

# Infecção Urinária na Gestação: uma Revisão da Literatura

## *Urinary Tract Infection in Pregnancy: Review of Literature*

Maria Cristina dos Santos Baumgarten<sup>a\*</sup>; Vanessa Giendruczak da Silva<sup>a</sup>; Fabiane Pinto Mastalir<sup>b</sup>; Fabiano Klaus<sup>b</sup>;

Pedro Alves d'Azevedo<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>b</sup>Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>c</sup>Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS, Brasil

\*E-mail: mariacb@ufcspa.edu.br

Recebido: 21 de julho de 2011; Aceito: 10 de novembro de 2011.

### Resumo

As infecções no trato urinário (ITUs) representam a forma mais comum de infecções bacterianas em gestantes. A gravidez é uma situação que predispõe ao aparecimento das ITUs, devido às mudanças fisiológicas (mecânicas e hormonais) que ocorrem nesse período da vida da mulher, facilitando a transformação das mulheres bacteriúricas assintomáticas (BA) em sintomáticas. A BA acomete entre 2-10% das gestantes, se não tratadas adequadamente podem desenvolver pielonefrite em 40% dos casos. As ITUs manifestam-se clinicamente por disúria, polaciúria, urgência miccional e dor no baixo ventre na cistite, arrepios de frio e lombalgia na pielonefrite, ou completa ausência de sintomas na bacteriúria assintomática. O diagnóstico, na maioria das vezes, com exceção da bacteriúria assintomática, é clínico. Deve-se levar em consideração fatores, como a condição da paciente, a tolerabilidade e a toxicidade materna e fetal para a escolha da melhor abordagem terapêutica. O objetivo do presente estudo foi revisar os trabalhos que abordassem fisiopatologia, formas clínicas das ITUs, epidemiologia, etiologia, métodos de diagnóstico e tratamento das infecções urinárias na gestação.

**Palavras-chave:** Gravidez. Pielonefrite. Bacteriúria. Sistema Urinário.

### Abstract

*The urinary tract infections (UTIs) represent the most common form of bacterial infections in pregnant women. Pregnancy is a situation that predisposes to the development of UTIs due to physiological changes (mechanical and hormonal) that occur in this period of women's life, facilitating the transformation of asymptomatic bacteriuria women (AB) in symptomatic ones. AB affects 2-10% of pregnant women, and if not properly treated, it can develop pyelonephritis in 40% of cases. UTIs are clinically manifested by dysuria, urinary frequency, urinary urgency and lower abdominal pain in cystitis, chills and low back pain in pyelonephritis, or complete absence of symptoms in asymptomatic bacteriuria. The diagnosis in most cases is clinical, except for asymptomatic bacteriuria. One should take into account factors such as the patient's condition, tolerability, and maternal and fetal toxicity when choosing the best therapeutic approach. The aim of this study was to review the work that addressed pathophysiology, clinical forms of UTIs, epidemiology, etiology, diagnostic methods and treatment of urinary infections in pregnancy.*

**Keywords:** Pregnancy. Pyelonephritis. Bacteriuria. Urinary Tract.

## 1 Introdução

As infecções no trato urinário (ITU) representam a forma mais comum de infecções bacterianas em gestantes e não-gestantes<sup>1-3</sup>. Vários fatores tornam a ITU relevante complicação do período gestacional, agravando tanto o prognóstico materno<sup>4-6</sup> quanto o fetal<sup>7</sup>.

Além da incidência aumentada de infecções sintomáticas entre grávidas, o arsenal terapêutico antimicrobiano e as possibilidades profiláticas são restritas, considerando-se a toxicidade de alguns fármacos para o produto conceptual (embrião/feto e placenta)<sup>4</sup>. Desta forma, o diagnóstico precoce, seguido de terapêutica adequada e imediata, torna-se imprescindível durante a assistência pré-natal, evitando o comprometimento do prognóstico materno e gestacional<sup>8</sup>.

Este estudo tem por objetivo revisar os trabalhos já publicados que abordem a fisiopatologia, as formas clínicas das ITUs, a epidemiologia, a etiologia, os métodos de diagnóstico e

o tratamento das infecções urinárias durante a gestação.

## 2 Desenvolvimento

Para a composição da presente revisão foi realizado um levantamento bibliográfico em bases de dados no portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) de artigos científicos nacionais e internacionais publicados, além disso, utilizamos busca no Google Acadêmico. Para a busca dos artigos utilizou-se palavras chave como método, dentre elas as principais foram: "infecção urinária" (urinary infection), "gestação" (pregnancy), "diagnóstico" (diagnosis) e "tratamento" (treatment). Houve restrições de linguagem, foram selecionados artigos escritos somente em português, inglês e espanhol, sendo a maioria deles escritos em língua inglesa.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, artigos originais, revisões, revisões sistemáticas com e sem

metaanálise, consensos e diretrizes sobre infecção urinária durante a gestação. Os critérios de elegibilidade foram estudos que apresentassem dados referentes a fisiopatologia, etiologia, epidemiologia, métodos de diagnóstico e o tratamento farmacológico da infecção urinária na gestação (desde aquele preconizado no início dos anos 2000 até o mais atual de 2011).

Títulos e resumos de todos os artigos identificados pela pesquisa estratégica foram avaliados pelos pesquisadores. Todos os resumos que não forneceram informações suficientes sobre a metodologia do estudo foram selecionados para leitura e avaliação do texto completo. Na leitura e avaliação do texto completo, todos os pesquisadores participaram e os artigos que apresentaram os critérios de elegibilidade foram selecionados por consenso.

Foram pesquisados 137 artigos e, destes, selecionados 92 do período de 1962 a 2011. Não houve critério de exclusão relacionados à época da publicação, tendo-se em vista a necessidade de análise histórica abrangente com relação à infecção urinária durante a gestação, no entanto, 45 artigos não apresentaram os critérios de elegibilidade, portanto não foram utilizados na composição da presente revisão.

## 2.1 Fisiopatologia

A gravidez foi considerada durante muitos anos, como o fator predisponente a todas as formas de ITU. Atualmente, há evidências de como evento isolado, não é responsável por maior incidência de infecção urinária<sup>4</sup>.

No período gestacional ocorrem modificações anatômicas impostas ao trato urinário que predispõem a transformação de mulheres bacteriúricas assintomáticas em gestantes com ITU sintomáticas, sugerindo que o número de infecções urinárias seja maior neste período da vida<sup>4,9</sup>.

Dentre essas mudanças, pode-se citar a dilatação das pelves renais e ureteres, detectável a partir da sétima semana de gravidez. Essa dilatação progride até o momento do parto e retorna às condições normais até o segundo mês do puerpério<sup>10</sup>.

A associação destes fatores à redução do tônus vesical favorece a estase urinária e o refluxo vésico-ureteral, tornando as infecções assintomáticas em sintomáticas<sup>4,11</sup>.

Além disso, sabe-se que a redução da capacidade renal de concentrar a urina durante a gravidez reduz a atividade antibacteriana deste fluido, passando a excretar quantidades menores de potássio e maiores de glicose e aminoácidos, além de produtos de degradação hormonal. Neste período, observa-se

também que a urina da gestante apresenta um pH mais alcalino, favorecendo o crescimento bacteriano no trato urinário<sup>4</sup>.

Os aumentos nas taxas urinárias de progesterona e estrogênio podem levar à diminuição da capacidade do trato urinário baixo de resistir à invasão bacteriana, uma vez que o hiperestrogenismo gestacional favorece a adesão de certas cepas de *Escherichia coli*, portadoras de adesinas tipo I, às células uroepiteliais<sup>10,12</sup>. Em razão da associação destes fatores na gravidez, há maior susceptibilidade as formas sintomáticas de infecções.

## 2.2 Formas Clínicas das ITUs

As ITUs correspondem ao crescimento e a multiplicação de bactérias dentro do trato urinário provocando lesões de graus variáveis. Estas infecções podem ser agrupadas em quatro entidades clínicas diferentes, de acordo com a localização anatômica do agravo e sítio de proliferação bacteriana, mantendo, todavia, relações entre elas: BA (urina), uretrite (uretra), cistite (bexiga) e pielonefrite (rim)<sup>1,4</sup>.

### 2.2.1 Bacteriúria assintomática (BA)

Caracteriza-se como a colonização bacteriana significativa do trato urinário inferior sem sintomatologia específica<sup>1,13</sup>. De acordo com a diretriz brasileira para infecções do trato urinário a BA é considerada significativa quando houver o crescimento bacteriano de 10<sup>5</sup> unidades formadoras de colônia por mL (UFC) /mL da mesma espécie bacteriana na cultura quantitativa, em pelo menos duas amostras de urina<sup>14-16</sup>.

No entanto, conforme o consenso europeu de infecções urológicas a BA é definida de duas formas: a) em mulheres grávidas assintomáticas, a BA é considerada significativa quando houver duas amostras de urina consecutivas com crescimento bacteriano  $\geq 10^5$  unidades formadoras de colônia por mL (UFC/mL) da mesma espécie bacteriana na cultura quantitativa, ou uma única amostra com crescimento  $\geq 10^5$  UFC / mL de uropatógeno<sup>17</sup>; b) em mulheres grávidas com sintomas compatíveis com ITUs, a BA é considerada significativa se amostra de urina apresentar crescimento  $\geq 10^3$  UFC / mL de uropatógeno<sup>18</sup>.

A Tabela 1 apresenta os níveis de evidência e grau de recomendação para o diagnóstico da BA conforme a diretriz brasileira e o consenso europeu para infecções no trato urinário, respectivamente.

**Tabela 1:** Grau de recomendação e nível de evidência para o diagnóstico de Bacteriúria Assintomática

Grau de Recomendação*	D	Baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais
Nível de Evidência**	2 <sup>a</sup>	Baseado em estudo controlado sem randomização
	4	Baseado em relatórios de comitês ou opiniões de experiência clínica de autoridades respeitadas
Grau de Recomendação	A	Baseado em estudos clínicos de boa qualidade e consistência que incluem pelo menos um ensaio clínico randomizado
	B	Baseado em estudos bem conduzidos, mas sem ensaio clínico randomizado.

\*Diretriz Brasileira de infecções do trato urinário; \*\*Consenso Europeu de infecções urológicas.

Kass<sup>19</sup> trouxe para a assistência pré-natal a preocupação com a BA, destacando que esta forma de infecção era um dos mais importantes fatores predisponentes de pielonefrite em gestantes.

Os fatores predisponentes para a BA incluem comportamento sexual, aumento da idade, multiparidade, susceptibilidade individual, baixo nível socioeconômico e história de ITUs na infância<sup>1,4,20,21</sup>. Acredita-se que a grande maioria das gestantes bacteriúricas já possuía essa infecção no momento da concepção<sup>4</sup>.

### 2.2.2 Uretrite

A uretrite é caracterizada como o acometimento uretral traduzido clinicamente por disúria e polaciúria. Na maioria dos casos as mulheres acometidas apresentam bacteriúria não significativa (<10<sup>5</sup> UFC/mL de urina). Outro detalhe importante é que os principais agentes etiológicos envolvidos na gênese da uretrite são os germes habitualmente encontrados na cavidade vaginal e que provocam as infecções genitais – alguns não detectáveis nos cultivos urinários de rotina, no entanto, o potencial de invasibilidade dos micro-organismos no trato urinário é baixo, explicando a baixa frequência da associação com estes micro-organismos<sup>4,22</sup>.

### 2.2.3 Cistite bacteriana

A cistite bacteriana aguda caracteriza-se pela aderência da bactéria à bexiga levando ao quadro de infecção do trato urinário baixo<sup>23,24</sup>. O diagnóstico, embora essencialmente clínico, inclui cultura positiva com  $\geq 10^5$  UFC/mL de urina de um único uropatógeno. Apresenta como sinais e sintomas clínicos urgência, frequência, disúria, piúria, hematuria sem evidência de doença sistêmica, tenesmo vesical, sensação de peso e dor no hipogástrio<sup>1,4</sup>.

Ao contrário da BA, o diagnóstico de cistite na gravidez não aumenta o risco de desenvolver pielonefrite. Os fatores de risco para o desenvolvimento de cistite durante a gravidez incluem os indicados para BA, bem como história de *Chlamydia trachomatis*, uso de drogas ilícitas, e menos de 12 anos de escolaridade<sup>25</sup>. A cistite hemorrágica durante a gravidez é uma forma de apresentação clínica de processo que pode ter etiologia bacteriana, viral, fúngica, imune (alérgica) e radioterápica. Para seu diagnóstico, frequentemente é necessário estudo cistoscópico. Associa-se com trabalho de parto pré-termo e deve ser tratada tão logo seja diagnosticada<sup>26</sup>.

### 2.2.4 Pielonefrite aguda

A pielonefrite aguda também é denominada de infecção do trato urinário alto ou nefrite intersticial bacteriana, por refletir alterações anatômicas e/ou estruturais renais, decorrentes de processo inflamatório agudo acometendo o rim e suas estruturas adjacentes. A pielonefrite é considerada positiva quando a urocultura apresentar contagem de colônias  $\geq 100$  mil do mesmo germe. Clinicamente, a pielonefrite

aguda costuma se diferenciar da cistite pela presença de sintomas clínicos mais exuberantes e sistêmicos<sup>23</sup>. Os sinais e sintomas clínicos incluem: dor no flanco (uni ou bilateral) ou abdominal, febre, mal-estar geral, anorexia, náuseas e vômitos, frequentemente associados a graus variáveis de desidratação, calafrios, cefaleia e taquipnéia. A insuficiência respiratória e a septicemia significam extrema gravidade<sup>8</sup>. A febre é elevada nas formas agudas, porém são comuns os episódios de febrícula nos casos crônicos<sup>27</sup>.

Associada com a morbidade materna e fetal é a forma mais grave de ITUs e a indicação mais comum de internação pré-parto<sup>3</sup>. Os fatores de risco para o desenvolvimento de pielonefrite incluem os da BA e cistite, bem como uma história de pielonefrites, mal formações do trato urinário e cálculos renais<sup>28</sup>.

## 2.3 Epidemiologia

As ITUs representam as infecções bacterianas mais comuns durante a gravidez, sendo responsável por aproximadamente 10% internações hospitalares<sup>29-31</sup>. Como estão entre as doenças infecciosas mais prevalentes têm impacto financeiro substancial para a sociedade. Apesar disso ainda há países aonde não existem dados confiáveis sobre a prevalência de vários tipos de ITUs e seu impacto sobre a qualidade de vida da população afetada, não há bons dados sobre o impacto na economia em geral e no sistema de saúde, sendo necessários para o bom funcionamento do sistema público de saúde<sup>18</sup>.

Akerle *et al.*<sup>32</sup> referem que em cerca de 15% das mulheres terão infecção urinária em algum período da vida. Desta forma, as ITUs são grande problema de saúde relatadas entre 20% das gestantes e sendo a causa mais frequente de internação nas enfermarias obstétricas<sup>33</sup>. De acordo com os dados do Ministério da Saúde, no Brasil as taxas de prevalência de ITUs durante a gestação apresentam-se nesta mesma faixa<sup>13</sup>.

A BA ocorre em 2-10% de todas as gravidezes<sup>4</sup>. Para a bacteriúria sintomática e assintomática foram relatadas em 17,9% e 13,0% entre as mulheres grávidas, respectivamente<sup>34,35</sup>. Ainda, cursa com risco de 20 a 30% de ocorrência de pielonefrite aguda, reduzindo para 1 a 4% mediante seu tratamento<sup>36,37</sup>. A cistite apresenta complicações entre 1-4% de todas as gravidezes<sup>38</sup>. E na pielonefrite aguda temos complicações entre 1-2% de todas as gestações<sup>39</sup>.

A infecção do trato urinário apresenta-se como um problema clínico comum entre mulheres portadoras do diabetes mellitus. Tais mulheres apresentam maior frequência de infecções sintomáticas quando comparadas àquelas não portadoras de diabetes. As infecções urinárias neste mesmo grupo são, em geral, mais graves, com elevada frequência de bacteremia e envolvimento renal bilateral, aumentando, portanto, o risco de hospitalização por pielonefrite<sup>37</sup>.

Harding *et al.*<sup>40</sup>, avaliaram mulheres diabéticas assintomáticas para infecção urinária com cultura de urina positiva para BA, observaram que aquelas tratadas

com trimetoprim-sulfametoxazol (320 mg e 1600 mg)/dia, ou ciprofloxacino 500 mg/dia por 3 a 14 dias, após seguimento médio de 27 meses, apresentaram frequência de infecção urinária sintomática em torno de 42%, quando comparada a 40% em mulheres não submetidas ao tratamento antimicrobiano<sup>37</sup>.

Harris e Gilstrap<sup>41</sup> mostraram que em análise prospectiva de 9734 mulheres grávidas, 7,4% delas foram diagnosticados como tendo infecção do trato urinário: 5,1% com bacteriúria assintomática, 1,3% com cistite aguda e 1% com pielonefrite aguda, corroborando com os dados descritos anteriormente.

Sem tratamento ou falha no tratamento, a BA evolui para pielonefrite em 20-40% das mulheres grávidas. A incidência de pielonefrite aguda em mulheres grávidas, sem BA complicando o início da gravidez é menos de 1%. Com tratamento adequado na gravidez, a progressão para pielonefrite pode diminuir para 3%<sup>28</sup>.

Gilstrap *et al.*<sup>39</sup>, Sharma e Thapa<sup>42</sup> e Hill *et al.*<sup>43</sup> têm informado que a pielonefrite é mais comum durante a segunda metade da gravidez. Acredita-se que seja resultado da compressão mecânica do útero aumentado. Gilstrap *et al.*<sup>39</sup> em estudo retrospectivo de 24.000 pacientes relataram apenas 7% dos casos de pielonefrite no primeiro trimestre, 67% no segundo e terceiro trimestres, 8% no período intraparto e 19% no pós-parto.

Gestações complicadas por infecção urinária estão associadas ao dobro da mortalidade fetal observada em gestações normais na mesma área geográfica<sup>44,45</sup>. A prevalência de bacteriúria na gravidez está diretamente relacionada ao nível socioeconômico<sup>46</sup>. Turck *et al.*<sup>47</sup> relataram a prevalência de bacteriúria significativa determinada por uma única amostra de urina no momento da entrega. Em 2% das gestantes não indigentes de nível socioeconômico médio em comparação com 6,5% de pacientes indigentes.

Sheiner *et al.*<sup>48</sup> descreveram que as mulheres com ITU tinham maior taxa de parto prematuro do que aquelas sem ITU, 15,1% versus 7,8%, respectivamente. Além disso, o grupo com ITUs apresentou taxa maior de recém-nascidos com baixo peso quando comparados com aqueles sem infecção: 13,2% versus 8%, respectivamente. Abortos de repetição e tratamento de fertilidade foram significativamente mais frequentes entre as mulheres com ITUs<sup>49</sup>.

Fatores mecânicos e hormonais contribuem para provocar mudanças no trato urinário materno durante a gestação, tornando-o mais susceptível às formas sintomáticas de infecções e as complicações perinatais<sup>22</sup>.

## 2.4 Etiologia

Os micro-organismos podem atingir o trato urinário pela propagação hematogena ou linfática, mas há evidências clínicas e experimentais abundantes para mostrar que a ascensão de micro-organismos da uretra é o caminho mais comum que leva a ITU, especialmente organismos de

origem entérica. Isso fornece explicação lógica para a maior frequência de infecções do trato urinário em mulheres que em homens<sup>18</sup>. No entanto, a frequência dos germes causadores de ITUs varia na dependência de onde foi adquirida a infecção<sup>23</sup>.

Os organismos causadores de que estão isolados em BA, cistite, e pielonefrite são similares em mulheres grávidas e não grávidas<sup>1</sup>, sendo o perfil microbiológico bem conhecido<sup>44</sup>.

Enterobactérias, grupo de bacilos Gram-negativos, abrangem a maioria dos organismos de colonização, incluindo *Escherichia coli*, patógeno primário da doença em 80-90% das UTIs primárias e 70-80% das infecções de repetição<sup>50-53</sup>. Seguida pelos demais bacilos Gram-negativos, tais como *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* e bactérias do gênero *Enterobacter* como, por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa*<sup>37</sup>. Os bacilos Gram-positivos também causam ITU (com prevalência baixa), destacando-se o *Enterococos*, *Streptococcus* do grupo B, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae* e outros estafilococos coagulase negativos<sup>1,4,23,30,31,37</sup>.

Alvarez *et al.*<sup>54</sup> descrevem o primeiro relato de caso de ITU causada por *Photobacterium damsela*, um patógeno virulento, em uma mulher de 22 anos com idade gestacional de 23 semanas. É um bacilo Gram-negativo anaeróbico, sendo patogênico em animais marinhos e seres humanos.

Por isso, a terapêutica inicial necessariamente deve levar em consideração o padrão de sensibilidade dos micro-organismos aos antimicrobianos propostos, sempre analisando o antibiograma para o *E. coli*<sup>55</sup>.

## 2.5 Métodos de diagnóstico

Gestantes devem ser avaliadas para bacteriúria por meio de cultura de urina realizada no início da gravidez e devem ser tratadas se os resultados mostrarem-se positivos<sup>37</sup>, sendo necessário lembrar que alguns sintomas da infecção são difíceis de caracterizar.

Além disso, sabendo-se do risco aumentado de desenvolvimento de infecção urinária sintomática durante a gravidez e a associação dessa doença a complicações maternas e perinatais, torna-se de lógica irrefutável a proposta de triagem da BA no pré-natal com a urocultura de duas amostras urinárias obtidas em tempos distintos. O cultivo de amostra única pode fornecer resultado falso-positivo em até 40%<sup>56</sup>. Esta medida possibilita a instituição de tratamento precoce e redução da taxa de progressão para infecções sintomáticas e suas consequências potencialmente danosas<sup>57,58</sup>.

De acordo com as Diretrizes Clínicas de Saúde Suplementar para a BA a cultura de urina é indicada para controle de cura, não havendo recomendação a favor ou contra a sua realização periódica durante o curso da gravidez<sup>17</sup>. O rastreamento universal pelo emprego da cultura de urina não é praticável em muitas populações devido a seu custo elevado<sup>37</sup>.

Atualmente, têm-se buscado testes rápidos e de baixo custo para o diagnóstico de infecção urinária, baseados na mudança

de cor dos reagentes de acordo com a bioquímica urinária, o teste do nitrito e o da esterase de leucócitos. O teste do nitrito se baseia na capacidade de certas bactérias para reduzirem o nitrato urinário em nitrito. Tem sensibilidade de 50% e especificidade de 97 a 100% e pode apresentar resultados falso-positivos quando utilizado em urina contaminada por germes vaginais ou urina concentrada. O teste da esterase de leucócitos possui baixa sensibilidade e especificidade (25%) e também pode apresentar resultados falso-positivos. Ambos os testes, apresentam baixa sensibilidade e, portanto, não servem como testes de triagem para diagnóstico, a menos que sejam utilizados em associação a outros testes<sup>59</sup>.

A uroanálise microscópica consiste no exame microscópico, com objetiva seca (aumento de 400 vezes), de uma gota de urina centrifugada. A visualização de qualquer bactéria por campo correlaciona-se com uma urocultura de, pelo menos, 10<sup>5</sup> colônias/mL de urina. Apesar de ser um teste de baixo custo, sua baixa sensibilidade o limita para ser indicado como triagem de bacteriúria assintomática<sup>59</sup>.

A coloração de amostra urinária pelo método de Gram é o melhor dos testes rápidos disponíveis para triagem de ITUs, apresentando sensibilidade e especificidade satisfatórias. Consiste na observação microscópica da urina corada pelo Gram, melhorando a acurácia da uroanálise microscópica. No entanto, não supera a urocultura que continua sendo o padrão ouro<sup>8</sup>.

Além disso, para que a interpretação dos mesmos não seja prejudicada, torna-se imperativa a utilização de técnicas corretas para a obtenção da amostra urinária (asepsia perineal, urina do jato médio, transporte imediato (em 15 minutos) e refrigeração a 4 °C por, no máximo, até 24 horas<sup>4</sup>.

Considera-se a urocultura como padrão-ouro para o diagnóstico laboratorial das ITUs, no entanto, apresenta alguns inconvenientes, como o preço, o tempo gasto para se obter o número de colônias bacterianas e antibiograma e a necessidade de profissionais e laboratórios habilitados para sua realização<sup>27</sup>. A acurácia dos achados de uma urocultura padronizada depende de qual valor quantitativo de colônias define uma cultura positiva. Quando o critério tradicional de 100 mil unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC/mL) é aplicado, a especificidade é alta, mas a sensibilidade é de apenas 50%. Reduzindo-se o limiar para 1.000 UFC/mL, nos casos de mulheres jovens com sintomas de cistite, aumenta-se consideravelmente a sensibilidade com mínima redução na especificidade<sup>10,14</sup>.

O CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) é uma organização internacional interdisciplinar que padroniza normas técnicas, as quais são utilizadas como referência em testes laboratoriais e clínicos. Dentre estes, destaca-se a padronização de testes de sensibilidade a antimicrobianos por disco-difusão, sendo este baseado no método originalmente descrito por Bauer *et al.*<sup>60</sup> e CLSI<sup>61</sup>.

Os testes de disco-difusão são baseados apenas na presença

ou ausência de um halo de inibição. Além disso, para se obter resultados confiáveis com testes de disco-difusão é necessário a utilização do princípio de metodologia padronizada e medidas do diâmetro do halo de inibição correlacionados às concentrações inibitórias mínimas (CIMs) com cepas reconhecidamente sensíveis e resistentes a diversos agentes antimicrobianos<sup>61</sup>.

Os testes de sensibilidade são indicados para qualquer organismo responsável por um processo infeccioso que exija terapia antimicrobiana, quando é impossível prever a sensibilidade desse organismo, mesmo conhecendo a sua identificação<sup>61</sup>.

A hemocultura é um exame potencialmente valioso nos quadros de pielonefrite, pois sua positividade, nesta infecção, situa-se entre 25% a 60% e, além da informação do agente etiológico (que nem sempre é identificável na urocultura), indica para o risco de uma sepse, sugerindo uma potencial gravidade<sup>16,62</sup>.

No diagnóstico das ITUs, estudos referem o uso de algoritmos de diagnóstico, que vêm sendo desenvolvidos e testados como tentativa de aumentar a precisão diagnóstica e assim, permitir utilização mais específica do cálculo para o tratamento microbiano a fim de reduzir o custo global ao melhorar os resultados maternos e infantis<sup>25,63</sup>. Porém, ainda não foi possível comparar os algoritmos diretamente porque utilizam diferentes métodos de referências, que no caso é o limiar de contagem bacteriana. Os critérios do diagnóstico são 80% de sensibilidade e 54% de especificidade. No entanto, como a especificidade é baixa sugere uma alta taxa de falsos positivos, o que significa que não se pode obter uma redução no número de prescrições de antimicrobianos desnecessárias<sup>64,65</sup>.

Além disso, o hemograma, leucograma, uréia e creatinina são exames importantes para identificar a agressividade da infecção traduzida por alterações hematológicas e parâmetros da função renal. Estes exames têm valor fundamental para avaliar o grau de respostas orgânicas ou processo infeccioso nos quadros clínicos mais graves<sup>66</sup>.

Considera-se a ecografia de rins e vias urinárias o exame complementar importante nos casos de infecção urinária. Este método de diagnóstico pode ser uma alternativa por ser exame rápido, barato, de fácil acesso e totalmente inócuo para o binômio mãe-feto, informando sobre fatores predisponentes como cálculo urinário e dilatação patológica do sistema coletor renal. Torna-se necessário quando a infecção urinária for de repetição e nos casos de falha de resposta ao tratamento após 72 horas ou na presença de bactérias incomuns neste tipo de infecção<sup>8</sup>.

## 2.6 Tratamento

No período gestacional, a incidência das ITUs é aumentada e faz deste período, um arsenal terapêutico antimicrobiano e possibilidades profiláticas restritas, considerando-se a toxicidade das drogas para o feto. Normalmente, após o

diagnóstico clínico da infecção urinária aguda e confirmação com exame de urina, na maioria dos casos a instituição do tratamento demanda urgência, sem tempo para a obtenção do resultado do urocultivo e antibiograma. Entretanto, a terapêutica correta seria considerar o padrão de sensibilidade desse microrganismo aos antimicrobianos propostos<sup>44</sup>.

Krcmery *et al.*<sup>67</sup> em seu paper randomizam os pacientes para receberem uma dose única de fosfomicina trometamol de 3g via oral (VO) ou 3 dias de 400mg de ceftibuten via oral uma vez ao dia. Os resultados do estudo demonstraram que o tratamento para a cistite aguda em mulheres grávidas, com dose única de fosfomicina ou com ceftibuten por três dias, alcançaram a cura clínica e bacteriológica com taxas comparáveis e bem toleradas. Os autores referem que estes dados corroboram com aqueles publicados anteriormente de que dose única ou de curta duração devem ser recomendados para o tratamento de ITUs não complicadas durante a gestação<sup>68-74</sup>.

Entretanto, conforme as Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar para BA, a duração do tratamento deve ser de 3 a 7 dias com os antibióticos habituais ou fosfomicina trometamol em dose única de 3,0 g, que têm eficácia semelhante ao tratamento com cefuroxima axetil na dose de 500 mg ao dia por 5 dias<sup>37,75</sup>.

Duarte *et al.*<sup>44</sup> relatam que a *Escherichia coli* foi encontrada em 75,8% dos casos e estas cepas apresentaram sensibilidade aos antimicrobianos mais frequentemente empregados: 95,5% para a cefuroxima a 100% para a ceftazidima. Após instituição do antimicrobiano para o tratamento hospitalar da infecção urinária, observou-se melhora clínica em 91,9% dos casos, destacando-se que a maior porcentagem de melhora ocorreu no grupo de pacientes usuárias de cefuroxima.

Enquanto que Jamie *et al.*<sup>76</sup>, relatam que no passado, a ampicilina foi usada extensivamente como tratamento de primeira linha. No entanto, nos últimos anos, a utilidade da ampicilina tem sido limitada devido ao crescente aparecimento de amostras bacterianas resistentes para este antimicrobiano<sup>77</sup>. Ainda, os autores citam terapias comumente utilizadas como trimetoprim-sulfametoxazol e nitrofurantoína, mas a resistência a estes antimicrobianos vêm sendo descritos na literatura.

Há uma variedade de antimicrobianos que têm sido utilizados para tratar a BA e parecem ter eficácia semelhante<sup>78</sup>, como visto na meta-análise do banco de dados Cochrane<sup>79</sup>. Os aumentos na resistência aos antimicrobianos entre uropatógenos representa um desafio para terapia. Embora a suscetibilidade destes patógenos aos antimicrobianos mudam, o padrão de resistência varia geograficamente<sup>1</sup>.

Os  $\beta$ -lactâmicos, incluindo a ampicilina, estão entre os mais antigos utilizados no tratamento das infecções bacterianas. No entanto, durante a gravidez ocorrem alterações farmacocinéticas que diminuem as concentrações dos  $\beta$ -lactâmicos em até 50% no plasma<sup>78</sup>. Além disso, há evidências de níveis de resistência aumentados para a *E. coli*

limitando sua utilização no tratamento de ITU<sup>38</sup>.

As cefalosporinas também são bem toleradas e seguras durante a gravidez. A cefalexina é a cefalosporina mais comumente utilizada durante a gestação. No entanto, penicilinas e cefalosporinas estão associadas a alergia e às vezes reações anafiláticas. A nitrofurantoína é indicada para o tratamento de infecções do trato urinário não complicadas<sup>78</sup>. Com o baixo nível de resistência à aos uropatógenos continua a ser um agente terapêutico ideal e é seguro para uso na gravidez. A limitação da nitrofurantoína é a sua baixa atividade contra o *Proteus* spp. Os principais efeitos colaterais são gastrointestinais<sup>1</sup>.

O trimetoprim-sulfametoxazol é o principal agente utilizado na população em geral, e é contraindicado no primeiro trimestre da gravidez devido ao seu efeito inibitório sobre o metabolismo do ácido fólico e a associação resultante com defeitos no tubo neural. Sulfonamidas não são recomendados no terceiro trimestre devido ao risco de kernicterus no recém-nascido e seus efeitos no metabolismo do folato. Embora as fluoroquinolonas atingem altas concentrações renais e são comumente usadas em pacientes não gestantes, o risco de artropatia nos recém-nascidos contraindicam a sua utilização durante a gravidez<sup>67,78</sup>.

Para o tratamento da pielonefrite aguda deve-se iniciar com baixa dose de cefalexina (125-250 mg) ou nitrofurantoína (50-100 mg) durante toda a gravidez, incluindo o puerpério<sup>80</sup>. O cuidado com o uso prolongado de antimicrobianos, como as cefalosporinas, porque podem predispor as mulheres à candidíase vaginal crônica<sup>78</sup>. A terapia intravenosa antimicrobiana passou a incluir esquemas de ampicilina e gentamicina, cefazolina e ceftriaxona, são igualmente eficazes<sup>81,82</sup>. A terapia de primeira linha, muitas vezes inclui uma cefalosporina de primeira geração. Embora tenha havido relatos de resistência “in vitro” para as cefalosporinas, a eficácia clínica parece inalterada<sup>28</sup>. A monoterapia com ampicilina não é mais utilizada devido a alta incidência de bactérias resistentes e, portanto, geralmente é usado em conjunto com gentamicina<sup>83</sup>. Para evitar a exacerbação da insuficiência renal que geralmente acompanha a pielonefrite, os níveis séricos da droga devem ser seguido quando usar um aminoglicosídeos em conjunto, como a gentamicina.

Alvarez *et al.*<sup>54</sup> relatam que no seu estudo de um caso de ITU por *Photobacterium damsela*, o esquema terapêutico foi iniciado com cefazolina 2 g intravenosa (IV) a cada 6 horas e gentamicina 120 mg IV a cada 8 horas. No 3º dia de administração da gentamicina foi encontrado o pico de nível terapêutico do antimicrobiano com nenhum crescimento observado no cultural de urina. A paciente foi aconselhada a tomar trimetoprim-sulfametoxazol durante uma semana seguida de terapia supressiva com nitrofurantoína até o término da gravidez.

Smaill<sup>57</sup> em sua revisão sistemática incluiu 14 estudos comparando o tratamento antimicrobiano com o placebo ou com nenhum tratamento em BA durante a gravidez.

Encontrando como resultados que o tratamento antimicrobiano foi eficaz na remoção da BA (risco relativo (RR) 0,25; intervalo de confiança (IC) 95% 0,14-0,48); foi eficaz também na incidência de BA em mulheres com pielonefrite (RR 0,23; IC 95% 0,13-0,41); e também uma redução na incidência de baixo peso ao nascer também foi observada com o tratamento (RR 0,66; IC 95% 0,49-0,89). Em nenhum dos estudos incluídos os efeitos adversos dos antimicrobianos foram cuidadosamente considerados. Essa preocupação dá um novo impulso aos investigadores para identificar uma população de mulheres com bacteriúria assintomática em tratamento antimicrobiano podendo não ser necessário. O autor conclui que se a população fosse bem definida, onde o risco de desenvolvimento de pielonefrite fosse baixa, cuidadosamente projetado por placebo, randomizado e controlado com monitorização dos resultados, incluindo os efeitos adversos dos antimicrobianos, podendo ser legitimamente realizadas e fornecendo informações úteis sobre as alternativas de estratégias de gestão.

Ocha-Brusti *et al.*<sup>29</sup> realizaram estudo com objetivo de determinar se houve ou não diminuição da frequência de infecções do trato urinário durante a gravidez, com a finalidade profilática de administração de 100mg de ácido ascórbico/dia em populações com alta incidência de bacteriúria e ITUs. Encontrando como resultado que com a ingestão de ácido ascórbico durante a gravidez houve redução na quantidade de infecções urinárias e os autores concluem que em áreas com alta incidência de bacteriúria, e resistência antimicrobiana, é necessário que a população de gestantes tome ácido ascórbico adicional, no início da 12ª semana de gestação, a fim de prevenir infecção urinária nas gestantes.

Duarte *et al.*<sup>4</sup> em seu estudo referem que os antimicrobianos mais utilizados na BA são: cefuroxima 250 mg a cada oito horas, norfloxacina 400 mg a cada doze horas, nitrofurantoína 100 mg a cada seis horas e sulfametoxazol/trimetoprim 320/1600 mg uma vez ao dia. O uso da ampicilina 500 mg a cada 6 horas ou da cefalexina 500 mg a cada 6 horas está cada vez mais limitado em decorrência das elevadas taxas de resistência bacteriana. O tratamento com dose única ou por curto período de tempo (três dias) mostrou altos índices de falha e não é indicado para gestantes<sup>57</sup>.

Na infecção comunitária o tratamento mais adequado para cistite aguda considera o uso de cefuroxima 250 mg a cada 8 horas, norfloxacina 400 mg a cada 12 horas e nitrofurantoína 100 mg a cada seis horas. As preocupações com o uso da norfloxacina para tratar ITUs em gestantes têm se mostrado infundadas, liberando seu uso como segunda opção<sup>84</sup>. Face à possibilidade de efeitos colaterais, a nitrofurantoína tem sido reservada como opção secundária e para a profilaxia<sup>66,85,86</sup>. No tratamento da pielonefrite, deve-se levar em consideração medidas de suporte a depender do grau de acometimento sistêmico da paciente. A terapêutica antimicrobiana das pielonefrites é preferencialmente iniciada por via parenteral, só passando para via oral quando existe

remissão do quadro clínico agudo por mais de 24-48 horas. Os antimicrobianos indicados são cefuroxima 750 mg, a cada oito horas, e ceftriaxona 1 g ao dia. Outras boas opções são a norfloxacina, 400 mg a cada 12 horas, e a nitrofurantoína, 100 mg a cada seis horas, com o inconveniente de ser tratamento via oral para pielonefrite. Opções como cefalotina 1 g a cada 6 horas e ampicilina 1 g a cada 6 horas só se forem baseadas em antibiograma<sup>4</sup>.

As sulfas não devem ser prescritas nas últimas semanas de gestação, devido ao risco de “kernicterus”. A nitrofurantoína pode provocar anemia hemolítica na mãe e no feto<sup>87</sup>, os aminoglicosídeos são ototóxicos e nefrotóxicos. Apesar da falta de evidências, as quinolonas sofrem restrição na sua indicação, evocando-se sua ligação com alterações da cartilagem de crescimento<sup>84</sup>. Por estas razões, estes fármacos não constituem a primeira opção para ITU em gestantes. Portanto, de forma geral, a escolha recai sobre as cefalosporinas, com alguns trabalhos sugerindo o uso da cefuroxima, graças à elevada taxa de sensibilidade da *Escherichia coli* a essa droga<sup>27,66</sup>.

Schnarr *et al.*,<sup>30</sup> em sua revisão abordam que não há consenso claro na literatura, em relação a duração de terapia ou a escolha do antimicrobiano, e o resultado é uma prática mais provável orientada por padrões nacionais e locais de resistência do que pelas evidências dos ensaios clínicos.

Com o surgimento de isolados de *E.coli* produtores de β-lactamases de espectro estendido (ESBL) as opções terapêuticas reduziram drasticamente. Neste cenário as alternativas antimicrobianas são compostos necessários para cobrir as infecções em que estes isolados estão cada vez mais envolvidos. A nitrofurantoína e a fosfomicina são alternativas razoáveis para o tratamento de ITUs não complicadas. A nitrofurantoína é indicada no tratamento de ITUs durante a gravidez, mas não deve ser utilizada a longo prazo. A fosfomicina é uma forma segura e eficaz do tratamento da cistite e da ITU assintomática na gravidez. Recentemente, seu uso aumentou drasticamente em alguns países, e se tornou a primeira escolha para qualquer tipo de cistite<sup>87</sup>. Em infecções sistêmicas no ambiente hospitalar, a tigeciclina, na ausência de resistência cruzada com outros compostos, pode representar uma oportunidade para reduzir a intensidade de seleção para os organismos produtores de ESBL derivados do uso de outros agentes antimicrobianos<sup>88</sup>.

De acordo com o consenso europeu para Infecções Urológicas, a terapia antimicrobiana deve ser eficiente para erradicar a BA<sup>57</sup> (NE:1a e GR:A). A duração da terapia antimicrobiana para BA e cistite durante a gravidez é de curta duração, geralmente 3 dias<sup>89</sup> (NE:1a e GR:A). A duração para a pielonefrite é prolongada, geralmente de 7-10 dias (NE:4 e GR:B)<sup>18</sup>.

Dessa forma, os antimicrobianos sugeridos pelo consenso europeu urológico para Infecções Urológicas para BA e cistite consistem: nitrofurantoína 100mg (12-12 horas; 3-5 dias), amoxicilina 500mg (8-8 horas; 3-5 dias), amoxicilina/

clavanulato 500mg (12-12 horas; 3-5 dias), cefalexina 500mg (8-8 horas; 3-5 dias), fosfomicina 3g (única dose) e trimetropim-sulfametoxazole (12-12 horas; 3-5 dias). As recomendações para os casos de pielonefrite apresentam algumas mudanças, dentre elas: ceftriaxona 1-2 g intravenosa (IV) ou intramuscular (24 horas), aztreonam 1g IV (de 8-8 horas ou 12-12 horas), piperacilina-tazobactam 3,375-4,5 g IV (6-6 horas), cefepima 1g IV (12-12 horas), imipenem-cilastatina 500mg IV (6-6 horas) e ampicilina 2g IV + gentamicina 3-5mg/kg/dia IV dividida em 3 doses<sup>18</sup>.

Segundo dados brasileiros do Ministério da Saúde, o tratamento para as infecções urinárias durante a gestação é dividido em dois momentos: 1º curta duração (3-5 dias) consistindo em: nitrofurantoína 100mg via oral (VO) (6-6 horas), ampicilina 500mg VO (6-6 horas), amoxicilina 500mg VO (8-8 horas), cefalexina 500mg VO (6-6 horas) e 2º longa duração (7-10 dias) consistindo em: nitrofurantoína 100 mg VO (6-6 horas), ampicilina 500mg VO (6-6 horas), amoxicilina 500mg VO (8-8 horas), cefalexina 500mg VO (6-6 horas)<sup>13</sup>.

Falagas *et al.*<sup>90</sup> descrevem em sua revisão sistemática que dos 17 estudos incluídos todos apresentaram dados de susceptibilidade a fosfomicina em isolados de *Enterobacteriaceae* com resistência avançada às drogas antimicrobianas. Do total de estudos incluídos 11 (11/17), 90% dos isolados foram suscetíveis a fosfomicina, enquanto que apenas 2 (2/17), menos que 50% foram susceptível. Dos isolados de *Enterobacteriaceae* produtores de  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBL), 11 dos 17 estudos incluídos apresentaram 90% destes suscetível a fosfomicina. Os autores concluem que este antimicrobiano é uma forma confiável de combate às *Enterobacteriaceae* que produzem ESBL<sup>91</sup>.

Hamdan *et al.*<sup>34</sup> em seu estudo encontraram prevalência de BA em 14,7% das gestantes e 33 isolados, destes 18 eram bacilos Gram-negativos e 15 bacilos Gram-positivos. O *E.coli* foi o mais predominante 14/33, apresentando resistência à amoxicilina, ácido naladixico, nitrofurantoína, ciprofloxacina, cotrimoxazol, amoxicilina/clavanulato e norfloxacina. Os autores concluem que houve uma alta prevalência de BA em mulheres grávidas e que o uropatógeno *E.coli* foi o mais predominante demonstrando multirresistência a vários antimicrobianos.

## 2.7 Profilaxia

De maneira geral, quando há um segundo episódio de ITU na mesma gravidez, deve-se fazer a quimioprofilaxia, independentemente da existência de fator predisponente identificado<sup>92</sup>. Essa conduta baseia-se nos riscos de desenvolvimento de complicações da ITU.19. As drogas mais utilizadas são a nitrofurantoína (100 mg/dia via oral), associação de clotrimazol com trimetoprim (400mg/dia via oral) e norfloxacina (400 mg/dia via oral).19. No período próximo ao termo da gravidez, deve-se suspender

essas medicações devido ao risco de hiperbilirrubinemia neonatal<sup>10,92</sup>.

## 3 Conclusão

As ITUs no período gestacional são comuns pelas alterações anatômicas, as alterações hormonais e a mudança do pH facilitando a entrada de micro-organismos no aparelho genitourinário feminino, sendo de grande importância o acompanhamento pré-natal e os exames clínicos regulares. Apesar de se tratar de queixas corriqueiras, deve-se sempre valorizar os sinais e sintomas relatados pelas pacientes, como, por exemplo, dor no baixo ventre, disúria e polaciúria durante a gravidez. Frente às queixas citadas, deve-se considerar a solicitação de nova urocultura com antibiograma. A prescrição de antibióticos deve ser preferencialmente orientada através destes exames. No entanto, esse fato não deve ser motivo para adiar o início do tratamento nos casos sintomáticos. Deste modo, reduz-se o índice de desenvolvimento de resistência bacteriana, o qual é elevado com prescrições empíricas, contudo devem-se levar em consideração outros fatores, como a condição da paciente, a sua tolerabilidade e sua toxicidade materna e fetal para a escolha da melhor abordagem terapêutica.

## Referências

- Mittal P, Wing DA. Urinary tract infections in pregnancy. Clin Perinatol 2005;32:749-64.
- Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Dis Mon 2003;49(2):53-70.
- Foxman B, Klemstine K, Brown P. Acute pyelonephritis in US hospitals in 1997: hospitalization and in-hospital mortality. Ann Epidemiol 2003;13(2):144-50.
- Duarte G, Marcolin AC, Quintana SM, Cavalli RC. Infecção urinária na gravidez. Rev Bras Ginecol Obstet 2008;30(2):93-100.
- Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and 1. risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2008;198(1):7-22.
- Schieve LA, Handler A, Hershov R, Persky V, Davis F. Urinary tract 2. infection during pregnancy: its association with maternal morbidity and perinatal outcome. Am J Public Health 1994;84(3):405-10.
- McDermott S, Callaghan W, Szwejbka L, Mann H, Daguise V. Urinary tract infections during pregnancy and mental retardation and developmental delay. Obstet Gynecol 2000;96(1):113-9.
- Duarte G, Quintana SM, El Beitune P, Marcolin AC, Cunha SP. Infecções gênero-urinárias na gravidez. In: Alves Filho N, Corrêa MD, Alves Jr JMS, Corrêa Jr MD. Perinatologia básica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p.129-41.
- Nowicki B. Urinary tract infection in pregnant women: old dogmas 7. and current concepts regarding pathogenesis. Curr Infect Dis Rep 2002;4(6):529-35.
- Figueró-Filho E, Bispo AMB, Vasconcelos MM, Maia MZ, Celestino FG. Infecção do trato urinário na gestação: aspectos usuais. Femina 2009;37(3):165-71.
- Gilstrap LC, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2001;28(3):581-91.



12. Delzell JE, Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician* 2000;61(3):713-21.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual técnico: gestação de alto risco. Brasília; 2010.
14. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003;349:259-66.
15. Orenstein R, Wong ES. Urinary tract infections in adults. *Am Fam Physician* 1999;59:1225-34.
16. Lopes HV, Tavares W. Infecções do trato urinário: diagnóstico. In: Projeto Diretrizes da Sociedade Brasileira de Infectologia e Sociedade Brasileira de Urologia. 2004:2-8.
17. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40(5):643-54.
18. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto M, Naber MCKG, Tenke P, Wagenlehner F. Guidelines urological infections. *Europ Assoc of Urol*. 2010. Disponível em <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Urological%20Infections%202010.pdf>
19. Kass EH. Pyelonephritis and bacteriuria. A major problem in 21. Preventive medicine. *Ann Int Med* 1962;56(1):46-53.
20. Pastore LM, Savitz DA, Thorp Junior JM. Predictors of urinary tract infection 24. at the first prenatal visit. *Epidemiol* 1999;10(3):282-7.
21. Fatima N, Ishrat S. Frequency and risk factors of asymptomatic 25. bacteriuria during pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006;16(4):273-5.
22. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: review and discussion of 20. the IDSA guidelines. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28(Suppl.1):S42-8.
23. Heilberg IT, Schor N. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário – ITU. *Rev Assoc Med Bras* 2003;49(1):109-16.
24. Funfstuck R, Smith JW, Tschape H, Stein G. Pathogenetic aspects of uncomplicated urinary tract infection: recent advances. *Clin Nephrol* 1997;47:13-8.
25. Pastore LM, Savitz DA, Thorp JM. Predictors of symptomatic urinary tract infection after 20 weeks' gestation. *J Perinatol* 1999;19(7):488-93.
26. Fakhoury GF, Daikoku NH, Parikh AR. Management of severe 27. hemorrhagic cystitis in pregnancy. A report of two cases. *J Reprod Med* 1994;39(6):485-8.
27. Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE, Humphrey PA, Hultgren SJ. 12. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med* 2007;4(12):329.
28. Wing DA. Pyelonephritis. *Clin Obstet Gynecol* 1998;41(3):515-26.
29. Ochoa-Brusti GJ, Fernandez AR, Villanueva-Ruiz GJ, Velasco R, Trujillo-Hernandez B, Vazquez C. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. *Act Obstet Gynec* 2007;86:783-7.
30. Schnarr J, Smail F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest* 2008;38(S2):50-7.
31. Eigbefoh JO, Isabu P, Okpere E, Abebe J. The diagnostic accuracy of the rapid dipstick test to predict asymptomatic urinary tract infection of pregnancy. *J Obst Gynaec* 2008;28(5):490-5.
32. Akerele J, Abhulimen P, Okonofua F. Prevalence of asymptomatic bacteriuria among pregnant women in Benin City. *J Obst Gynaec* 2001;21:141-4.
33. Bacak SJ, Callaghan WM, Dietz PM, Crouse C. Pregnancy-associated hospitalizations in the United States, 1999-2000. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(2):592-7.
34. Handan ZH, Ziad AHM, Ali SK, Adam I. Epidemiology of urinary tract infections and antibiotics sensitivity among pregnant women at Khartoum North Hospital. *Ann Clin Microb Antimicrob* 2011;10:2-5.
35. Masinde A, Gumodoka B, Kilonzo A, Mshana SE. Prevalence of urinary tract infection among pregnant women at Bugando Medical Centre, Mwanza, Tanzania. *Tanzan J Health Res* 2009;11(3):154-9.
36. Kincaid-Smith P, Bullen M. Bacteriuria in pregnancy. *Lancet* 1965;191:395-9.
37. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, Infectologia, Medicina de Família e Comunidade e Nefrologia. Bacteriuria assintomática. 2011. Disponível em [http://www.projetoDiretrizes.org.br/ans/diretrizes/bacteriuria\\_assintomatica.pdf](http://www.projetoDiretrizes.org.br/ans/diretrizes/bacteriuria_assintomatica.pdf).
38. Le J, Briggs FF, McKeown A. Urinary tract infections during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2004;38(10):1692-701.
39. Gilstrap III LC, Cunningham FG, Whalley PJ. Acute pyelonephritis in pregnancy: an anterospective study. *Obstet Gynecol* 1981;57:409-13.
40. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 2002;347:1576-83.
41. Harris RE, Gilstrap LC. Cystitis during pregnancy: a distinct clinical entity. *Obstet Gynecol* 1981;57:578-80.
42. Sharma P, Thapa L. Acute pyelonephritis in pregnancy: a retrospective study. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2007;47:313-5.
43. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;105:18-23.
44. Duarte G, Marcolin AC, Gonçalves CV, Quintana SM, Berezowski AT, Nogueira AA *et al*. Infecção urinária na gravidez: análise dos métodos para diagnóstico e do tratamento. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2002;24(7):471-7.
45. Andriole VT, Patterson TF. Epidemiology, natural history, and management of urinary tract infections in pregnancy. *Med Clin North Am* 1991;75:359-73.
46. Whalley P. Bacteriuria of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967;97:723-38.
47. Turck M, Goffe BS, Petersdorf RG. Bacteriuria of pregnancy. Relation to socioeconomic factors. *N Engl J Med* 1962;266:857-60.
48. Sheiner E, Mazor Dray E, Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:423-7.
49. Mazor-Dary E, Levy A, Schlaeffer F, Scheiner E. Maternal urinary tract infection: is it independently associated with adverse pregnancy outcome? *J Mat-Fet Neon Med* 2009;22(2):124-8.
50. Connolly A, Thorp JM. Urinary tract infections in pregnancy. *Urol Clin North Am* 1999;26(4):779-87.
51. Ovalle A, Levancini M. Urinary tract infections in pregnancy. *Curr Opin Urol* 2001;11(1):55-9.
52. Gilstrap LC, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28(3):581-91.
53. Hooton TM. Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl 2):65-72.
54. Alvarez JR, Lamba S, Dyer KY, Apuzzio JJ. *Case Report* An unusual case of urinary tract infection in a pregnant woman with *Photobacterium damsela*. *Infect Dis Obst Gynec* 2006:1-3.
55. Duarte G, Matos MA, Cunha SP, Nogueira AA, Mauad Filho

- F, Berezowski AT. Infecção urinária durante a gravidez. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1997;19:495-503.
56. MacLean AB. Urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob* 2001;17(4):273-6.
  57. Smaill F. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Best Pract Res 22. Clin Obstet Gynaecol* 2007;21(3):439-50.
  58. Gratacós E, Torres PJ, Vila J, Alonso PL, Cararach V. Screening 23. and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. *J Infect Dis* 1994;169(6):1390-2.
  59. McNair RD, MacDonald SR, Dooley SL, Peterson LR. Evaluation of 28. the centrifuged and Gram-stained smear, urinalysis, and reagent strip testing to detect asymptomatic bacteriuria in obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(5):1076-9.
  60. Bauer AW, Kirby WMM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol* 1966;45:493-6
  61. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 20th Informational Supplement (update). Wayne, 2010;30(15).
  62. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:551-81.
  63. Chng PK, Hall MH. Antenatal prediction of urinary tract infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89:8-11.
  64. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Pradier EH. The Diagnosis of Urinary Tract Infection A Systematic Review. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(21):361-7.
  65. McIsaac WJ, Moineddin R, Ross S: Validation of a decision aid to assist physicians in reducing unnecessary antibiotic drug use for acute cystitis. *Arch Intern Med* 2007;167:2201-6.
  66. Duarte G. Diagnóstico e condutas nas infecções ginecológicas e obstétricas. Ribeirão Preto: FUNPEC; 2004.
  67. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antim Ag* 2001;17:279-82.
  68. MacLean AB. Urinary tract infection and pregnancy. In: Cattell WR. *Infections of the Kidney and Urinary Tract*. Oxford: Oxford University; 1996.
  69. McFadyen IR, Campbell-Brown M, Stephenson M, Seal DV. Single-dose treatment of bacteriuria in pregnancy. *Eur Urol* 1987;13(Suppl.1):22-5.
  70. Reeves DS. Clinical efficacy and safety of fosfomicin trometamol in the prevention and treatment of urinary tract infections. *Rev Contemp Pharmacother* 1995;6:71-83.
  71. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomicin trometamol: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs* 1997;53:637-56.
  72. Naber KG. Fosfomicin trometamol in treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in adult women: an overview. *Infection* 1992;20(Suppl.4):310-2.
  73. Zinner S, Ragni N, Del Bono G. Fosfomicin trometamol versus piperimidic acid in the treatment of bacteriuria in pregnancy. *Anais do 16° International Congress of Chemotherapy, Jerusalem*; 1989.
  74. Ragni N, Piretta C, Paccagnella F, Foglia G, Del Bono G, Fontana P. Urinary tract infections in pregnancy. Fosfomicin trometamol single-dose treatment versus conventional therapy. A multicenter study. In: Neu HC, Williams JD. *New Trends in Urinary Tract Infections*. Basel: Karger; 1988. p.197-206.
  75. Bayrak Ö, Çimentepe E, Inegol I, Atmaca AF, Duvan CI, et al. Is single-dose fosfomicin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;18:525-9.
  76. Jamie WE, Edwards RK, Duff P. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative uropathogens isolated from obstetric patients. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002;10:123-6.
  77. Dyer IE, Sarkary TM, Dawson JA. Antibiotic resistance in bacterial urinary tract infections, 1991–1997. *West J Med* 1998;169:265-8.
  78. Christensen F. Which antibiotics are appropriate for treating bacteriuria in pregnancy? *J Antimicrob Chemother* 2000;46(Suppl 1):29-34.
  79. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:1-22.
  80. Pfau A, Sacks TG. Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1992;14(4):810-4.
  81. Vazquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:1-55.
  82. Wing DA, Hendershott CM, DeBuque L. A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998;92:149-53.
  83. Dunlow S, Duff P. Prevalence of antibiotic-resistant uropathogens in obstetric patients with acute pyelonephritis. *Obstet Gynecol* 1990;76:241.
  84. Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnenfeld 32. AE, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(6):1336-9.
  85. Cimolai N, Cimolai T. Nitrofurantoin and pregnancy. *CMAJ* 2007;176(13):1860-1.
  86. Bruel H, Guillemant V, Saladin-Thiron C, Chabrolle JP, Lahary A, Poinsot J. Hemolytic anemia in a newborn after maternal treatment with nitrofurantoin at the end of pregnancy. *Arch Pediatr* 2000;7(7):745-7.
  87. Fakhoury GF, Daikoku NH, Parikh AR. Hemorrhagic cystitis in pregnancy. A report of two cases. *J Reprod Med* 1994;39(6):485-8.
  88. Galatti L, Sessa A, Mazzaglia G et al. Antibiotic prescribing for acute and recurrent cystitis in primary care: a 4 year descriptive study. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:551-6.
  89. Garau J. Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: fosfomicin, nitrofurantoin and tigecycline. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(1):198-202.
  90. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomicin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. 2010. Disponível em [www.thelancet.com/infection](http://www.thelancet.com/infection).
  91. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;19(1).
  92. Duarte G, Cunha SP, Mauad Filho F, Nogueira AA, Berezowski AT, Rodrigues R. Protocolos de condutas em gestação de alto risco. Ribeirão Preto: Funpec; 2003.