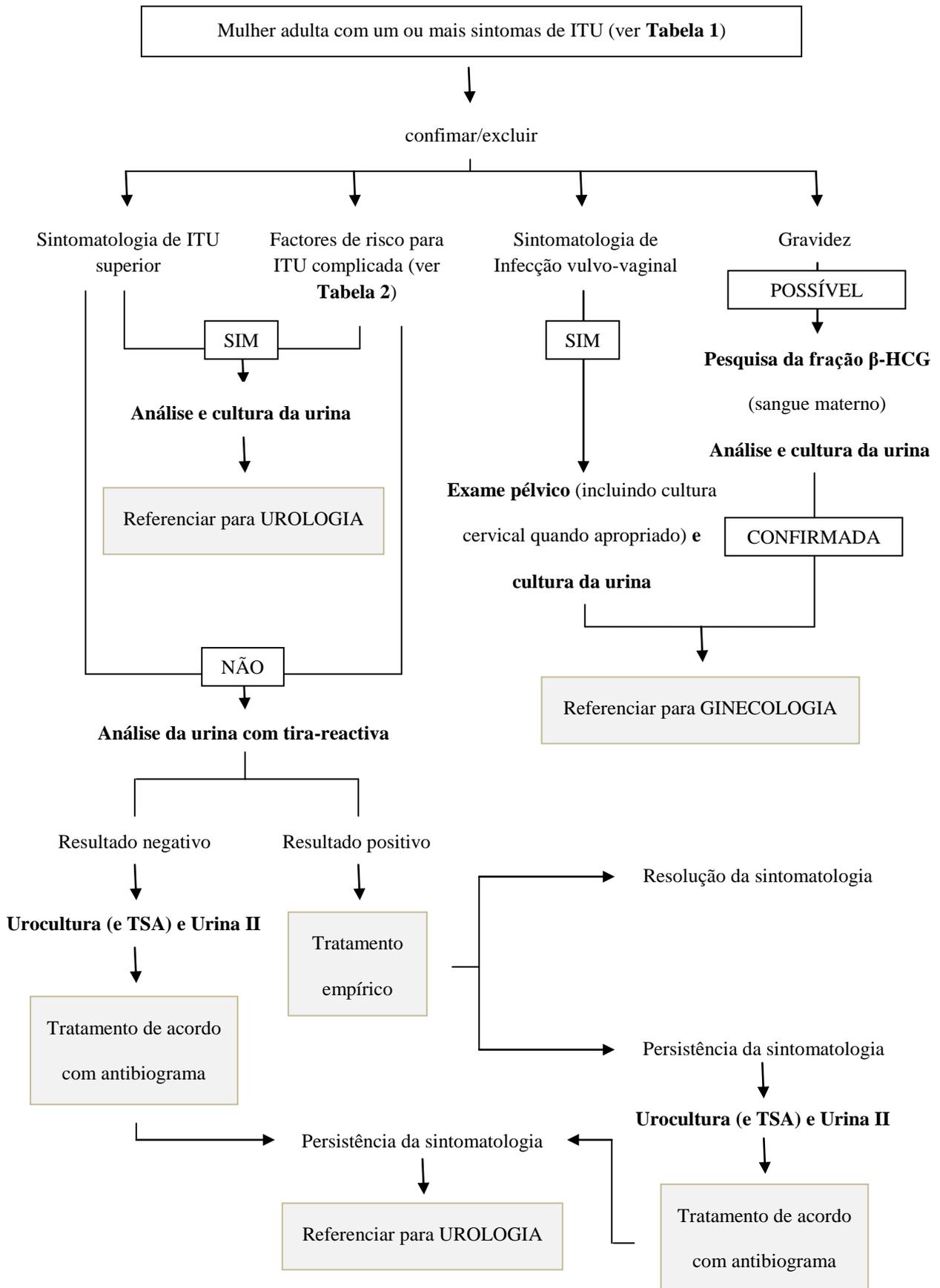


Figura 4 – Algoritmo de avaliação da mulher com sintomatologia de ITU (adaptado da referência (29))

G. TRATAMENTO

A antibioterapia é fundamental no tratamento da cistite aguda não complicada da comunidade (28). Associada a baixos custos e a rápida resolução dos sintomas, com boa segurança e tolerabilidade, é habitualmente realizada de forma empírica (9). Contudo, a resistência aos antibióticos considerados de primeira linha no tratamento das ITUs não complicadas da comunidade tem aumentado nos últimos anos, limitando as escolhas terapêuticas, pelo que cada vez mais se sugere que a escolha do antibiótico seja guiada por cultura e feita de acordo com o perfil de susceptibilidade local dos microrganismos uropatógenos aos antibióticos (12).

Segundo o *European Antimicrobial Resistance Surveillance System*, Portugal possui uma das percentagens de *E. coli* resistentes às fluoroquinolonas mais elevadas da Europa, tendo registado em 2008 uma percentagem de 29%. No Estudo ECO-SENS em 2001, a percentagem registada em Portugal tinha sido de 5,8%. Este estudo demonstrou que o aumento da resistência às fluoroquinolonas está associado a uma resistência cruzada a outras classes de antibióticos, como β -lactâmicos e cotrimoxazol (41).

Em 2008 foi desenvolvido um estudo em Portugal, que teve como objectivo conhecer a susceptibilidade aos antimicrobianos dos uropatógenos mais frequentemente isolados em cistites agudas não complicadas. Os dados mostraram que 37,9% das estirpes de *E. coli* eram resistentes à amoxicilina, 23,5% ao trimetropim/sulfametoxazol, 8,5% às fluoroquinolonas e aproximadamente 5% à associação amoxicilina/ácido clavulâmico e à cefuroxima. Os níveis de resistência mais baixos foram registados para a nitrofurantoína e fosfomicina, 2,1% e 0,6% respectivamente (22). Em 2011 foi publicado um estudo que comparou a evolução da resistência aos antimicrobianos observada no ano de 2008 aos novos dados obtidos em 2010. Os autores verificaram que as resistências da *E. coli* uropatógena à amoxicilina, à

associação trimetropim/sulfametoxazol e à ciprofloxacina foram mais elevadas, com percentagens de 44,8%, 26,1% e 16,1% respectivamente. Em relação aos restantes antibióticos, verificou-se de igual forma um aumento da resistência gradual a todos os antibióticos, com excepção da cefuroxima. Contudo, importa salientar que a taxa de resistência da *E. coli* à fosfomicina registou a menor variação absoluta entre os dois anos, tendo mantido um valor inferior a 1% (23). Um estudo mais recente, que à semelhança do estudo publicado no ano de 2011 incluiu dados relativos ao ano de 2010, analisou quase o dobro de estirpes isoladas e concluiu que o estudo da sensibilidade aos antibióticos das bactérias Gram negativas apresentou o maior número de resistências para a amoxicilina (48,92%), seguido do trimetropim/sulfametoxazol (28,39%), tendo a fosfomicina sido o antibiótico com maior frequência de isolados susceptíveis (**Figura 5**) (25). Estes estudos tiveram como finalidade contribuir para o uso racional e adequado dos antibióticos no tratamento das cistites agudas não complicadas da comunidade em Portugal, de modo a evitar a selecção de estirpes bacterianas multirresistentes. De facto, uma vez que o padrão de resistência das estirpes de *E. coli* apresenta grandes variações geográficas, a análise de dados nacionais que possam reflectir a realidade Portuguesa é fundamental para que o clínico possa prescrever o antibiótico mais adequado, considerando não só a etiologia local mais frequente, mas também a evolução do padrão de susceptibilidade destes microrganismos uropatógenos aos antibióticos no nosso país. Além disso, o clínico deve ainda considerar a eficácia do antibiótico assegurando um regime de cobertura de pelo menos três dias, o custo e a duração do tratamento, a comodidade posológica e a facilidade para o cumprimento do mesmo e as características individuais do hospedeiro (29).

A elevada susceptibilidade dos isolados *E. coli* à fosfomicina e à nitrofurantóina evidenciada nestes estudos, leva a que estes antibióticos sejam considerados opções de primeira linha. Embora no estudo de 2012 tenha sido obtida uma taxa de resistência à

nitrofurantoína próxima dos 15%, os autores alertam para o facto deste valor incluir todos os microrganismos de Gram negativo isolados, entre os quais os segundo e terceiro uropatógenos mais frequentes, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis*, que são naturalmente resistentes a este antibiótico. Os autores referem ainda que se forem contabilizados apenas os isolados de *E. coli*, este valor decai para os 3%. Aliado à baixa prevalência de estirpes resistentes, as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas da fosfomicina comercializada sob a forma de sal de trometamol fazem deste antibiótico uma opção particularmente benéfica, dado que a sua administração em dose única permite obter níveis efectivos de antibiótico durante 72 horas, melhorando a adesão ao tratamento e, por isso, evitando também o aparecimento de recidivas e a selecção de estirpes resistentes (22) (23). Em contrapartida, a nitrofurantoína é administrada em regime de 5 dias, o que, face à possibilidade de um esquema terapêutico de toma única com igual eficácia, se torna uma desvantagem. Além disso, a sua utilização tem levantado algumas questões de segurança, particularmente no que diz respeito às síndromes pulmonares aguda e crónica e toxicidade hepática (21) (29).

Acerca do uso da ciprofloxacina e outras quinolonas no tratamento empírico das cistites agudas não complicadas da comunidade, uma vez que estão associadas a uma elevada prevalência de resistências bacterianas, não devem ser consideradas escolhas de primeira linha, devendo antes estar reservadas para condições infecciosas de maior gravidade (14) (29) (42).

Relativamente ao cotrimoxazol, foram determinados valores de taxa de resistência que excederam os 20%, pelo que de acordo com as recomendações internacionais, esta associação não é aconselhada para uso empírico no tratamento destas infecções (14) (29) (42).

Embora tenham sido reportadas percentagens de resistência bacteriana razoáveis para o uso de β -lactâmicos, segundo as Guidelines de *European Association of Urology* de 2013,

estes antibióticos não devem ser prescritos, uma vez que além de apresentarem uma eficácia inferior, exigirem um tratamento mais longo, estarem associados a maior número de reacções adversas e maior frequência de recidivas em comparação com outras classes de antibióticos disponíveis, podem contribuir para a selecção de estirpes resistentes produtoras de β -lactamases (14) (29) (42).

Quanto à amoxicilina, a sua utilização está totalmente desaconselhada face às elevadas resistências a que está associada e à fraca eficácia comprovada no tratamento destas infecções (14) (42).

Segundo as recomendações internacionais da *European Association of Urology* os regimes de tratamento de três dias devem ser preferidos aos regimes de 7 dias (**Tabela 3**), dado que vários estudos demonstraram que a eficácia do tratamento é igual independentemente do regime preconizado. Além disso, regimes de curta duração estão associados a menor taxa de reacções adversas, melhor adesão terapêutica e custos mais reduzidos (14) (29) (42).

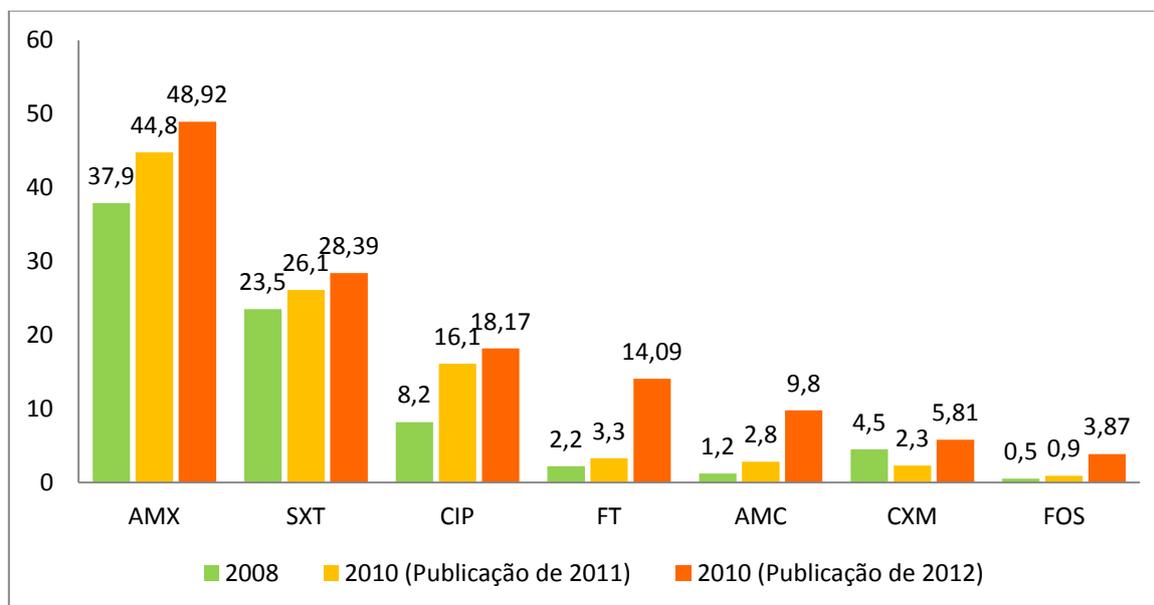


Figura 5 – Percentagens de estirpes de *E. coli* resistentes aos antibióticos em 2008 e 2009 e de bactérias de Gram negativo em 2010 (Portugal) AMX – amoxicilina; SXT – cotrimoxazol; CIP – ciprofloxacina; FT – nitrofurantoína; AMC – associação amoxiciclina/ácido clavulânico; CXM – cefuroxima; FOS – fosfomicina

Tabela 3: Tratamento empírico da cistite aguda não complicada (Dados retirados da *European Association of Urology*, da *The Infectious Disease Society of America* e da referência (42))

Antibiótico	Posologia
1ª Linha	
Fosfomicina trometamol	3 g, dose única
Nitrofurantoína macrocristalina	100 mg, 12/12h durante 5-7 dias
2ª Linha	
Ciprofloxacina	250 mg, 12/12h durante 3 dias
Levofloxacina	250 mg, 1x/dia durante 3 dias
Norfloxacina	400 mg, 12/12h durante 3 dias
Ofloxacina	200 mg, 12/12h durante 3 dias
Se taxas de resistência da <i>E. coli</i> inferiores a 20%	
Cotrimoxazol	960 mg, 12/12h durante 3 dias

H. TRATAMENTO PROFILÁTICO

a. MEDIDAS GERAIS

Algumas medidas gerais são habitualmente recomendadas na profilaxia das IURs, embora a evidência existente a seu respeito seja inconsistente e de qualidade limitada: hidratação (pelo menos 2 litros de água/dia), micções regulares (de 4 em 4 horas, excepto à noite), micção pós-coito, medidas simples de higiene (uso de soluções anti-sépticas, higiene da vulva e região perianal no sentido frente-trás), regularização do trânsito intestinal, evicção de espermicidas ou diafragma como métodos contraceptivos, evicção de banhos de imersão, vestuário adequado (evicção de roupas justas e apertadas) (2) (4) (5) (16) .

b. ANTIBIOTERAPIA

A profilaxia antibiótica está recomendada quando existem dois ou mais episódios de ITU em 6 meses ou pelo menos três episódios por ano (14). Contudo, deve ser considerada apenas em caso de falência das medidas gerais (5) (16) e depois de experimentadas outras medidas profiláticas não-antibióticas, como a imunoprofilaxia ou o arando vermelho (9) (14) (21) (43).

Existem três regimes de antibioterapia protocolados: profilaxia contínua, profilaxia pós-coito e terapêutica auto-instituída. Independentemente do regime escolhido, este deve ser iniciado apenas na certeza de que, naquele momento, a doente se encontra livre de infecção. Por isso, a fim de assegurar que a última infecção tenha sido erradicada, deve ser obtida uma urocultura negativa pelo menos 2 semanas após o término do tratamento instituído em fase aguda (4) (14) (16).

A escolha do antibiótico deve ser individualizada, de acordo com o padrão de sensibilidade do microrganismo isolado nas ITUs anteriores, considerando as características

do paciente (alergias, tolerabilidade, patologias concomitantes, adesão) e os possíveis efeitos secundários e contra-indicações associadas a cada agente antimicrobiano (4) (7) (14) (17).

1. Profilaxia contínua

Vários estudos têm demonstrado que a profilaxia contínua tem uma eficácia de cerca de 95% na redução das IURs (4) (21).

Em 2004, Albert X et al.(44), numa publicação da Colaboração Cochrane, demonstraram a superioridade da antibioterapia profilática em relação ao placebo na redução do número de recorrências em mulheres na pré e pós-menopausa (taxas de recorrência microbiológica de 0 a 0.9 vs 0.8 a 3.6 por paciente/ano). Contudo, uma vez descontinuado o regime de antibioterapia, a incidência de IURs não diferiu entre os dois grupos. Pelo facto da revisão ter incluído no total 19 ensaios clínicos de grande heterogeneidade, não foi possível definir qual o antibiótico de eleição entre os agentes utilizados (fluoroquinolonas, cefalosporinas, cotrimoxazol e nitrofurantoína), a posologia mais indicada e a duração óptima do tratamento. A taxa de efeitos secundários foi superior no grupo submetido a antibioterapia, tendo alguns estudos reportado, por esse motivo, uma taxa de abandono ao tratamento superior a 20%.

Ainda que não existam evidências conclusivas que suportem a escolha de um agente antimicrobiano em detrimento de outro e que definam a duração óptima do tratamento, vários protocolos têm sido sugeridos (**Tabela 4**). Alguns autores recomendam a manutenção profilática durante 6 meses, seguida de um período de observação (17). Embora 1/3 das doentes apresente uma remissão prolongada após o término do tratamento, a maioria retoma a frequência habitual de episódios de ITUs nos 3-4 meses subsequente (16). Por essa razão, alguns autores sugerem que a terapêutica profilática seja retomada e prolongada por um período de dois ou mais anos (17) (45).

Nicolle et al. (46) estudaram a eficácia do cotrimoxazol em regime profilático contínuo até 5 anos, e concluíram que se trata de uma opção efectiva e bem tolerada. Embora tenha sido demonstrado por Brumfitt (47), que a nitrofurantoína é igualmente segura e bem tolerada em regime profilático contínuo de 12 meses, 16% das pacientes incluídas no estudo não beneficiaram com o tratamento. Além disso, várias questões têm sido levantadas acerca da toxicidade do seu uso em regime profilático de longo curso, uma vez que casos de reacções pulmonares agudas, subagudas e crónicas, hepatite crónica e neuropatia foram já reportados. Ainda que consideradas situações extremamente raras, o paciente deve estar de sobreaviso acerca da possibilidade da sua ocorrência (21). Por isso, a realização periódica de testes de função hepática e telerradiografia do tórax tem sido recomendada a todos os pacientes que realizem tratamento com nitrofurantoína por um período superior a 6 meses (2) (48). Também a eficácia e segurança da fosfomicina em profilaxia contínua, num protocolo de 3g a cada 10 dias durante 6 meses, foi avaliada em 317 mulheres não-grávidas com história de IURs, por um período de 12 meses, num ensaio clínico randomizado em dupla-ocultação. Neste estudo, verificou-se que o número de ITUs por paciente/ano no grupo submetido a antibioterapia profilática (grupo I) foi de 0.14 em comparação com 2.97 no grupo placebo ($p < 0.001$). Em relação ao tempo que distou até à primeira recidiva, este foi significativamente maior (38 dias) no grupo I, quando comparado com o grupo placebo (6dias) ($p < 0.01$) (49).

Até ao momento, não existem estudos de eficácia que comparem o regime profilático de antibioterapia de longo curso realizado diariamente, em noites alternadas, ou semanalmente. Guibert et al. (50) compararam a eficácia da antibioterapia profilática contínua realizada 1 vez/semana e 1 vez/mês. Enquanto que das 176 pacientes submetidas a profilaxia antibiótica mensal, 52 reportaram pelo menos um episódio de reinfecção durante as 48 semanas de profilaxia, apenas 17 das 185 pacientes a realizar antibioterapia 1 vez/semana experimentaram pelo menos 1 episódio de reinfecção no mesmo período de tempo ($p < 0.0001$).

Tabela 4: Profilaxia contínua (Adaptado das Guidelines on Urological Infections da *European Association of Urology*)

Antibiótico	Dose	Frequência
Cotrimoxazol	240 mg	1x dia ou 3x/semana
Trimetoprim	100 mg	1x/dia
Nitrofurantoína	50 – 100 mg	1x/dia
Cefaclor	250 mg	1x/dia
Cefalexina	125 – 250 mg	1x/dia
Ciprofloxacina	125 mg	1x/dia
Norfloxacina	200 mg	1x/dia
Fosfomicina	3 g	a cada 10 dias

2. Profilaxia pós-coito

Nos casos em que existe uma relação causa-efeito entre a actividade sexual e os episódios de ITU, a toma única, até duas horas após o coito e em dose terapêutica, de um dos antimicrobianos recomendados, poderá ser uma alternativa preferível à profilaxia contínua (**Tabela 5**) (17) (21). A adopção desta medida significa menor consumo de antibióticos, menos efeitos adversos (7) (17) e provavelmente maior eficiência na prevenção de ITUs (21). A toma única diária não deve ser ultrapassada, independentemente da frequência da actividade sexual (5).

Estudos não controlados sugerem uma redução equivalente das taxas de ITU pós-coito com qualquer um dos seguintes antibióticos: cotrimoxazol, nitrofurantoína, cefalexina e fluoroquinolonas (21).

Stapleton et al. (51) estudaram a eficácia da profilaxia pós-coito na prevenção de ITUs num ensaio clínico controlado e randomizado, em que participaram 27 mulheres saudáveis em

período pré-menopausa com história de rUTIs. Apenas 2 das 16 pacientes que realizaram tratamento profilático com dose única de cotrimoxazol após a relação desenvolveram ITUs (0.3 episódios paciente/ano). Em contrapartida, das 11 mulheres submetidas a um placebo, 9 desenvolveram ITUs (3.6 episódios por paciente/ano). Embora tenha ficado demonstrado que a administração de cotrimoxazol pós-coito foi mais efectiva que o placebo, independentemente da frequência da actividade sexual, importa realçar que se trata de um estudo de pequenas dimensões. Melekos et al. (52) reportaram eficácia equivalente entre o tratamento profilático com ciprofloxacina nos regimes pós-coito e contínuo, num estudo randomizado que envolveu 152 mulheres com IURs. No mesmo estudo, ficou ainda demonstrado que a profilaxia pós-coito cursa com menor taxa de efeitos secundários e que utiliza apenas 1/3 da quantidade de antibióticos usada em profilaxia contínua.

Tabela 5: Profilaxia pós-coito (Adaptado das Guidelines on Urological Infections da *European Association of Urology*)

Antibiótico	Posologia (toma única diária)
Cotrimoxazol	240 ou 480 mg
Nitrofurantoína	50-100 mg
Cefalexina	250 mg
Ciprofloxacina	125 mg
Norfloxacina	200 mg
Ofloxacina	100 mg

3. Terapêutica auto-instituída

A terapêutica auto-instituída deve ser considerada nos casos em que não é conveniente realizar profilaxia de longo curso ou simplesmente naquelas doentes que mostram relutância em fazê-la. Deve, no entanto, ser reservada exclusivamente para mulheres diferenciadas, com

história bem documentada de infecções recorrentes, capazes de reconhecer a sintomatologia e interpretar uma tira-teste. Além disso, as doentes devem estar motivadas e assumir o cumprimento rigoroso das instruções médicas, pelo que o sucesso da terapêutica depende também da existência de uma boa relação com os profissionais de saúde (4) (5) (7).

Sempre que existam sintomas, o tratamento deve ser iniciado de forma empírica, sendo prescrito preferencialmente um ciclo de três dias de um antibiótico de largo espectro (**Tabela 6**) (7) (40). Caso a sintomatologia não resolva em 48 horas ou seja sugestiva de pielonefrite, a doente deve estar avisada de que necessita de ser avaliada por um clínico (5) (40).

Vários estudos têm sido realizados a fim de determinar a segurança e a viabilidade do tratamento auto-instituído na prevenção de IURs.

Num estudo randomizado, 38 mulheres com IURs foram selecionadas para realizar profilaxia contínua (grupo I) ou terapêutica auto-instituída em caso de sintomatologia (grupo II), com cotrimoxazol. A taxa de episódios sintomáticos no grupo I foi de 0.2 episódios por paciente/ano, enquanto que no grupo II foi de 2.2 episódios por paciente/ano. No grupo II, 35 (92%) de 38 episódios sintomáticos foram correctamente diagnosticados como ITU, tendo a terapêutica auto-instituída sido efectiva em 30 (86%) das 35 infecções (53).

Num outro estudo, 34 mulheres com IURs a realizarem tratamento auto-instituído com norfloxacina foram avaliadas. Dos 84 episódios sintomáticos reportados, 78 (92%) responderam clinicamente ao tratamento auto-instituído. Desses 78, 11 cursaram com urocultura negativa (54).

Resultados similares foram encontrados num terceiro estudo, em que participaram 172 mulheres com história bem documentada de IURs. 88 das participantes auto-diagnosticaram um total de 172 ITUs. No imediato, foram realizados procedimentos laboratoriais de avaliação diagnóstica, que revelaram a presença de uropatógenos em 144 casos (84%), tira-teste com piúria em 19 casos (11%) e ausência de piúria/bacteriúria em 9 casos (5%). Uma

vez auto-medicadas, com ofloxacina ou levofloxacina, a cura clínica e microbiológica ocorreu, respectivamente, em 92 e 96% dos casos, não tendo sido reportado qualquer efeito secundário grave (42).

Um estudo recente, controlado e randomizado, comparou a terapêutica antibiótica auto-instituída à antibioterapia em profilaxia contínua quanto à sua eficácia e segurança na prevenção das IURs, em mulheres em período pós-menopausa. A eficácia comprovada foi equivalente em ambas as modalidades de tratamento, tendo no entanto ficado demonstrado que a terapêutica auto-instituída cursou com menor taxa de efeitos adversos, particularmente no que diz respeito aos sintomas gastro-intestinais (55).

Embora a terapêutica auto-instituída esteja associada a uma elevada taxa de infecções por paciente/ano, em comparação com a profilaxia contínua, o grau de satisfação das pacientes que realizam esta modalidade de tratamento é elevado, a resolução clínica e microbiológica das infecções rápida, e os efeitos adversos mínimos.

Tabela 6: Terapêutica auto-instituída (Dados retirados da European Society for Microbiology and Infectious Diseases, da The Infectious Disease Society of America e da referência (42))

Antibiótico	Posologia
1ª Linha	
Nitrofurantoína macrocristalina	100 mg 12/12h durante 5 dias
Cotrimoxazol	960 mg 12/12h durante 3 dias
2ª Linha	
Fosfomicina	3 g dose única
Pivmecillinam	400 mg 12/12h durante 5 dias
3ª Linha	
Fluoroquinolonas	Durante 3 dias
B-Lactâmicos	Durante 3-7 dias

c. IMUNOTERAPIA

Entre as alternativas à profilaxia antibiótica, a imunoterapia é actualmente considerada a medida mais eficaz e, também por isso, aquela que tem sido alvo de maior investigação (9).

O único imunoestimulante oral suficientemente bem documentado e recomendado pelas Guidelines da *European Association of Urology* é o extracto de *Escherichia coli* (OM-89) – Uro-Vaxom®, com uma Força de Recomendação B e Nível de Evidência 1a. Sob a forma de supositório vaginal, destaca-se o Solco Urovac®, embora os resultados ainda não estejam totalmente validados.

1. Uro-Vaxom®

O Uro-Vaxom é um extracto lisado bacteriano formado por 18 estirpes de *E. coli* uropatógenicas, com capacidade de estimular o sistema imunológico do organismo humano, por meio de diversos mecanismos. Trata-se de um composto comercializado na forma de cápsulas e cuja administração é feita por via oral (56).

As propriedades imunoactivas do Uro-Vaxom têm sido largamente estudadas nos últimos anos e, até à data, foram realizados vários estudos *in vitro* e *in vivo*, e alguns ensaios clínicos. Os dados indicam que o Uro-Vaxom estimula a imunidade inata, via receptores tipo Toll 2 e 4, mas o seu papel na resposta imune adaptativa ainda não está totalmente esclarecido (9) (36).

In vitro, diversos estudos demonstraram que o Uro-Vaxom induz a imunidade inata, estimulando a actividade fagocitária dos macrófagos e dos neutrófilos, a maturação das células dendríticas e aumentando a expressão das moléculas de adesão nos neutrófilos (9). Além disso, têm evidenciado que este extrato lisado bacteriano leva à produção do factor de necrose tumoral-alfa, interferão-gama e das interleucinas 1, 2 e 6 por monócitos presentes no

sangue periférico, além de estimular os linfócitos B e a actividade das células natural killer (56) (57). Pensa-se que a maturação das células dendríticas seja um dos fenómenos responsáveis pela ponte entre a imunidade inata e adaptativa, uma vez que ao serem atraídas e activadas pelos elementos da resposta inata, viabilizam a sensibilização dos linfócitos T da resposta imune adaptativa, no domínio das Placas de Peyer no tecido linfoide associado ao intestino (do inglês GALT, gut-associated lymphoid tissue). A activação dos linfócitos T leva à diferenciação das células B e conseqüentemente à secreção de imunoglobulinas (36). Para além desta via de activação, as células dendríticas têm ainda capacidade para coordenar directamente a diferenciação das células B (56).

Entre os estudos realizados em modelos animais, Sedelmeier e Bessler (58) concluíram que administrações múltiplas do extracto lisado bacteriano de *E. Coli* por via oral induzem a produção dose-dependente de anticorpos séricos específicos do tipo IgG e IgM. Mais tarde, Huber et al. (59), ainda acerca da imunogenicidade do mesmo extracto bacteriano, desta vez administrado por via oral ou intraperitoneal, verificaram que os anticorpos obtidos no soro após a administração repetida do fármaco eram capazes não só de reconhecer e de se ligarem às 18 estirpes de *E. Coli* constituintes do preparado, mas também a outras estirpes bacterianas comumente isoladas em pacientes com UTI – *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* e *Proteus rettgeri*. Além disso, demonstraram que os níveis de IgA e IgG contra os 18 antigénios de *E. Coli* apresentados aumentaram significativamente em comparação com os valores observados no grupo controlo, independentemente da via de administração utilizada.

Um estudo realizado na Polónia com crianças com história de IURs demonstrou que o tratamento com Uro-Vaxom leva a um aumento da secreção de IgA na urina durante um período de pelo menos três meses, dado que parece correlacionar-se com o facto de nesse mesmo período de tempo 92% dessas crianças não terem desenvolvido qualquer episódio de

ITU (60). Estes achados foram coincidentes com os resultados obtidos nos estudos realizados *in vitro* e *in vivo* descritos anteriormente.

Cinco ensaios clínicos controlados e aleatorizados, realizados em dupla ocultação e cuja população de estudo incluía adultos saudáveis com história de IURs, evidenciaram a eficácia clínica do tratamento profilático com Uro-Vaxom. Os resultados encontram-se sumariados na

Tabela 7.

Tabela 7: Imunoterapia com Uro-Vaxom – 5 ensaios clínicos

Referência	Tipo de Estudo	Duração	Amostra	Protocolo	Resultados
Frey et al., 1986	Controlado e aleatorizado, em dupla ocultação	6 meses	64 adultos	1 cápsula/dia de Uro-Vaxom ou placebo durante 3 meses + 3 meses de seguimento	Redução do consumo de ATB Redução da incidência de bacteriúria, leucocitúria e disúria
Tammen, 1990	Controlado e aleatorizado, em dupla ocultação	6 meses	120 adultos	1 cápsula/dia de Uro-Vaxom ou placebo durante 3 meses + 3 meses de seguimento	Redução do número de recorrências em 52% Redução da incidência de bacteriúria e disúria
Schulman et al., 1993	Multicêntrico, controlado e aleatorizado, em dupla ocultação	6 meses	166 adultos	1 cápsula/dia de Uro-Vaxom ou placebo durante 3 meses + 3 meses de seguimento	Redução do número de recorrências em 49% Redução do número de dias de antibioterapia em 66% Redução da incidência de bacteriúria, leucocitúria e disúria
Magasi et al., 1994	Multicêntrico, controlado e aleatorizado, em dupla ocultação	6 meses	122 adultos	1 cápsula/dia de Uro-Vaxom ou placebo durante 3 meses + 3 meses de seguimento	Redução do número de recorrências em 81% Redução da incidência de bacteriúria, leucocitúria e disúria
Bauer et al., 2005	Multicêntrico, controlado e aleatorizado, em dupla ocultação	12 meses	453 adultos do sexo feminino	1 cápsula/dia de Uro-Vaxom ou placebo durante 3 meses + 3 meses sem tratamento + 1 cápsula/dia de Uro-Vaxom ou placebo nos 1 ^{os} 10 dias dos meses 7,8 e 9 + seguimento até ao 12 ^o mês	Redução do número de recorrências em 20% aos 6 meses e em 43% dos 6-12 meses; Redução em 34% aos 12 meses Redução da prescrição de ATB em 13% Redução da incidência de bacteriúria e disúria

O primeiro ensaio clínico, orientado por Frey et al. em 1986 (61), incluiu uma amostra de 64 adultos, a maioria do sexo feminino. Da população em estudo, 27 adultos foram aleatoriamente selecionados para efectuarem tratamento profilático com Uro-Vaxom, tendo-lhes sido dada uma cápsula de 6mg/por dia durante três meses. Após esse período, seguiram-se três meses de observação clínica. O estudo reportou uma redução significativa das queixas de disúria, bem como da presença de bacteriúria e leucocitúria nas análises laboratoriais ($p<0,05$). Reportou ainda uma redução substancial do consumo de antibióticos ($p<0,01$).

Nos ensaios clínicos que se seguiram, foi definido como principal critério de avaliação da eficácia do tratamento profilático com Uro-Vaxom, o número de recorrências de ITUs durante o período de tratamento e três meses após o seu termo. O protocolo utilizado foi similar nos 3 estudos (mesma dose, igual tempo de duração). No ensaio orientado por Tammen em 1990 (62), participaram 120 indivíduos adultos de ambos os sexos com história de IURs, que se encontravam em fase aguda da doença aquando do início do ensaio. Acabado o ensaio, verificou-se uma redução significativa no grupo experimental em relação ao grupo placebo, no que diz respeito ao número de recorrências, ao consumo de antibióticos, à presença de bacteriúria e às queixas de disúria. Nos seis meses que precederam o estudo, o número de recorrências era semelhante em ambos os grupos. No final do estudo, o tratamento com Uro-vaxom reduziu em cerca de 52% o número de recorrências ($p<0,001$). A percentagem de doentes que ao receber tratamento profilático não desenvolveu nenhum episódio de ITU foi em 21% superior à percentagem observada no grupo tratado com placebo ($p<0,001$). Schulman et al. em 1993 (63) realizaram um ensaio que envolveu 160 adultos, 84% do sexo feminino com pelo menos duas recorrências/ano, e reportou que o Uro-Vaxom reduziu o número de recorrências em cerca de 47% aos 3 meses, e em 51% aos 6 meses. Em geral, reduziu o número de recorrências em aproximadamente 49% ($p<0,0001$) e em cerca de 66% (1.2 vs 3.5 por paciente) o consumo de antibióticos ($p<0,002$). Foi ainda reportada uma

redução significativa dos achados de bacteriúria, leucocitúria, eritrocitúria, nitritúria e albuminúria. Magasi et al. em 1994 (64) reportaram uma redução do número de recorrências em aproximadamente 81% aos 6 meses ($p < 0,0005$). No grupo experimental, 67.2% dos pacientes não reportaram qualquer episódio de recorrência, comparativamente com uma percentagem de apenas 20.2% para o grupo placebo ($p < 0,0005$). No mesmo estudo, Magasi et al. verificaram ainda uma diminuição significativa da incidência de bacteriúria, leucocitúria e das queixas de disúria.

Um ensaio clínico mais recente e alargado, que envolveu 11 países europeus, estudou as vantagens da toma de um reforço de Uro-Vaxom, após o cumprimento de um tratamento inicial, preconizado nos mesmos moldes ao realizado nos estudos anteriormente descritos. De uma população de estudo de 453 doentes do sexo feminino com IURs (pelo menos três recorrências no ano anterior e 10^3 bactérias/ml na urina), 231 doentes foram aleatoriamente seleccionadas para imunoterapia com Uro-Vaxom e 222 para placebo, durante um período de 3 meses. De seguida, e após um intervalo de três meses, o grupo experimental foi submetido a um esquema de re-vacinação, que implicou a toma de uma cápsula diária de Uro-Vaxom nos primeiros 10 dias dos meses 7,8 e 9. Seguiu-se um novo período de observação de três meses, perfazendo uma duração total de 12 meses de estudo. Em comparação com o placebo, nos primeiros 6 meses o Uro-Vaxom reduziu em 20% a incidência de ITUs, mas durante os meses 7, 8 e 9 essa redução foi de cerca de 43%. A prescrição de antibióticos também diminuiu significativamente, bem como as queixas de disúria, polaquiúria e dor tipo queimadura. Em geral, o tratamento com Uro-Vaxom reduziu em 34% o número de recorrências de ITU ($p < 0,003$) e em 13% (2.44 vs 2.79 por paciente) o número médio de prescrição de agentes antimicrobianos ($p < 0,005$) (65).

Numa meta-análise realizada por Naber et al. em 2009 (3), que incluiu os 5 ensaios clínicos referidos acima, ficou demonstrado que o número de recorrências de ITU foi

reduzido em 36% com o tratamento profilático com Uro-Vaxom e que um em cinco pacientes estarão inteiramente livres de ITUs durante pelo menos 6 meses. Ainda segundo o mesmo autor, o número de doentes submetidos a imunoterapia que aos 6 meses terão disúria, bacteriúria e possivelmente leucocitúria será também menor.

Em todos os ensaios realizados, o Uro-Vaxom demonstrou ser um tratamento eficaz e seguro. As cefaleias e o desconforto gastro-intestinal foram os sintomas adversos mais comuns, embora a sua ocorrência tenha sido similar àquela observada nos grupos controle. Não foram observados efeitos adversos graves, de tratamento urgente ou inesperados. Apenas Tammen relatou um caso de reacção alérgica, que levou à interrupção do tratamento.

2. Solco Urovac®

O Solco Urovac é uma vacina administrada sob a forma de supositório vaginal, formada por 10 estirpes de bactérias uropatogénicas inactivadas, das quais fazem parte seis estirpes de UPEC e uma estirpe de cada uma das seguintes bactérias – *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Enterococcus faecalis* e *Klebsiella pneumoniae* (66).

Num estudo realizado em 1997 por Uehling et al. (67), que incluiu 91 pacientes do sexo feminino com história de IURs, não foram encontradas diferenças quanto ao número médio de episódios de ITUs entre os grupos experimental e placebo, ao longo das 20 semanas de seguimento dos pacientes. Também a percentagem de mulheres que teve pelo menos uma recorrência foi semelhante entre os dois grupos.

Contudo, estudos posteriores vieram demonstrar que a imunoterapia com Urovac poderá ser uma alternativa eficaz na prevenção de IURs, se além da imunização primária forem incluídas no esquema de tratamento várias doses de reforço da mesma vacina (3).

Num ensaio clínico controlado realizado em condições de dupla-ocultação, Hopkins et al. (68) randomizaram 75 pacientes em três grupos, que receberam: imunização primária

(grupo I), imunização primária e re-vacinação (grupo II) e placebo (grupo III). No final do estudo, verificou-se que a ocorrência de UTIs foi maior no grupo III, em comparação com o grupo II. Das mulheres pertencentes ao grupo II, verificou-se que aquelas com idade inferior a 52 anos e vida sexual activa apresentaram uma taxa de incidência de ITU por *E. coli* significativamente menor. Num outro estudo, que incluiu 54 pacientes do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 18-74 anos e antecedentes de IURs, e que seguiu o mesmo protocolo, resultados muito semelhantes foram encontrados. Uehling et al. (69) verificaram que o intervalo livre de ITUs foi significativamente superior nas pacientes que receberam re-vacinação, em comparação com aquelas que receberam placebo ou unicamente imunização primária. Em relação ao número de recorrências, aos 6 meses, a percentagem de pacientes sem registo de qualquer episódio de ITU foi de 55.6 % no grupo II, 22.2% no grupo I e 22.2% no grupo III ($p < 0,06$). Em ambos os estudos, não houve diferença significativa na frequência de efeitos adversos entre os três grupos. Febre, hemorragia vaginal, rash vaginal, náuseas e cefaleias foram os efeitos mais observados.

Embora tenha ficado demonstrado que o tratamento profilático com Urovac, num esquema de imunização primária associada a cinco doses de reforço nas semanas 1,2,6, 10 e 14, permita ganhar tempo de protecção em relação à data do primeiro episódio de reinfeção, com um atraso significativo de 8 semanas, a imunização com Urovac não demonstrou ser eficaz na prevenção de novos episódios de ITU a longo-prazo. De igual modo, não foram observados quaisquer aumentos nos níveis de anticorpos presentes no soro, urina e/ou secreções vaginais destas mulheres. Embora o número de ITUs, independentemente da bactéria uropatogénica que a causou, não tenha sido significativamente diferente entre os grupos vacinado e placebo, o número de ITUs causadas por *E. coli* diminuiu significativamente no grupo vacinado com Urovac, o que vem sugerir a eficácia desta vacina na redução de ITUs causadas por esta bactéria (66).

3. Urvakol® e Urostim

Administradas sob a forma de comprimidos diários, estas vacinas são compostas por uma mistura de uropatógenos inativados, que inclui estirpes de *E. coli*, *P. mirabilis* e *E. faecalis*. O Urvakol acrescenta ainda à sua composição uma estirpe de *Pseudomonas aeruginosa*, enquanto que o Urostim junta uma estirpe de *K. pneumoniae*.

Os resultados apresentados por alguns estudos realizados em modelos animais e em pacientes com IURs demonstraram que o Urvakol e o Urostim apresentam propriedades imunoativas, como foi avaliado através da mensuração dos níveis de citocinas e anticorpos específicos presentes no soro, urina e saliva dos pacientes imunizados (66).

4. Uromune®

Produzida e comercializada em Espanha, esta vacina consiste numa suspensão de células bacterianas inativadas de estirpes selecionadas de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus vulgaris* e *E. faecalis*.

Em 2013 foi realizado um estudo observacional multicêntrico, que reuniu 319 pacientes do sexo feminino com IURs. Da população em estudo, 159 pacientes receberam tratamento profilático com Uromune durante um período de 3 meses (grupo A), tendo os restantes 160 feito antibioterapia com sulfametoxazol/trimetoprim 200/40 mg/dia ao longo de 6 meses (grupo B). Lorenzo Gómez et al. (6) verificaram que o número de infecções no grupo A diminuiu significativamente em comparação com o grupo B. Nos primeiros 3 meses, a média de episódios de UTI foi de 0.36 versus 1.60 ($p < 0.001$), respectivamente. O número de pacientes que não teve qualquer episódio de UTI aos 3, 9 e 15 meses foi de 101, 90 e 55 no grupo A, e de 9, 4 e 0 no grupo B ($p < 0.001$). Enquanto que Bauer et al. reportaram, aos 12 meses de estudo, uma redução de 34% dos episódios de ITUs em pacientes tratados com Uro-

Vaxom comparativamente com o grupo placebo, Lorenzo-Gómez et al. reportaram uma redução de 75, 86 e 77 % aos 3, 9 e 15 meses de tratamento com Uromune, em comparação com a antibioterapia profilática convencional. Esta diferença evidente de benefício clínico entre as duas vacinas poderá estar relacionada com a forma como o antigénio é apresentado ao organismo humano (extracto lisado bacteriano ou suspensão de células bacterianas inactivas) e/ou ainda com via de administração utilizada (oral ou sublingual).

d. ARANDO VERMELHO

Usado com fins medicinais desde o século XVII e objecto de estudo na prevenção da recorrência das ITUs desde algumas décadas, o arando vermelho ou uva do monte é um fruto composto por água, ácidos orgânicos, glicose, vitamina C, frutose e proantocianidinas, um subtipo de taninos que fazem parte do grupo dos flavonoides (70) (71).

Em 1984, Sobota foi o primeiro a sugerir que a eficácia reportada do uso do arando vermelho na profilaxia das ITUs se relacionava com as suas propriedades anti-aderentes (72). Entretanto, o seu trabalho tem vindo a ser corroborado por vários outros estudos, considerando-se actualmente que o mecanismo de acção do arando na profilaxia das ITUs se deve à capacidade das proantocianidinas do tipo A e da frutose inibirem a adesão das fímbrias dos uropatógenos, particularmente da *E. coli*, às células uroepiteliais, impedindo assim a colonização e o crescimento bacteriano (11) (73).

Kontiohari et al. (74) realizaram um ensaio clínico aberto, controlado e aleatorizado, tendo as 150 mulheres participantes sido distribuídas em três grupos: um grupo recebeu tratamento profilático com sumo de arando (grupo I), outro com uma bebida contendo lactobacilos (grupo II) e outro não recebeu qualquer tipo de tratamento (grupo III). Passados 6 meses, 16% das mulheres do grupo I, 39% do grupo II e 36% do grupo III reportaram uma ou mais recorrências de ITU. Estes resultados traduziram uma redução em 20% do risco absoluto de recorrência no grupo I. Curiosamente, ainda que o grupo I tenha interrompido o protocolo terapêutico após 6 meses, por falha da produção do composto, a percentagem de mulheres que teve recorrências até aos 12 meses foi significativamente menor neste grupo, em comparação com os restantes.

Stothers (75) realizou um ensaio clínico controlado e aleatorizado, em condições de dupla ocultação, que inclui 150 mulheres jovens com história de pelo menos duas ITUs no

último ano. O ensaio comparou a eficácia do tratamento profilático das IURs com sumo de arando (grupo I), comprimidos de extrato de arando (grupo II) e um placebo (grupo III). Um ano depois, os resultados mostraram que 32% das mulheres do grupo placebo reportaram pelo menos um episódio de recorrência, em comparação com 20% no grupo II e 18% no grupo III. A redução do risco absoluto de recorrência foi de cerca de 12 a 14% nos grupos I e II.

McMurdo et al. (76), num estudo randomizado sem dupla-ocultação, que incluiu 137 mulheres com idade média de 63 anos e história de 2 ou mais episódios de ITU nos últimos 12 meses, compararam a eficácia do arando vermelho com o regime de antibioterapia profilática na prevenção das IURs, durante um período de 6 meses ou até ao 1º episódio de ITU. A profilaxia antibiótica com trimetoprim 100 mg/dia mostrou uma vantagem muito limitada sobre a toma de comprimidos de 500 mg/dia de arando, tendo sido registadas taxas de recorrência de 36,2% no grupo submetido ao tratamento com arando e de 20,6% no grupo que realizou antibioterapia ($p=0.084$).

Num ensaio clínico controlado e aleatorizado, em condições de dupla ocultação, Barbosa-Cesnik et al. (77) avaliaram os efeitos da ingestão diária de sumo de arando sobre o risco de recorrência de ITU em 319 mulheres com história de IURs. Após 6 meses de seguimento, a equipa de investigação verificou que a distribuição do número de recorrências observadas foi semelhante nos grupos placebo e a realizar profilaxia com sumo de arando.

Beerepoot et al. (78) concluíram que a toma diária de cotrimoxazol 480 mg é mais eficaz que a toma de cápsulas de arando 500 mg 2 vezes por dia, na prevenção de IURs em mulheres na pré-menopausa. Embora 1 mês após o início do tratamento tenha sido reportado um aumento da taxa de resistência aos antibióticos trimetoprim, amoxicilina e ciprofloxacina nos isolados de *E. coli* pertencentes ao grupo submetido a antibioterapia, os autores verificaram que estas taxas de resistência regressaram aos valores de base assim que o tratamento profilático com cotrimoxazol foi descontinuado.

Stapleton et al. (79) , num ensaio controlado e aleatorizado que inclui 176 mulheres na pré-menopausa com história de uma ou mais recorrências nos últimos 12 meses, concluíram que o sumo de arando não reduziu significativamente o risco de ITU em comparação com o placebo. Durante os seis meses de tratamento, a percentagem de mulheres em que, uma vez realizada urocultura, foram isoladas estirpes de E. coli P-fimbriada, foi menor no grupo tratado com sumo de arando, dados que vêm corroborar o mecanismo de acção até então associado a este composto.

Numa revisão sistemática que incluiu quatro estudos, dos quais fazem parte os dois primeiros ensaios acima descritos, o arando vermelho (sumo ou comprimidos) evidenciou um efeito positivo na prevenção da recorrência das ITUs. A duração dos ensaios analisados varia entre 6 a 12 meses, as doses de sumo de arando entre 50 a 350 ml, contendo os comprimidos de extrato de arando 1:30 partes do sumo concentrado e a posologia entre a toma diária e múltiplas tomas. Nenhum dos estudos justificou as dosagens e posologias utilizadas (80).

Em 2008, a revisão da Cochrane (81), que incluiu 10 estudos, avaliou a eficácia dos produtos à base de arando, sumo ou comprimidos. As doses e a duração do tratamento foram semelhantes às descritas pelos estudos analisados por Bandolier. Ficou demonstrado que o arando reduz significativamente a incidência de ITUs após 12 meses de tratamento. Contudo na revisão da Cochrane de 2012 (82), que incluiu 24 estudos, concluiu-se que a preconização de tratamento profilático com produtos à base de arando não determina benefícios na prevenção de IURs, comparativamente ao placebo. Uma pequena eficácia da sua utilização foi verificada apenas em alguns subgrupos de pacientes, pelo que não foram reportadas evidências suficientes que apoiem a recomendação rotineira do seu uso na prevenção das IURs. Além disso, altas taxas de desistência ao tratamento com arando foram reportadas em vários dos estudos analisados, facto que levanta questões relacionadas com a adesão à terapêutica.

Em 2009, Guay (83) elaborou uma revisão sistemática que inclui 4 ensaios, tendo concluído que o arando se associa a uma redução de 35 % na taxa de recorrência de ITUs por ano. Contudo, devido à falta de consenso acerca das dosagens e formulações preconizadas e, por outro lado, às evidentes limitações metodológicas dos estudos analisados, o autor não recomenda a utilização do arando enquanto medida profilática na prevenção das IURs.

Em 2013, a *European Association of Urology* actualizou as normas de orientação clínica baseada na evidência acerca das infecções urológicas. Os autores consideram que o risco de ITU pode ser diminuído com o consumo regular de sumo de arando ou produtos que contenham a dose mínima de 36 mg/dia de proantocianidina A, atribuindo a esta orientação uma Força de Recomendação C. Ainda assim, os autores reforçam a possibilidade de utilizar a suplementação com arando e outros métodos, como a imunoterapia com lisados bacterianos e os probióticos, como alternativas à antibioterapia profilática (14).

e. PROBIÓTICOS

Algumas estirpes específicas de lactobacilos podem interferir com a aderência, crescimento e colonização de uropatógenos no epitélio urogenital, particularmente aquelas que produzem componentes antimicrobianos, como o peróxido de hidrogénio e os biosurfactantes. Acredita-se que esta interacção seja importante no restabelecimento da flora urogenital e subsequentemente na prevenção de ITUs (11) (84).

Um estudo realizado por Baerheim et al. (85) avaliou a eficácia da administração de supositórios intravaginais contendo *Lactobacillus casei var rhamnosus* (2 x/semana) ao longo de 26 semanas na prevenção de ITUs, em comparação com um placebo. A utilização de lactobacilos não mostrou vantagem sobre o placebo.

Um estudo realizado por Kontiokari et al. em 2001 (74), já referido anteriormente a propósito do uso do arando vermelho na profilaxia das ITUs, não evidenciou qualquer

vantagem na utilização de lactobacilos com o mesmo fim. Em contrapartida, em 2003, Kontiokari et al. (86) encontraram resultados positivos com a utilização de produtos de leite fermentado contendo *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus GG*.

Os dados apresentados por um estudo piloto realizado por Uehara et al. em 2006 (87), sugerem que a administração vaginal de supositórios contendo *Lactobacillus crispatus* pode ser considerada uma estratégia promissora na prevenção de ITUs. Recentemente, um ensaio clínico randomizado avaliou a eficácia e segurança da administração destes supositórios na prevenção de IURs em mulheres na pré-menopausa. Os autores demonstraram que com a sua utilização, num protocolo de administração diária durante 5 dias seguida de uma administração semanal ao longo de 10 semanas, a incidência de IURs diminuiu significativamente em comparação com o placebo. Os efeitos adversos foram similares entre os dois grupos (88).

Beerepoot et al. (89), num ensaio clínico randomizado e controlado em dupla ocultação, que incluiu 252 mulheres adultas com história de IURs, compararam a eficácia da antibioterapia profilática com a utilização de probióticos na prevenção de ITUs, ao longo de 12 meses. O protocolo de antibioterapia foi realizado com cotrimoxazol 480 mg/dia, enquanto que a utilização de probióticos foi feita através da administração de 2 cápsulas/dia contendo *Lactobacillus rhamnosus GR-1* e *Lactobacillus reuteri RC-14*. O número médio de recorrências foi de 2.9 no grupo a realizar antibioterapia, em comparação com 3.3 no grupo em que se procedeu à administração de probióticos ($p=0.42$). A percentagem de mulheres que reportou pelo menos um episódio de ITU foi superior entre as mulheres tratadas com probióticos. Também o tempo que distou até à primeira reinfecção foi significativamente mais curto neste mesmo grupo. Em mulheres com ITU complicada, o número médio de recorrências foi superior no grupo a realizar antibioterapia, o que sugere que a utilização de probióticos possa ser vantajosa neste subgrupo populacional ($p<0.001$). Os efeitos adversos

foram similares entre os dois grupos. Relativamente às taxas de resistência aos antimicrobianos, os autores verificaram que o uso de próbióticos não exerce qualquer interferência, ao contrário da antibioterapia de longo curso, que neste estudo aumentou a taxas de resistência ao cotrimoxazol, trimetoprim e à amoxicilina de 20-40% para 80-95%.

Embora os probióticos sejam genericamente considerados produtos seguros, foram reportados alguns casos de infecções localizadas cujos isolados revelaram a presença de microrganismos usados como probióticos, particularmente em doentes diabéticos, com neoplasias, submetidos a intervenções cirúrgicas recentes ou a terapia imunossupressora. Ainda que consideradas situações extremamente raras, são necessários mais estudos para que a segurança da sua utilização possa ser garantida (84).

A *European Association of Urology* nas Guidelines de 2013 acerca das infecções urológicas, atribuiu uma Força de Recomendação C ao uso de produtos vaginais que contenham *Lactobacillus rhamnosus GR-1* e *Lactobacillus reuteri RC*, 1 ou 2 vezes por semana, na prevenção de ITUs. Dadas as suas potencialidades no restabelecimento da flora vaginal, na competição com os agentes uropatógenos e no combate à vaginose bacteriana, recomenda que o seu uso diário seja devidamente testado (14).

f. ESTROGÉNIOS

Os estrogénios vaginais têm sido recomendados em mulheres pós-menopáusicas, uma vez que a sua utilização restitui o pH e a flora vaginal, ao aumentar a sua colonização por lactobacilos e, dessa forma, evitando a sua colonização por enterobactérias (39).

Em 1993, num ensaio clínico controlado e randomizado em dupla-ocultação, que incluiu 93 mulheres pós-menopáusicas, Raz e Stamm (90) observaram uma redução significativa do número de recorrências de ITU nas mulheres tratadas com 0,5 mg de estriol de aplicação tópica (creme vaginal - 1 vez/dia durante duas semanas + 2 vezes/semana

durante 8 meses), pois neste grupo foram reportados 0.5 episódios por paciente/ano, em comparação com 5.9 episódios por paciente/ano registados no grupo placebo. Após um mês de tratamento, foi evidenciada a existência de colonização vaginal por lactobacilos em 60% das mulheres a receber tratamento hormonal e em nenhuma das mulheres pertencentes ao grupo placebo ($p < 0.001$). Irritação vaginal, ardor e prurido foram os efeitos adversos reportados. Embora considerados efeitos secundários *minor*, tiveram repercussões na taxa de desistência ao tratamento, que atingiu os 28% no grupo a receber tratamento hormonal e os 17% no grupo controlo.

Em 2001, Cardozo et al. (91) realizaram uma revisão sistemática que incluiu 5 ensaios clínicos controlados e randomizados em dupla ocultação, que avaliaram a utilização dos estrogénios na profilaxia das IURs. Contudo, este trabalho apresenta algumas limitações, pois foram utilizadas dosagens díspares e diferentes vias de administração e formulações de estrogénio nos vários estudos, que além disso diferiram no tempo de duração e na gestão do grupo controlo. As diferentes posologias e formulações preconizadas estão descritas na **Tabela 8**. Os autores concluíram que existe um benefício claro da utilização de estrogénios vaginais na prevenção de ITUs na pós-menopausa, independentemente do tipo de estrogénio seleccionado, estradiol ou estriol. Pelo contrário, a eficácia dos estrogénios orais na redução do número de episódios de ITU não foi demonstrada. Além disso, o uso prolongado de estrogénios orais tem sido associado a um risco acrescido para doenças tromboembólicas, doença coronária e cancro da mama.

Tabela 8: Principais características dos 5 ensaios clínicos (Dados retirados da referência (91))

Referência	Estrogénio	Via de administração	Posologia	Duração do ensaio (meses)
Cardozo et al., 1998	Estriol	oral	3 mg/dia	6
Eriksen, 1999	Estradiol	anel vaginal	2 mg, durante 36 semanas	8.5
Kirkengen et al., 1992	Estriol	oral	3 mg/dia durante 4 semanas + 1 mg/dia durante 8 semanas	3
Kjaergaard et al., 1990	Estradiol	comprimido vaginal	25 µg/dia durante 1 semana + 25 µg/dia durante 5 meses	5
Raz e Stamm, 1993	Estriol	creme vaginal	0,5 mg/dia durante 2 semanas + 0,5 mg 2x/semana durante 8 meses	8

Em 2001, Raz (92) definiu como contra-indicações absolutas ao tratamento hormonal com estrogénios na prevenção das IURs, em mulheres pós-menopáusicas, a doença tromboembólica, a doença hepática severa e os carcinomas da mama e endometrial.

Em 2008, a revisão da Cochrane (93) avaliou a eficácia e segurança dos estrogénios na diminuição do número de episódios de ITU em mulheres pós-menopáusicas com IURs e atrofia vaginal. A aplicação intravaginal de estrogénios deu provas de eficácia e segurança, o que não se verificou com a toma de estrogénios orais. A comparação da eficácia dos estrogénios vaginais aos antibióticos foi inconclusiva, por culpa da grande heterogeneidade dos estudos analisados.

g. ACUPUNTURA

Dois pequenos ensaios clínicos avaliaram o papel da acupuntura na profilaxia das IURs.

Aune et al. em 1998 (94) distribuíram aleatoriamente, em condições de dupla ocultação, 67 mulheres adultas com história de IURs em 3 grupos: 27 realizaram acupuntura, 26 foram submetidas a tratamento falseado com acupuntura e 14 não receberam qualquer tipo de tratamento. 85% do grupo que fez acupuntura não reportou qualquer episódio de ITU no período de 6 meses que se seguiu ao término do tratamento, em comparação com 58% do grupo que realizou tratamento falseado ($p<0.05$) e 36 % do grupo controle ($p<0.01$).

Em 2002, Alraek et al. (95) randomizaram 98 mulheres adultas com história de 3 ou mais episódios de ITU nos últimos 2 meses: 67 realizaram acupuntura, 27 não receberam qualquer tipo de tratamento e 4 desistiram. Após 6 meses de tratamento, 73% das mulheres que fizeram acupuntura não reportaram qualquer episódio de ITU durante os 6 meses de observação que se seguiram, em comparação com uma percentagem de 52% no grupo controle ($p<0.8$).

Ambos os estudos demonstraram que a acupuntura poderá ter um papel significativo na prevenção das recorrências das ITUs.

Nas Guidelines de 2010, a *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* incluiu a acupuntura entre as alternativas ao tratamento profilático antibiótico das IURs.

I. CUSTOS

Embora a cistite aguda não complicada seja considerada uma condição benigna com sequelas mínimas a longo termo, a curto prazo está associada a um grau significativo de morbidade (8). Além disso, tendo em conta a sua elevada incidência, as implicações financeiras que acarreta são enormes (1) (8).

Foxman (8) definiu como custos directos associados a esta condição os gastos em consultas médicas, medicação antimicrobiana e hospitalizações. Incluiu ainda no mesmo grupo despesas de deslocação e despesas relacionadas com os dias de doença e morbidade. Como custos indirectos pesou aqueles relacionados com a perda de produção resultante do absentismo laboral. Em 1995, aproximadamente 11,3 milhões de mulheres nos Estados Unidos tiveram pelo menos um episódio de ITU aguda adquirida na comunidade com necessidade de realização de antibioterapia. Nesse mesmo ano, os custos estimados foram de cerca de 659 milhões de dólares para os custos directos e 936 milhões de dólares para os custos indirectos. O custo total estimado rondou os 1,6 biliões de dólares.

Num estudo que decorreu em Itália, foram calculados os custos anuais advindos da utilização de recursos de saúde por motivo de ITU, cerca de 900€, e o custo médio por episódio de cistite numa subpopulação de pacientes com IURs, numa amostra que incluiu 309 mulheres com idade média de 44 anos. O custo médio resultante de um episódio de ITU foi de cerca de 229€ em mulheres sem história de IURs. Este valor foi encontrado depois de terem sido somados os custos de diagnóstico (exames laboratoriais e exames de imagem), consultas médicas e tratamento, de 50€, 83€ e 96€ respectivamente. Nas mulheres com IURs, este custo foi significativamente menor, verificando-se uma diferença na ordem dos 100€ (96).

Na Acta Urológica publicada pela *Associação Portuguesa em Urologia* em Setembro de 2010 acerca da Infecção urinária recidivante em Portugal, foi dado a conhecer o valor

estimado do custo médio de diagnóstico e tratamento de um episódio de ITU, em mulheres adultas com infecção urinária recidivante. O valor foi obtido somando a estimativa do custo médio de diagnóstico, tendo em conta a probabilidade de ser realizado antibiograma (68,4%) para além da consulta médica, análise simples à urina e urocultura, à estimativa do custo da terapêutica, que considerou os medicamentos recomendados ao preço da menor embalagem disponível no mercado. O resultado foi extremamente elevado, cerca de 162€, com um custo de diagnóstico superior ao custo terapêutico, 136€ e 26,2€ respectivamente. Este valor é superior em 25€ ao valor previsto para um episódio de ITU em mulheres adultas sem infecção urinária recidivante. Segundo os autores do estudo, a implementação de estratégias profiláticas poderá reduzir de forma significativa os custos encontrados (1).

V. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A ITU é uma causa frequente de consulta nos cuidados de saúde primários. Embora raramente esteja associada a doenças de base e/ou anomalias estruturais ou funcionais do tracto urinário, pela sua elevada frequência, é também uma causa importante de morbidade na população feminina, afectando sobretudo mulheres jovens sexualmente activas ou no período pós-menopausa. Os estudos afirmam que 25% das mulheres que já tiveram um episódio de cistite aguda não complicada venha a ter, pelo menos, uma recorrência ao longo da sua vida.

A *Echerichia coli* é o agente etiológico isolado com maior frequência nestas infecções, sendo responsável por 70-95% do total dos casos, o que parece estar relacionado com o facto deste microrganismo possuir vários factores de virulência que lhe permitem aderir e invadir o epitélio do tracto urinário e evadir o sistema imunitário do hospedeiro. Além disso, o facto de existir como estirpe comensal no tracto gastro-intestinal confere-lhe vantagens relativamente a outros microrganismos. Por isso, a virulência do microrganismo, aliada à disseminação da resistência aos antibióticos, são dois pressupostos que propiciam episódios sucessivos de infecção urinária.

A identificação de factores de risco, nomeadamente anomalias estruturais/funcionais do tracto génito-urinário ou outras condições subjacentes que definem subpopulações predisponentes à ITU, constitui uma etapa fundamental na abordagem das infecções urinárias de repetição, cujo diagnóstico deve incluir pelo menos uma urocultura.

As decisões no tratamento empírico da cistite aguda não complicada devem ser guiadas pelo conhecimento não só da etiologia local, mas também do perfil de susceptibilidade dos uropatógenos mais frequentes aos antibióticos. Implicam a escolha de um antibiótico cuja taxa de resistência bacteriana associada seja < 20%, que seja de fácil e conveniente

administração, sendo dada preferência aos esquemas curtos, e que garanta a manutenção de níveis efectivos durante, pelo menos, três dias. Em Portugal, a elevada susceptibilidade local da *E. coli* à fosfomicina e à nitrofurantoína faz destes antibióticos opções de primeira linha no tratamento empírico destas infecções, face às resistências encontradas para antibióticos como a associação trimetoprim/sulfametoxazol e quinolonas.

Ainda que a antibioterapia seja fundamental no tratamento da cistite aguda não complicada, enquanto estratégia profilática não é obrigatória. São possíveis várias abordagens, sendo que a profilaxia contínua apresenta uma eficácia de 95%, embora a profilaxia pós-coito seja preferível nos casos em que os episódios sucessivos de cistite estejam relacionados com a actividade sexual. A terapêutica auto-instituída está reservada para mulheres diferenciadas, com história de recorrências bem documentada, capazes de reconhecer a sintomatologia e de cumprir criteriosamente as instruções médicas.

Contudo, tem-se assistido a um aumento gradual da resistência dos uropatógenos aos antibióticos normalmente utilizados no tratamento destas infecções, pelo que urge a necessidade de outras medidas de prevenção, que não interfiram com a resistência bacteriana e que sejam igualmente eficazes e seguras.

A imunoterapia é actualmente considerada a alternativa mais eficaz. Até à data, o Uro-Vaxom é o único imunoestimulante oral cuja eficácia e segurança foram suficientemente bem documentadas. A eficácia do Solco Urovac tem vindo a ser demonstrada nalguns estudos de fase II, mas ensaios de fase III são agora necessários. Para as vacinas Urvakol e Urostim, ensaios clínicos bem definidos são precisos, dado que a sua eficácia na prevenção das IURs ainda não foi demonstrada. Acerca do Uromune, embora os resultados obtidos sejam a favor do uso desta vacina como estratégia eficaz na redução da frequência, duração, severidade e custos das IURs, a realização de ensaios clínicos controlados e aleatorizados, em condições de dupla ocultação, é obrigatória para que o impacto clínico desta vacina seja estabelecido com

maior grau de acurácia. Por fim, o conhecimento mais sólido e detalhado dos mecanismos celulares e inflamatórios envolvidos na resposta imunitária do hospedeiro nas ITUs, especialmente no que diz respeito aos mecanismos imuno-moduladores da *E. coli* uropatogénica, ou acerca da imunidade inata que ocorre no tecido linfóide associado às mucosas, permitirá a optimização de estratégias de imunização contra as ITUs.

A respeito das outras alternativas em voga, a evidência científica disponível demonstrou que o consumo de produtos à base de arando poderá ser benéfico na profilaxia das ITUs, em mulheres jovens com IURs sem factores de risco ou patologias associadas. Contudo, a sua recomendação está limitada não só pela existência de resultados contraditórios, mas também pela qualidade dos estudos apresentados, pois na sua maioria apresentam amostras reduzidas e elevadas taxas de desistência, limitações na aleatorização e condições de ocultação, e grande heterogeneidade no que diz respeito às dosagens, posologias e formulações preconizadas. Mesmo assim, pelo benefício potencial que apresenta, a recomendação do arando enquanto estratégia profilática poderá ser prudente, particularmente em mulheres adultas saudáveis que queiram evitar ou que não respondam à antibioterapia profilática. A realização de novos estudos, de melhor qualidade metodológica, que comparem as diferentes dosagens, posologias e formulações disponíveis, e avaliem a sua eficácia, segurança e tolerabilidade, torna-se premente, numa era em que a emergente resistência aos antibióticos acentua a necessidade de terapêuticas profiláticas alternativas.

Embora a eficácia do uso de probióticos na prevenção de ITUs não seja ainda consensual e a evidência disponível suficientemente forte e robusta para suportar a sua recomendação, vários estudos sugerem que a sua utilização possa trazer benefícios, sendo efectivamente considerada por muitos autores uma alternativa promissora à antibioterapia profilática. São necessários estudos mais aprofundados, que testem a eficácia de estirpes específicas de lactobacilos e avaliem a sua segurança e tolerabilidade.

A utilização de estrogénios por via vaginal tem sido proposta em mulheres pós-menopáusicas, na evidência de que o estriol e o estradiol restauram as características da flora vaginal, permitindo a sua recolonização por lactobacilos, e que, por isso, previnem as IURs. Contudo, não há evidência de que o uso de estrogénios orais reduza a frequência de episódios de ITU.

Relativamente à acupuntura, poder-se-á apontar um efeito significativo na prevenção das recorrências das ITUs, com base em evidências de qualidade razoável.

As IURs têm grandes repercussões em termos de morbilidade e custos em saúde, constituindo um grave problema de saúde pública. A prevenção destas infecções poderá diminuir significativamente o custo médio por episódio de cistite.

Finalmente, o estudo das cistites é de extrema importância, particularmente a nível nacional, para que sejam conhecidas as causas que predis põem ou geram estas infecções, os microrganismos mais frequentemente implicados e o seu perfil local de susceptibilidade aos antibióticos. Pretende-se, desta forma, evitar o uso de recomendações generalizadas baseadas em dados provenientes de estudos internacionais, sob pena de não reflectirem a realidade portuguesa, e conseqüentemente contribuírem para a selecção de estirpes resistentes e a sua disseminação na comunidade, em resultado da escolha e uso inadvertido de determinados antibióticos.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rabiais S, Aragão F, Félix J, Moreira P, Rolo F. Infecção urinária recidivante: ocorrência, factores de risco e custos de diagnóstico e tratamento. *Acta Urol.* 2010;3:19–25.
2. Hickling DR, Nitti VW. Management of recurrent urinary tract infections in healthy adult women. *Rev Urol.* 2013;15(2):41–8.
3. Naber KG, Cho Y-H, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33(2):111–9.
4. Nosseir SB, Lind LR, Winkler HA. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: a review. *J Womens Health 2002.* 2012;21(3):347–54.
5. Pereira S. *Urologia na Medicina Familiar - Prevenção das Infecções Urinárias Recorrentes.* Associação Portuguesa de Urologia. 2012.
6. Lorenzo-Gómez MF, Padilla-Fernández B, García-Criado FJ, Mirón-Canelo JA, Gil-Vicente A, Nieto-Huertos A, et al. Evaluation of a therapeutic vaccine for the prevention of recurrent urinary tract infections versus prophylactic treatment with antibiotics. *Int Urogynecology J.* 2013;24(1):127–34.
7. Epp A, Larochelle A, Lovatsis D, Walter J, Easton W, Farrell S, et al. SOGC clinical practice guidelines. Recurrent Urinary Tract Infection. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;32(11):1082–90.
8. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002;113 Suppl 1A:5S–13S.
9. Gilbert J. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections - The Place of Immuno-prophylaxis. *Eur Urol Rev.* 2011;6(2):114–9.
10. OM Pharma, S.A.
<http://www.sosbexiga.com/index.aspx?Area=infeccoes&ID=qVUG3MDNhZjAAC6jtwL8kg==> [acedido em 04/01/2014]
11. Beerepoot MAJ, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol.* 2013;190(6):1981–9.

12. Garau J. Bacterial Resistance and Safety Issues in Urinary Tract Infection Management and Prevention. *Eur Urol Rev.* 2012;7(1):74–80.
13. Naber K. The European Association of Urology Guidelines Offer More than Antibioprophylaxis to Manage Recurrent Urinary Tract Infections. *Eur Urol Rev.* 2012;7(1):74–84.
14. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Naber K, Pickard R, Tenke P, et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology. 2013.
15. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17(4):259–68.
16. Moreira P. Infecções Urinárias de Repetição do Adulto. *Acta Urol.* 2006;23(2):85–92.
17. Kodner CM, Thomas Gupton EK. Recurrent urinary tract infections in women: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2010;82(6):638–43.
18. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health.* 1990;80(3):331–3.
19. Foxman B, Barlow R, D’Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol.* 2000;10(8):509–15.
20. Ikäheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, Kärkkäinen 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1996;22(1):91–9.
21. Lichtenberger P, Hooton TM. Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38 Suppl:36–41.
22. Silva A, Machado P, Rodrigues V, Duarte A. Bactérias uropatogénicas identificadas de cistites não complicadas de mulheres na comunidade. *Acta Urol.* 2008;25(3):9–14.
23. Narciso A, Fonseca F, Cerqueira S, Duarte A. Susceptibilidade aos antibióticos de bactérias responsáveis por cistites não complicadas: estudo comparativo dos isolados de 2008 e 2010. *Acta Urol.* 2011;28(1):16–21.
24. Gupta K, Stamm WE. Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women. *World J Urol.* 1999;17(6):415–20.
25. Narciso A, Eusébio A, Fonseca F, Duarte A. Infecções urinárias na comunidade: estudo multicêntrico. *Rev Port Doenças Infecc.* 2012;8(1):7–12.

26. Naber 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;54(5):1164–75.
27. Narciso A, Lito L, Cristino JM, Duarte A. Escherichia coli Uropatogénica: Resistência os Antibióticos Versus Factores de Virulência. *Acta Urol*. 2010;27(2):11–20.
28. Oliveira P, Gonçalves A. Tratamento e Profilaxia da Cistite Recorrente na Mulher Não Grávida. *Acta Urol*. 2013;30(2):30–8.
29. Rolo F, Parada B, Moreira P. Guia de Prática Clínica: Cistite não complicada na mulher. *Assoc Port Urol*. 2008;
30. Silverman JA, Schreiber HL 4th, Hooton TM, Hultgren SJ. From physiology to pharmacy: developments in the pathogenesis and treatment of recurrent urinary tract infections. *Curr Urol Rep*. 2013;14(5):448–56.
31. Nielubowicz GR, Mobley HLT. Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2010;7(8):430–41.
32. Stapleton AE. Urinary tract infection in women: new pathogenic considerations. *Curr Infect Dis Rep*. 2006;8(6):465–72.
33. Hunstad DA, Justice SS. Intracellular lifestyles and immune evasion strategies of uropathogenic Escherichia coli. *Annu Rev Microbiol*. 2010;64:203–21.
34. Schwan WR. Regulation of fim genes in uropathogenic Escherichia coli. *World J Clin Infect Dis*. 2011;1(1):17–25.
35. Franco AVM. Recurrent urinary tract infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005;19(6):861–73.
36. Wullt B. Alternative Strategies in the European Association of Urology Guidelines for the Prophylaxis of Uncomplicated Cystitis - A Rationable. *Eur Urol Rev*. 2012;7(1):74–84.
37. Hawn TR, Scholes D, Li SS, Wang H, Yang Y, Roberts PL, et al. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to urinary tract infections in adult women. *PloS One*. 2009;4(6):e5990.
38. Hooton TM. The vaginal flora and UTIs In Mobley HLT & Warren JW (eds.) *UTIs: Molecular Pathogenesis and Clinical Management*. 1996;67–94 *apud* Franco AVM.

- Recurrent urinary tract infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005;19(6):861–73.
39. Raz R. Urinary tract infection in postmenopausal women. *Korean J Urol.* 2011;52(12):801–8.
 40. Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can.* 2011;5(5):316–22.
 41. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS Annu Rep 2008 Going Surveill Pneumoniae Aureus E Coli E Faecium E Feacalis K Pneumoniae P Aeruginosa.
 42. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2011;52(5):e103–120.
 43. Shepherd AK, Pottinger PS. Management of urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance. *Med Clin North Am.* 2013;97(4):737–757, xii.
 44. Albert X, Huertas I, Pereiró II, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD001209.
 45. Nicolle LE. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *Urol Clin North Am.* 2008;35(1):1–12, v.
 46. Nicolle LE, Harding GK, Thomson M, Kennedy J, Urias B, Ronald AR. Efficacy of five years of continuous, low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for urinary tract infection. *J Infect Dis.* 1988;157(6):1239–42.
 47. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. Efficacy and safety profile of long-term nitrofurantoin in urinary infections: 18 years' experience. *J Antimicrob Chemother.* 1998;42(3):363–71.
 48. Cetti RJ, Venn S, Woodhouse CRJ. The risks of long-term nitrofurantoin prophylaxis in patients with recurrent urinary tract infection: a recent medico-legal case. *BJU Int.* 2009;103(5):567–9.

49. Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung*. 2005;55(7):420–7.
50. Guibert J, Humbert G, Meyrier A, Jardin A, Vallancien G, Piccoli S, et al. [Antibioprevention of recurrent cystitis. A randomized double-blind comparative trial of 2 dosages of pefloxacin]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 1995;24(4):213–6.
51. Stapleton A, Latham RH, Johnson C, Stamm WE. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 1990;264(6):703–6.
52. Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E, Zarakovitis IE, Weingaertner K, Naber KG. Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol*. 1997;157(3):935–9.
53. Wong ES, McKevitt M, Running K, Counts GW, Turck M, Stamm WE. Management of recurrent urinary tract infections with patient-administered single-dose therapy. *Ann Intern Med*. 1985;102(3):302–7.
54. Schaeffer AJ, Stuppy BA. Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol*. 1999;161(1):207–11.
55. Zhong YH, Fang Y, Zhou JZ, Tang Y, Gong SM, Ding XQ. Effectiveness and safety of patient initiated single-dose versus continuous low-dose antibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections in postmenopausal women: a randomized controlled study. *J Int Med Res*. 2011;39(6):2335–43.
56. Ha U-S, Cho Y-H. Immunostimulation with *Escherichia coli* extract: prevention of recurrent urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31 Suppl 1:S63–67.
57. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GSS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active *E. coli* fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;19(6):451–6.
58. Sedelmeier EA, Bessler WG. Biological activity of bacterial cell-wall components: immunogenicity of the bacterial extract OM-89. *Immunopharmacology*. *Fevereiro de* 1995;29(1):29–36 *apud* James Gilbert. *Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections - The Place of Immuno-prophylaxis*. *Eur Urol Rev*. 2011;6(2):114–9.

59. Huber M, Baier W, Serr A, Bessler WG. Immunogenicity of an E. coli extract after oral or intraperitoneal administration: induction of antibodies against pathogenic bacterial strains. *Int J Immunopharmacol.* 2000;22(1):57–68 *apud* Gilbert J. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections - The Place of Immuno-prophylaxis. *Eur Urol Rev.* 2011;6(2):114–9.
60. Czerwionka-Szaflarska M, Pawłowska M. Influence of Uro-Vaxom on sIgA level in urine in children with recurrent urinary tract infections. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 1996;44(2-3):195–7.
61. Frey C, Obolensky W, Wyss H. Treatment of recurrent urinary tract infections: efficacy of an orally administered biological response modifier. *Urol Int.* 1986;41(6):444–6.
62. Tammen H. Immunobiotherapy with Uro-Vaxom in recurrent urinary tract infection. The German Urinary Tract Infection Study Group. *Br J Urol.* 1990;65(1):6–9.
63. Schulman CC, Corbusier A, Michiels H, Taenzer HJ. Oral immunotherapy of recurrent urinary tract infections: a double-blind placebo-controlled multicenter study. *J Urol.* 1993;150(3):917–21.
64. Magasi P, Pánovics J, Illés A, Nagy M. Uro-Vaxom and the management of recurrent urinary tract infection in adults: a randomized multicenter double-blind trial. *Eur Urol.* 1994;26(2):137–40.
65. Bauer HW, Alloussi S, Egger G, Blümlein H-M, Cozma G, Schulman CC, 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):542–548; discussion 548.
66. Brumbaugh AR, Mobley HLT. Preventing urinary tract infection: progress toward an effective Escherichia coli vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2012;11(6):663–76.
67. Uehling DT, Hopkins WJ, Balish E, Xing Y, Heisey DM. Vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection: phase II clinical trial. *J Urol.* 1997;157(6):2049–52.
68. Hopkins WJ, Elkahwaji J, Beierle LM, Levenson GE, Uehling DT. Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: results of a phase 2 clinical trial. *J Urol.* 2007;177(4):1349–1353; quiz 1591.

69. Uehling DT, Hopkins WJ, Elkahwaji JE, Schmidt DM, Levenson GE. Phase 2 clinical trial of a vaginal mucosal vaccine for urinary tract infections. *J Urol*. 2003;170(3):867–9.
70. Raz R, Chazan B, Dan M. Cranberry juice and urinary tract infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004;38(10):1413–9.
71. Pina A, Figueiredo AR, Campos A, Ferreira CP, Lopes I, Alves NF, et al. Arando na profilaxia das Infecções Urinárias Recorrentes: revisão baseada na evidência. *Rev Port Clínica Geral*. 2011;27:452–7.
72. Sobota AE. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Urol*. 1984;131(5):1013–6.
73. Gupta K, Chou MY, Howell A, Wobbe C, Grady R, Stapleton AE. Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. *J Urol*. 2007;177(6):2357–60.
74. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus GG* drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ*. 2001;322(7302):1571.
75. 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.
76. McMurdo MET, Argo I, Phillips G, Daly F, Davey P. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(2):389–95.
77. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, DeBusscher J, Foxman B. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011;52(1):23–30.
78. Beerepoot MAJ, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CAJM, de Reijke TM, et al. Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. *Arch Intern Med*. 2011;171(14):1270–8.

79. Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, Cox ME, Yarova-Yarovaya Y, Chen S, et al. Recurrent urinary tract infection and urinary *Escherichia coli* in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(2):143–50.
80. Bandolier. Cranberry to prevent UTI. 2006;147–54.
81. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD001321.
82. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD001321.
83. Guay DRP. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs.* 2009;69(7):775–807.
84. Falagas ME, Betsi GI, Tokas T, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Drugs.* 2006;66(9):1253–61.
85. Baerheim A, Larsen E, Digranes A. Vaginal application of lactobacilli in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in women. *Scand J Prim Health Care.* 1994;12(4):239–43.
86. Kontiokari T, Laitinen J, Järvi L, Pokka T, Sundqvist K, Uhari M. Dietary factors protecting women from urinary tract infection. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(3):600–4.
87. Uehara S, Monden K, Nomoto K, Seno Y, Kariyama R, Kumon H. A pilot study evaluating the safety and effectiveness of *Lactobacillus vaginal* suppositories in patients with recurrent urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;28 Suppl 1:S30–34.
88. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA, et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2011;52(10):1212–7.
89. Beerepoot MAJ, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CAJM, de Reijke TM, et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2012;172(9):704–12.
90. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med.* 1993;329(11):753–6.

91. Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E, de Koning Gans H. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2001;12(1):15–20.
92. Raz R. Hormone replacement therapy or prophylaxis in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *J Infect Dis.* 2001;183 Suppl 1:S74–76.
93. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD005131.
94. Aune A, Alraek T, LiHua H, Baerheim A. Acupuncture in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in adult women. *Scand J Prim Health Care.* 1998;16(1):37–9.
95. Alraek T, Soedal LIF, Fagerheim SU, Digranes A, Baerheim A. Acupuncture treatment in the prevention of uncomplicated recurrent lower urinary tract infections in adult women. *Am J Public Health.* 2002;92(10):1609–11.
96. Ciani O, Grassi D, Tarricone R. An economic perspective on urinary tract infection: the «costs of resignation». *Clin Drug Investig.* 2013;33(4):255–61.