



# Pacientes com cistites atendidas no Hospital Edmundo Vasconcelos: epidemiologia e perfil de resistência bacteriana

Raphael Taha (1), Renato Amaral (1), Rodrigo de Azevedo (1), Fernando Luz Dourado (1)

(1) Serviço de urologia do Hospital Edmundo Vasconcelos;

## » Resumo

**OBJETIVO:** Avaliar o perfil epidemiológico e de resistência bacteriana de pacientes com cistite não complicada acompanhadas pelo serviço de Urologia no Hospital Edmundo Vasconcelos - São Paulo.

**MÉTODOS:** Estudo retrospectivo, observacional e descritivo, realizado de setembro a dezembro de 2019. Os dados foram obtidos através de formulários, durante a anamnese e através de análise de prontuários e dos resultados de exames complementares, de pacientes que preenchem os critérios de inclusão do estudo. Os resultados foram analisados de forma anônima e apresentados de forma agregada.

**RESULTADOS:** Em relação aos resultados da urocultura inicial, a bactéria *Escherichia coli* foi observada em 44 pacientes (69,84%); a seguir, *Klebsiella pneumoniae* em 5 (7,94%); *S. saprophyticus* em 2 (3,17%); *P. mirabilis* em 2 (3,17%); e *P. penneri* em 1 (1,59%). Destas, evidenciou-se *E. coli* multissensível em 31 exames (57,41%); *E. coli* resistente a quinolonas em 8 (14,81%); *E. coli* resistente a nitrofurantoína em 3 (5,55%); *E. coli* resistente a fosfomicina em 2 (3,70%); *Klebsiella pneumoniae* multissensível em 5 (9,25%); *S. saprophyticus* multissensível em 2 (3,70%). Em relação ao tratamento empírico realizado, 44% dos pacientes foram tratados com fluoroquinolonas. Em relação às drogas de primeira linha, obtivemos 22% e 25% de tratamento empírico com fosfomicina e nitrofurantoína, respectivamente.

**CONCLUSÃO:** Esses achados assemelham-se ao que a literatura evidencia. *E. coli* multissensível foi o agente etiológico mais comum, porém *E. coli* resistente a quinolonas representou proporção significativa (cerca de 18%), com baixas taxas de resistência a nitrofurantoína e fosfomicina. Tais achados reforçam a necessidade de seguir protocolos de antibioticoterapia em cistites não complicadas, visando a diminuição das consequências negativas da antibioticoterapia inadequada.

### Palavras chaves:

Cistite não complicada; uropatógenos; perfil de resistência; epidemiologia

## INTRODUÇÃO

Infecções do trato urinário (ITU) são importantes problemas de saúde pública e estão entre as infecções bacterianas mais comuns, afetando 150 milhões de pessoas por ano em todo o mundo (1). Não é um diagnóstico definido laboratorialmente, devendo ser baseado em sintomas clínicos sempre que possível, e confirmado por microscopia urinária positiva e cultura (2). Infecção urinária recorrente também é uma condição altamente prevalente e onerosa, que afeta mulheres de todas as faixas etárias, raças e etnias, independente do status socioeconômico ou nível educacional (3), sendo também queixa comum na consulta com urologista e/ou médico da família.

Mulheres adultas são 30 vezes mais suscetíveis do que homens para desenvolver ITU; quase metade de todas as mulheres apresentarão pelo menos um episódio de cistite durante a vida, e aproximadamente uma em cada três mulheres tem pelo menos um episódio de cistite até os 24 anos de idade (4); além disso, estima-se que entre 20-40% das mulheres com histórico prévio de cistite provavelmente apresentarão um novo episódio, das quais 25-50% apresentarão episódios recorrentes/múltiplos (5, 6) – definidos como mais de 2 episódios nos últimos 6 meses ou mais de 3 episódios nos últimos 12 meses, documentados pela cultura de urina (7, 8) e com resolução dos sintomas entre os episódios.

As ITU são clinicamente caracterizadas como complicadas ou não-complicadas. Estas últimas, foco deste trabalho, afetam indivíduos saudáveis e sem anormalidades neurológicas ou estruturais do trato urinário (9, 10), isto é neste caso, são limitadas a mulheres não-gestantes e sem anormalidades funcionais/anatômicas do trato urinário e sem comorbidades. Já as ITU consideradas complicadas são aquelas associadas a fatores que comprometem o trato urinário ou as defesas do organismo: obstrução urinária, retenção urinária devido a distúrbios neurológicos, insuficiência renal, imunossupressão, gestação, transplante renal, presença de corpos estranhos como cálculos, cateteres ou outros dispositivos de drenagem das vias urinárias (11, 12). Tais fatores colocam os pacientes em maior risco de desenvolver ITU e com maior complexidade do tratamento.

Dada a incidência elevada de ITU na prática

médica diária e a frequência de casos recorrentes, vários aspectos tornam-se importantes: o frequente uso inapropriado de antibióticos, incluindo aí prescrição inadequada de antibioticoterapia para tratamento de bacteriúria assintomática, definida pelo crescimento urinário de bactérias em indivíduos assintomáticos, situação comum e que corresponde a uma colonização comensal (13), exposição dos pacientes a efeitos colaterais de tais medicações; crescente resistência antibiótica dos uropatógenos (os tratamentos antibióticos podem resultar em alteração a longo prazo da microbiota normal da vagina e trato gastrointestinal e no desenvolvimento de micro-organismos multirresistentes [16]); custos financeiros para o paciente e/ou sistema de saúde (resultantes, por exemplo, da realização de consultas/avaliações médicas adicionais, exames laboratoriais e de imagem); ansiedade gerada nos pacientes/familiares, por afetar substancialmente a qualidade de vida dos indivíduos afetados (16), em especial nos casos com sintomatologia mais importante e recorrente.

O presente estudo tem como objetivo avaliar o perfil de resistência bacteriana e o perfil epidemiológico de pacientes com diagnóstico de cistite avaliadas pelo serviço de Urologia do Hospital Edmundo Vasconcelos. Contribuindo assim, a um maior conhecimento das cepas locais e dos pacientes atendidos. Sendo fundamental na condução destes casos devido o aumento alarmante da resistência bacteriana aos antibióticos, favorecendo uma antibioticoterapia empírica direcionada.

## MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi conduzido no Serviço de Urologia do Hospital Edmundo Vasconcelos, durante 4 meses (de setembro a dezembro de 2019), retrospectivo, longitudinal, de caráter observacional/não-intervencionista e descritivo, com pacientes do sexo feminino que encontravam-se em acompanhamento ambulatorial neste serviço (independentemente de onde se instituíram tratamentos prévios - p. ex.: serviços de pronto-socorro, ambulatórios e/ou consultórios deste e/ou de outros hospitais) e com diagnóstico de cistite não complicada, recorrente ou não, definida como história focada de sintomas do trato urinário inferior (disúria, frequência e urgência) e ausência de corrimento vaginal ou irritação (17, 18), também foram excluídos os casos de bacteriúria assintomática.

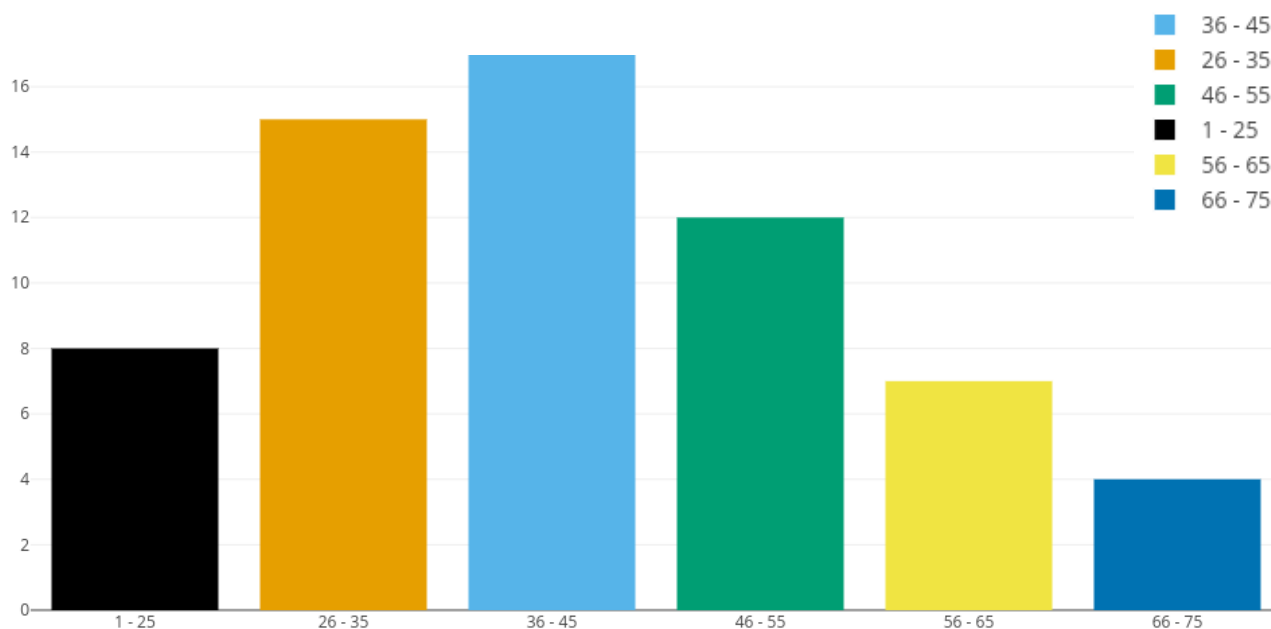
Elaborou-se formulário, sem qualquer forma de identificação nominal dos pacientes, em que constavam somente as seguintes informações: idade atual das pacientes; presença ou não de menopausa durante o período do estudo; número confirmado de infecções do trato urinário (cistites) nos últimos 6 meses que antecederam o presente estudo; presença ou não de histórico familiar de infecções do trato urinário (neste trabalho, considerado como cistites recorrentes ou não e que acometeram parentes de primeiro grau: mãe, filha e/ou irmã); presença ou não de histórico pessoal de infecção do trato urinário na infância; presença ou não de vida sexual ativa; resultados da urocultura, perfil de resistência bacteriana e opção de antibiótico utilizado no primeiro tratamento empírico.

Os formulários foram preenchidos com dados obtidos durante as consultas médicas com a equipe de Urologia (coletados durante a anamnese) e através de análise de prontuários e dos resultados de exames complementares. Tais dados foram obtidos com autorização

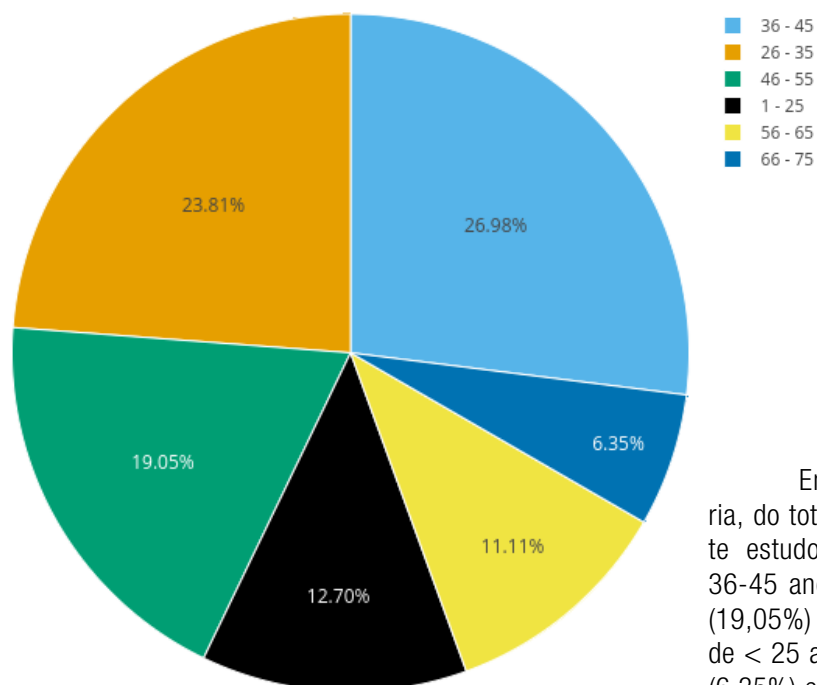
das pacientes, sem qualquer intervenção no tratamento e sem adicionar riscos e/ou prejuízos ao bem-estar das mesmas. Assim, a análise dos dados obtidos permitiu gerar resultados, que foram analisados de forma anônima e apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação dos pacientes.

Critérios de inclusão: pacientes do sexo feminino (com diagnóstico de cistite, recorrente ou não), que concordaram em participar da pesquisa e cujas informações obtidas possibilitaram preenchimento completo/adequado dos formulários. Critérios de exclusão: pacientes do sexo masculino; gestantes; pacientes com anormalidades anatômicas e/ou funcionais do trato urinário; aquelas com diagnóstico de infecções urinárias outras que não cistite (p. ex., pielonefrites, uretrites); imunodeprimidas, pacientes cujas informações obtidas (através da anamnese e análise dos respectivos prontuários) não preencheram completamente os formulários; e, por fim, aquelas que por quaisquer outros motivos/razões, se recusaram ou não puderam colaborar

### GRÁFICOS 1 - Distribuição do número total de pacientes (N = 63) e das percentagens de pacientes por faixas etárias.

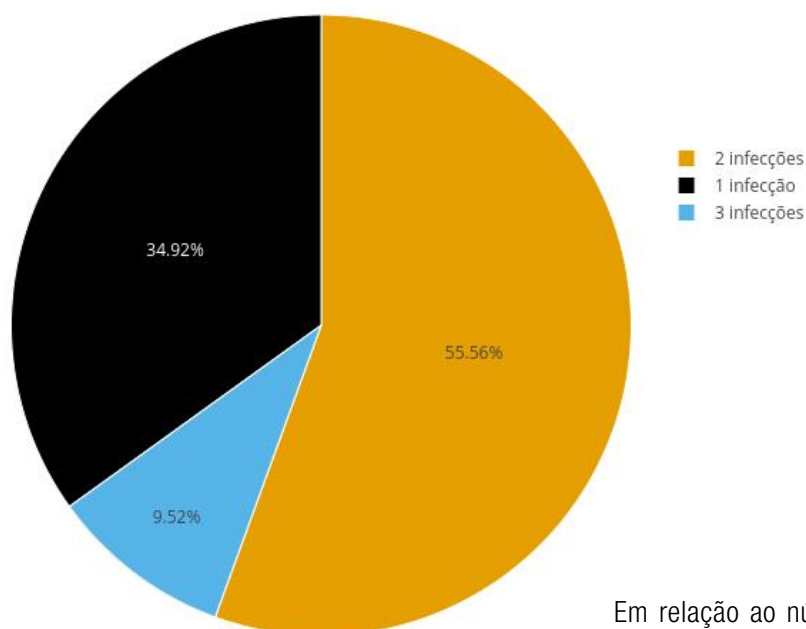


PACIENTES COM CISTITES ATENDIDAS NO HOSPITAL EDMUNDO VASCONCELOS:  
EPIDEMIOLOGIA E PERFIL DE RESISTÊNCIA BACTERIANA

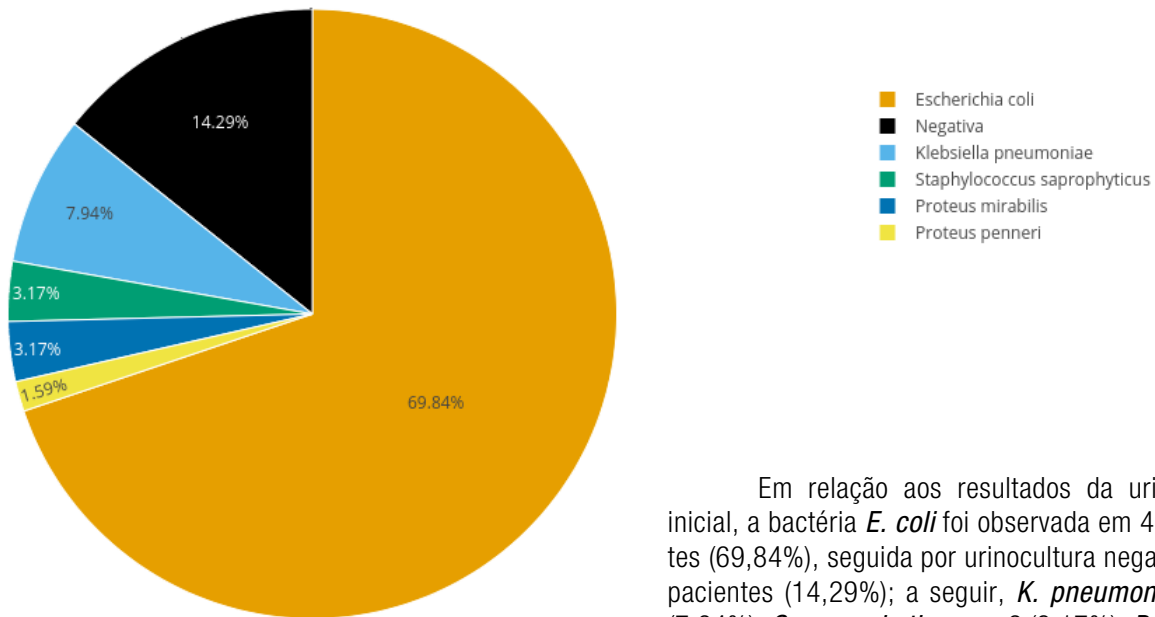
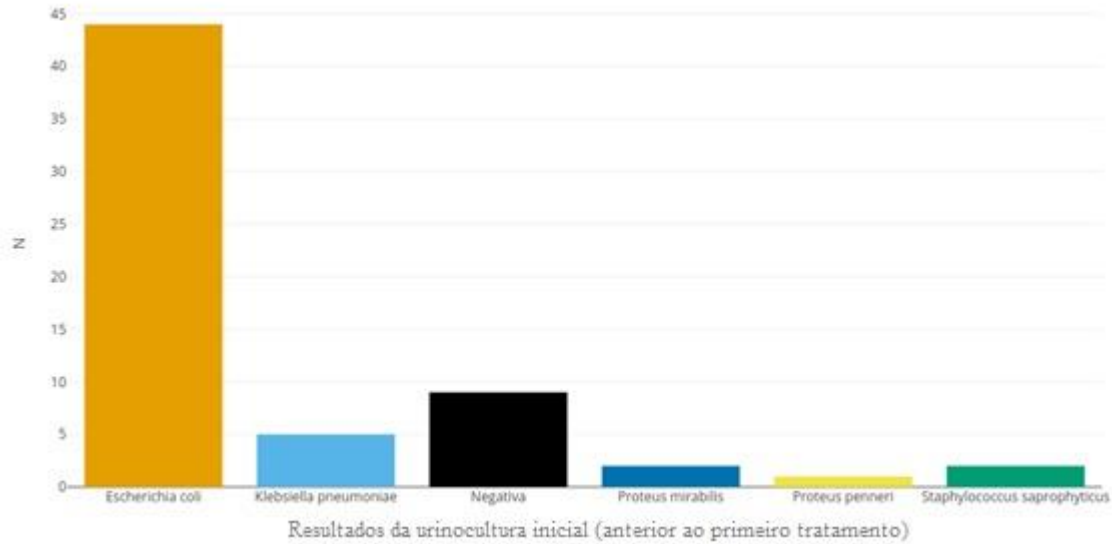


Em relação à distribuição por faixa etária, do total de 63 pacientes incluídas no presente estudo, 17 (26,98%) encontravam-se entre 36-45 anos; 15 (23,81%) entre 26-35 anos; 12 (19,05%) entre 46-55 anos; 8 (12,7%) com idade < 25 anos; 7 (11,11%) entre 56-65 anos; e 4 (6,35%) entre 66-75 anos.

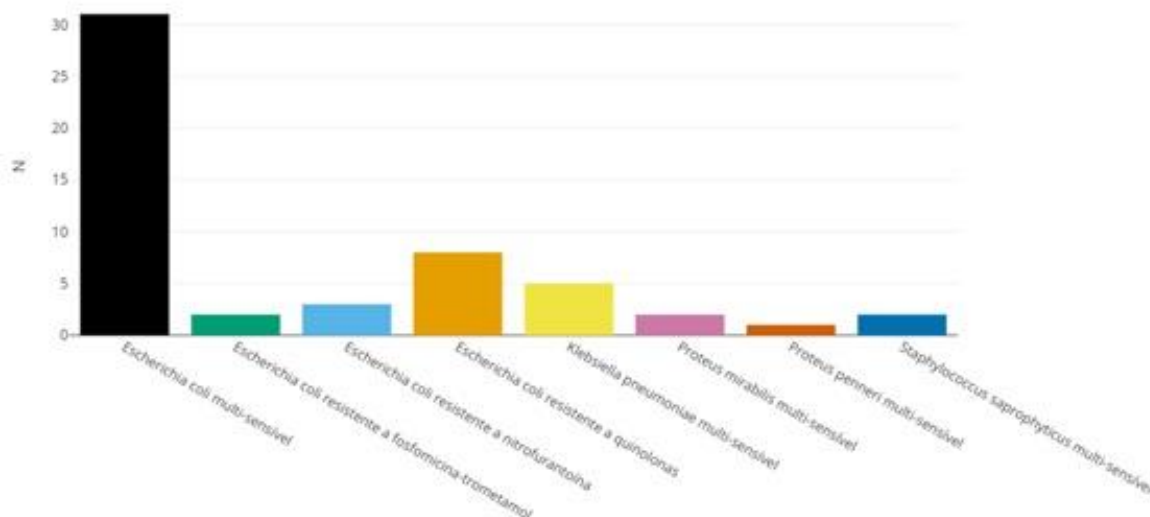
**GRÁFICO 2 - Distribuição do número total de pacientes (N = 63) e do número/porcentagem de infecções urinárias (cistites) nos últimos 6 meses.**



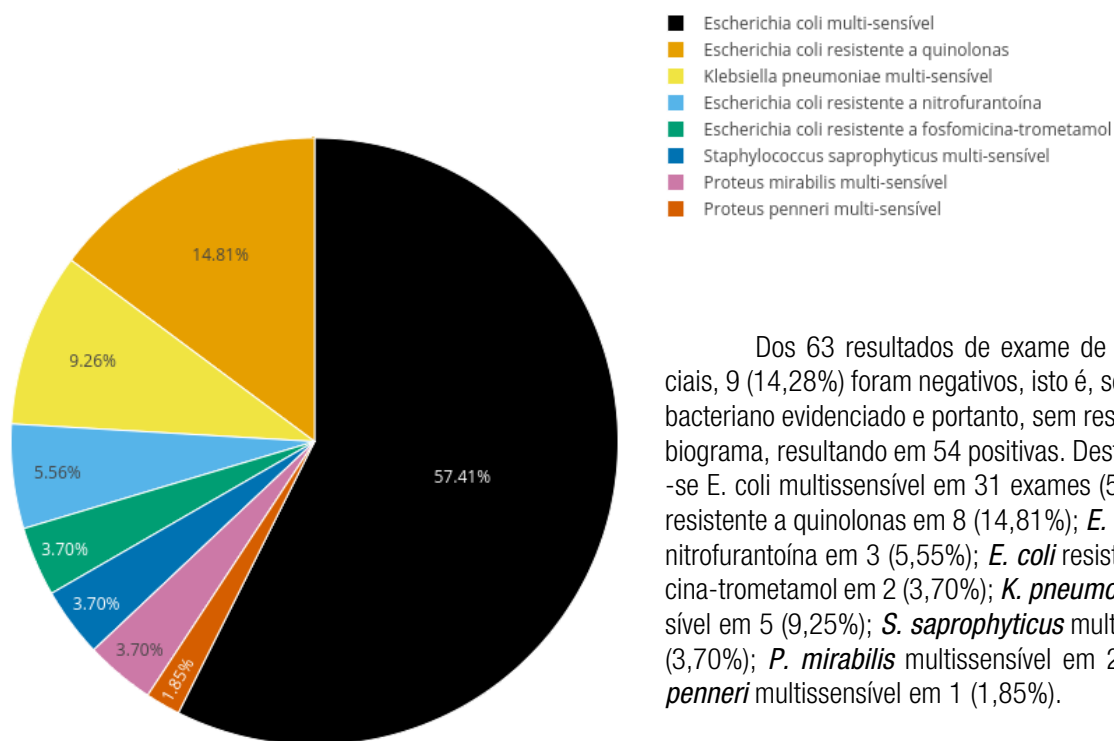
Em relação ao número confirmado de infecções urinárias (cistites) nos últimos 6 meses que antecederam o estudo, das 63 pacientes, 35 (55,56%) apresentaram 2 episódios infecciosos; 22 (34,92%) apresentaram um único episódio; e 6 (9,52%) apresentaram 3 infecções/cistites.

**GRÁFICO 3 -Distribuição do número total de pacientes (N= 63) e resultados (e percentagens) das uroculturas iniciais (anteriores ao primeiro tratamento com antibiótico).**

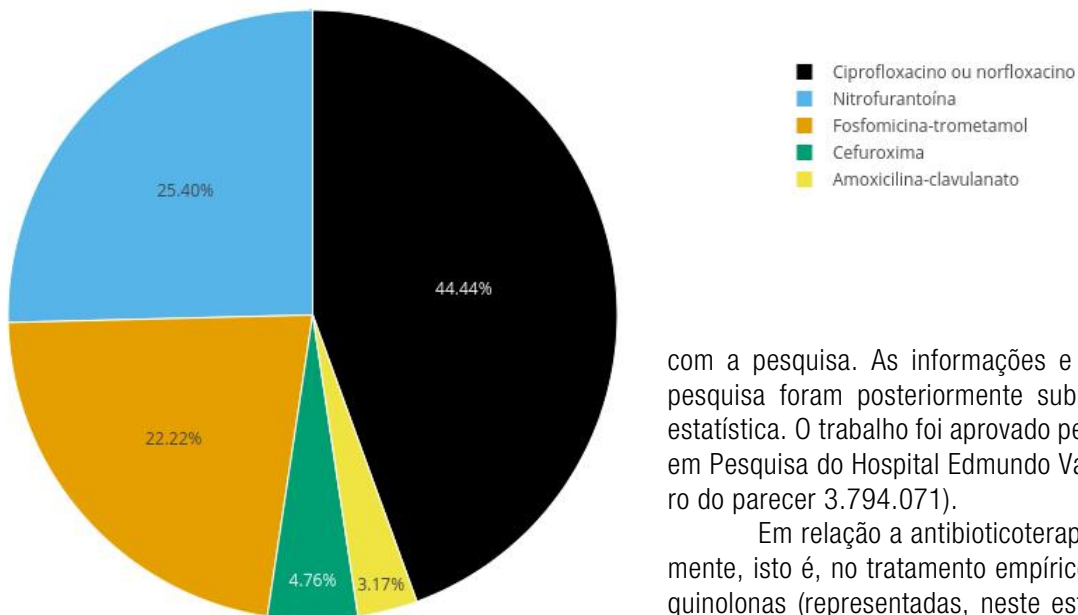
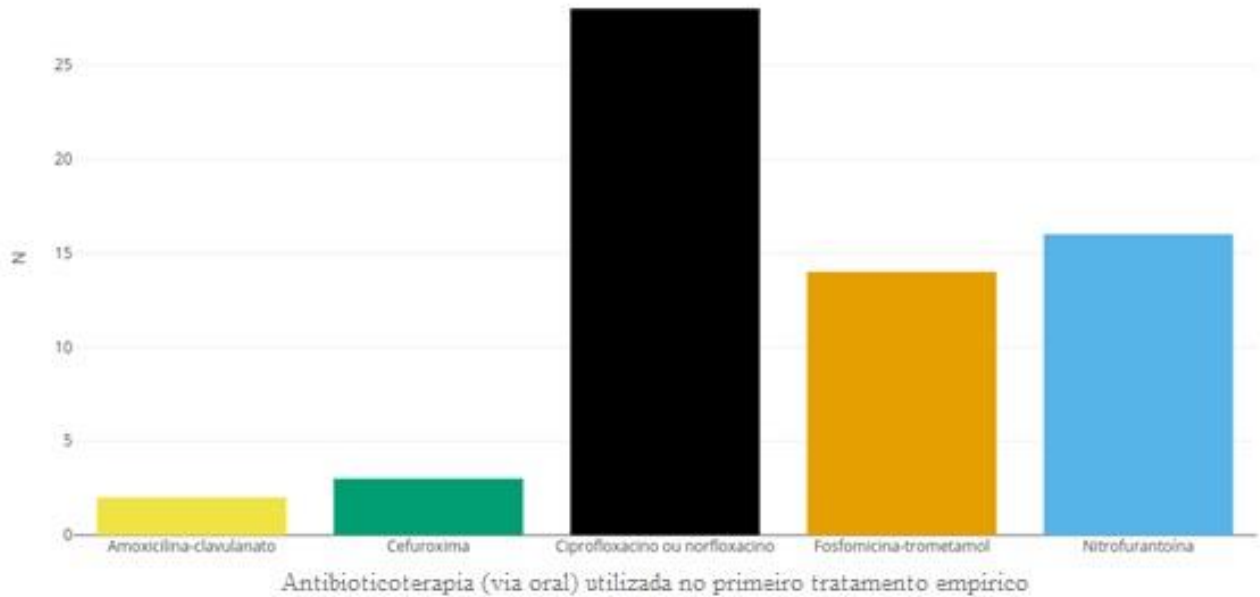
Em relação aos resultados da urinocultura inicial, a bactéria *E. coli* foi observada em 44 pacientes (69,84%), seguida por urinocultura negativa em 9 pacientes (14,29%); a seguir, *K. pneumoniae* em 5 (7,94%); *S. saprophyticus* em 3 (3,17%); *P. mirabilis* em 2 (3,17%); e *P. penneri* em 1 (1,59%).

**GRÁFICO 4 - Distribuição do número de uroculturas positivas (n = 54) e do perfil de resistência bacteriana anterior ao primeiro tratamento.**

Perfil de resistência bacteriana (urinocultura) anterior ao primeiro tratamento (excetuando-se os casos com urinocultura negativa, n = 9)



Dos 63 resultados de exame de uroculturas iniciais, 9 (14,28%) foram negativos, isto é, sem crescimento bacteriano evidenciado e portanto, sem resultados de antibiograma, resultando em 54 positivas. Destas, evidenciou-se *E. coli* multissensível em 31 exames (57,41%); *E. coli* resistente a quinolonas em 8 (14,81%); *E. coli* resistente a nitrofurantoina em 3 (5,55%); *E. coli* resistente a fosfomicina-trometamol em 2 (3,70%); *K. pneumoniae* multissensível em 5 (9,25%); *S. saprophyticus* multissensível em 2 (3,70%); *P. mirabilis* multissensível em 2 (3,70%); e *P. penneri* multissensível em 1 (1,85%).

**GRÁFICO 5 - Distribuição do número total de pacientes (N = 63) e número/percentagem da antibioticoterapia utilizada no primeiro tratamento empírico.**

com a pesquisa. As informações e dados obtidos na pesquisa foram posteriormente submetidos a análise estatística. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Edmundo Vasconcelos (número do parecer 3.794.071).

Em relação a antibioticoterapia utilizada inicialmente, isto é, no tratamento empírico, foram utilizadas quinolonas (representadas, neste estudo, por ciproflo-

xacino e norfloxacino) em 28 pacientes (44,44%), seguidas por nitrofurantoína em 16 pacientes (25,40%), fosfomicina-trometamol em 14 pacientes (22,22%), cefuroxima em 3 pacientes (4,76%) e amoxicilina-clavulanato em 2 pacientes (3,17%).

Do total de 63 pacientes tratadas, houve necessidade de 8 (12,69%) re-tratamentos após o tratamento inicial empírico, isto é, tendo ocorrido sucesso nos demais 55 tratamentos iniciais (correspondendo a 87,30% de sucesso terapêutico – melhora clínica e urocultura negativa após tratamento). Considerando-se apenas os 8 casos de re-tratamento, 3 (37,5%) ocorreram em pacientes com urocultura inicial negativa (2 pacientes tratadas com quinolonas e 1 com nitrofurantoína), 3 (37,5%) em pacientes cujo exame inicial evidenciou *E. coli* resistente a quinolonas (2 pacientes tratadas com quinolonas e 1 com fosfomicina) e 2 (25%) em pacientes cuja urocultura evidenciou *E. coli* multissensível (1 tratada com quinolona e 1 tratada com nitrofurantoína). Dos 8 casos de re-tratamento, em 5 (62,5%) o tratamento inicial foi realizado com antibiótico da classe das quinolonas, em 2 (25%) com nitrofurantoína e em 1 (12,5%) com fosfomicina.

## DISCUSSÃO

Frente a análise dos dados coletados, algumas correlações puderam ser sugeridas e alguns alertas, semelhantes aos enfrentados mundialmente, surgiram em relação ao perigo do surgimento dos patógenos multidrogas resistentes e da crescente resistência bacteriana aos principais antibióticos utilizados atualmente.

Inicialmente, as pacientes foram abordadas com objetivo de analisar os fatores epidemiológicos. Em relação à faixa etária, 47 pacientes (74,6%) apresentavam idades pré-menopausa, faixa esta mais relacionada aos casos de cistite não complicada (Gráfico-1). Não desprezível também foi a incidência observada na faixa etária pós menopausa, de cerca de 25,4%, período este com maior morbidade, em geral, relacionada aos quadros infecciosos e com suas especificações próprias, inclusive em relação ao manejo destas afecções (Gráfico-2). Além disso, há uma ampla variação no espectro de apresentação destes casos, desde sinais clássicos até sintomas atípicos (20).

Em relação ao número de infecções, delimitou-se um período de seis meses para a avaliação, sendo

que a maioria das pacientes apresentou duas infecções neste período (55%), caracterizando uma ITU recorrente. Apenas seis das sessenta e três avaliadas, apresentaram três episódios de cistite e vinte e dois pacientes apresentaram apenas uma, nestas últimas não sendo caracterizado ITU recorrente e sim esporádica. Sendo assim, obteve-se 65% das pacientes apresentando quadro de recorrência da infecção (Gráfico-3).

Outro fator de risco avaliado foi o histórico familiar de cistite não complicada, sendo que 65% das pacientes apresentavam esta condição. Uma predisposição genética à ITU recorrente é sugerida pela forte associação com a história de cistite em uma ou mais familiares femininas de primeiro grau (21) (Gráfico-4). Outro parâmetro avaliado foi o antecedente de ITU na infância, notadamente associado a quadros de cistite recorrente, porém neste estudo 69% das pacientes avaliadas não apresentavam esse fator de risco, o que pode corresponder a um viés devido ao número de pacientes incluídos no estudo (Gráfico-5).

Em relação a vida sexual ativa, observou-se que estava presente em 51 pacientes, representando cerca de 80% dos casos (Gráfico-6). Devido a esta associação, alguns autores orientam a realização de profilaxia antimicrobiana de baixa dose pós-coito (22) para ITU recorrente associada a atividade sexual (isto é, quando há clara relação temporal com o intercurso sexual) em mulheres pré menopausa. Outra orientação comum nos consultórios de urologia é o esvaziamento vesical pré e pós ato sexual como forma de evitar o quadro infeccioso, apesar de estudos terem falhado em identificar uma correlação consistente entre ITU recorrente e padrões de esvaziamento antes e após o intercurso. Mesmo assim, padrões de higiene e esvaziamento vesical são práticas recomendadas, apesar dos dados limitados (31).

Esse perfil observado neste estudo sugere uma série de relações associadas a quadros de cistite não complicada de repetição, sendo os que obtivemos maior associação o histórico familiar de ITU e a vida sexual ativa, apesar de não ser possível correlacionar apenas um fator de risco como determinante para o quadro de ITU recorrente.

O agente mais comum que causa ITU é a bactéria *Escherichia coli*, responsável por 80% das ITU comunitárias, seguida pelo *Staphylococcus saprophyticus* que acarreta 1-15%. Outros agentes comuns são *Proteus*, *Klebsiella* e *Escherichia faecalis* (24). Diag-



nóstico e tratamento são baseados na presença de sintomas clínicos e um exame de urina 1. É controversa a realização de exame de urocultura rotineiramente, entretanto, há lugar para o exame nos casos de paciente apresentando maior risco, ou com antecedente de ITU recorrente, resultados da cultura são, nestes casos, importantes para guiar o tratamento.

São fundamentais na escolha do antimicrobiano o microrganismo ser suscetível a este antibiótico e a concentração urinária suficiente para ser efetiva contra este patógeno (nível inibitório mínimo). O aumento no número de patógenos multirresistentes responsáveis pelas ITUs em pacientes ambulatoriais torna o tratamento mais difícil.

Entre as pacientes avaliadas no presente estudo, obtivemos o seguinte padrão de frequência bacteriana: 81% das infecções foram causadas pela *Escherichia coli*, excluindo-se as uroculturas negativas, 9.2% causadas pela *Klebsiella pneumoniae* e 3% pelo *Staphylococcus saprophyticus*, refletindo um possível perfil específico local. Outros germes menos prevalentes foram o *Proteus mirabilis* e o *Proteus Penneri*, 3.7% e 1.8% respectivamente (Gráfico-7). Dentre as uroculturas que evidenciaram *E. coli*, obtivemos 70.45% de *E. coli* multissensível, 18.18% resistente às quinolonas, 6.81% resistentes à nitrofurantoína e 4.54% de resistência à fosfomicina. O emergente aumento da resistência desta bactéria às fluoroquinolonas tem sido reportado amplamente e ela deve ter surgido devido ao uso excessivo destes antibióticos. A resistência da *E. coli* uropatogênica a estas drogas foi reportada em diferentes países e o nível de resistência é significativo. Na Europa, a resistência às fluoroquinolonas foi reportada em 22% das cepas e entre 31% dos pacientes hospitalizados no EUA (25). Em muitos países do mundo, mais do que 20% das *E. coli* isoladas de ITU não complicada adquirida na comunidade mostraram resistência às fluoroquinolonas (26). No grupo das cepas de *E. coli* uropatogênica isoladas de pacientes ambulatoriais de 2013 a 2014 em Brasília, a resistência ao ciprofloxacino chegou a 18% e ela foi associada a germes multidrogas resistentes (27).

O uso indiscriminado de fluoroquinolonas em nível ambulatorial é uma das causas do contínuo aumento da resistência a estas drogas. Portanto, elas devem ser evitadas como tratamento de primeira linha para ITU não complicada e ser usado apenas em infecções mais severas ou como uma alternativa quando os

agentes recomendados não possam ser usados. Restrição ao uso desta droga deve ser intensificada especialmente em países em desenvolvimento, onde não há regulamentações que cuidam do uso deste antibiótico aplicadas no momento (25).

Em relação às drogas de primeira linha para cistite não complicada, do total de uroculturas iniciais que evidenciaram *E. coli* (n=44), obtivemos resistência de 6.8% e 4.5% da *E. coli* em relação à nitrofurantoína e a fosfomicina, respectivamente. No Brasil, a taxa de *E. coli* resistente à nitrofurantoína é de 6.6% (28). Este antibiótico permanece como droga de escolha para o tratamento de cistite não complicada, embora ela não deva ser usada para o tratamento de pielonefrites pois a sua concentração no parênquima renal é baixa. Alta eficiência, custo efetividade e baixo impacto ambiental sugerem que a nitrofurantoína deve ser a primeira escolha no tratamento de cistite não complicada em mulheres (32).

Já a fosfomicina é um antibiótico antigo usado para o tratamento de infecções bacterianas resistentes a drogas. Em ITU por agentes não resistentes a taxa de cura clínica varia de 87-93%. O tratamento das ITUs causadas por uropatógenos multi-droga resistentes com fosfomicina mostrou uma taxa de cura microbiológica de 59% (29).

Entre os outros germes avaliados, não observamos resistência significativa em relação à *Klebsiella pneumoniae* e ao *Staphylococcus saprophyticus*.

Porém, o que chama mais atenção é visualizado ao analisarmos a proporção de antibioticoterapia empírica realizada com fluoroquinolonas, nos pacientes avaliados. 44.4% das pacientes no presente estudo foram tratadas com ciprofloxacino ou norfloxacino (Gráfico-9), como tratamento empírico inicial para cistite não complicada, sendo estes pacientes já encaminhados para o nosso acompanhamento após terem recebido o tratamento inicial em outros serviços (que não o serviço de Urologia do Hospital Edmundo Vasconcelos) nos quais buscaram assistência. Fato este alarmante e contraindicado pelos principais protocolos mundiais, como mencionado anteriormente. Do total de 63 pacientes tratadas, foram necessários 8 (12.69%) re-tratamentos após o tratamento inicial empírico e em 5 (62.5%) destes, o tratamento inicial havia sido realizado com quinolonas, em 2 (25%) com nitrofurantoína e em 1 (12,5%) com fosfomicina.

Já em relação às drogas de primeira linha, observou-se 22% e 25% de tratamento empírico com fosfomicina e nitrofurantoína, respectivamente. Apesar de serem drogas amplamente orientadas como primeira linha (p. ex., *American Urological Association, European Association of Urology*), elas ainda foram menos prescritas, individualmente, do que as fluoroquinolonas.

Infecção do trato urinário é problema de saúde pública e necessita de profissionais com treinamento adequado para ótima condução destes casos. Dados tem mostrado que o tratamento de ITU em nosso meio apresenta uma alta taxa de não aderência aos protocolos clínicos e aumento na preocupação sobre a função desta infecção comum no desenvolvimento de resistência antimicrobiana na comunidade (23). Abordagem algorítmica é preconizada, a fim de melhorarem os resultados, diminuir custos e evitar aumento da resistência bacteriana. Como muitos dos casos de cistite não complicada são abordados inicialmente pelo médico do departamento de emergência e o tratamento instituído inicialmente ser empírico, é fundamental que este profissional esteja bem orientado em relação aos padrões de germes mais comuns e resistência bacteriana locais presentes, para minimizar o risco de progressão

da resistência bacteriana e o surgimento de germes multidroga resistentes.

Tais achados reforçam a necessidade de seguir protocolos de antibioticoterapia em cistites não complicadas, especialmente nos casos de tratamento empírico, visando a diminuição das consequências negativas da antibioticoterapia inadequada.

## CONCLUSÃO

Portanto, em relação ao perfil epidemiológico observou-se que a maioria das pacientes: a) encontrava-se em idade pré-menopausa; b) apresentou 2 infecções nos últimos 6 meses; c) teve histórico familiar positivo para infecções em parentes de primeiro grau; d) não teve histórico pessoal de infecção do trato urinário durante a infância; e) tem vida sexual ativa. Esses achados assemelham-se ao que a literatura evidencia, com exceção dos achados em relação ao histórico de infecção durante a infância. Considerando-se o perfil bacteriano, *E. coli* multissensível foi o principal microrganismo responsável pelas infecções. Porém, *E. coli* resistente a quinolonas representou proporção significativa (cerca de 18%) do total de *E. coli* evidenciadas, com baixas taxas de resistência a nitrofurantoína e fosfomicina, escolhas de primeira linha.

## REFERÊNCIAS

1. Stamm, WE & Norrby, SR: Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J. Infect. Dis.* 183 (Suppl. 1), S1-S4 (2001).
2. Schulz L, Hoffman RJ, Pothof J, Fox B. top ten myths regarding the diagnosis and treatment of urinary tract infections. *J Emerg Med* 2016;51(1):25-30.
3. Wagenlehner, F, Wullt B, Ballarini S: Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient web-based study (GESPRIT). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2018; 18: 107.
4. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon*, 2003. 49: 53.
5. Gerrlings SE: Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. *Microbiol Spectr* 2016; 4.
6. Gupta K, Trautner BW: Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ* 2013; 346: f3140.
7. Epp A, Larochelle A, Lovatsis D, Walter JE, Easton W, Farrell SA et al (2010) Recurrent urinary tract infection. *J Obstet Gynaecol Can* 32(11):1082-1101.
8. Nosseir SB, Lind LR, Winkler HA (2012) Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: a review. *J Womens Health (Larchmt)* 21(3):347-354.
9. Hooton, TM. Uncomplicated urinary tract infection. *New Engl. J. Med.* 366, 1028-1037 (2012).
10. Nielubowicz, GR & Mobley, HL Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nature Rev. Urol.* 7, 430-441 (2010).
11. Lichtenberger, P. & Hooton, TM. Complicated urinary tract infections. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 10, 499-504 (2008).
12. Levison, M. E. & Kaye, D. Treatment of complicated urinary tract infections with an emphasis on drug-resistant Gram-negative uropathogens. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 15, 109-115 (2013).

13. Lutay, N. Bacterial control of host gene expression through RNA polymerase II. *J Clin Invest*, 2013. 123: 2366.
14. Geerlings, SE. SWAB Guidelines for antimicrobial therapy of complicated urinary tract infections in adults. *SWAB Guidelines*, 2013.
15. Hooton, TM, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of cateter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2010. 50: 625.
16. Kostakioti, M., Hultgren S. J. & Hadjifrangiskou, M. Molecular blueprint of uropathogenic *Escherichia coli* virulence provides clues toward the development of anti-virulence therapeutics. *Virulence* 3, 592-594 (2012).
17. Wagenlehner, F.M., et al. Uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arztebl Int*, 2011. 108: 415.
18. Stamm, W.E., et al. Management of urinary tract infections in adults. *N Eng J Med*, 1993. 329: 1328.
19. Geerling E. Suzane, Mulvey A. Matthew, Stapleton Ann, Klump David. Clinical presentation and epidemiology of urinary tract infections. 2016. Vol.4;no 5.
20. Matthews SJ, Lancaster JW. Urinary tract infections in the elderly population. 2011. 9(5); 286-309.
21. Thomas M. Hooton, M.D. Uncomplicated urinary tract infection. 2012. *The new England Journal of Medicine*. 366: 1028-1037.
22. Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, Van Duin. Experience with Fosfomycin for treatment of urinary tract infections due to multi drug resistant organisms. 2012. 56(11): 5744-5748.
23. Ariana L. Smith, Jason Brown, Jean F. Wyman, Amanda Berry, Diane K. Newman, Ann E. Stapleton. Treatment and prevention of recurrent lower urinary tract infections in women. *The journal of urology*. 2018. Vol. 200; 1-18.
24. Zatorski C, Zocchi M., Cosgrove SE et al. A single center observacional study on emergency department clinician non-adherence to clinical practice guidelines for treatment of uncomplicated urinary tract infection. 2016. 16:638.
25. Ronal A., The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med*. 2002; 113: 14s-9s.
26. Asadi Karam MR, Habibi M, Bouzari S. Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against uropathogenyc *E. coli*. 2019; 108: 56-67.
27. Talan DA, Takhar SS, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Mower WR, Moran GJ. Fluorquinolone resistant and extended spectrum beta lactamase producing *E. coli* infections in patients with pyelonephritis. 2016. 22(9).
28. Moreira da Silva RCR, de Oliveira Martins Jr, Gonçalves LF, de Paulo Martins V, de Melo ABF, Pitondo-Silva, de Campos TA. Ciprofloxacin resistance in uropathogenic *E. coli* urinary isolates causing community acquired urinary infection in Brasilia. 2017. 61-67.
29. Cunha MA, Assunção GLM, Medeiros IM, Freitas MR. Antibiotic resistance patterns of urinary tract infections in a northesastern Brazilian capital. 2016; 58(0): 2.
30. Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, Van Duin. Experience with Fosfomycin for treatment of urinary tract infections due to multi drug resistant organisms. 2012. 56(11): 5744-5748.
31. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N. Eng. J. Med*. 1996; 335:468.
32. Barbara Kot. *Polish journal of microbiology*. 2019. Vol. 68, No 4, 403-415.

**AUTOR CORRESPONDENTE:**

Fernando Luz Dourado  
Urologia, Hospital Edmundo Vasconcelos,  
Vila Clementino, São Paulo  
SP, Brasil  
E-mail: fcvdourado@uol.com.br