

# Infecção do trato urinário

Jorge Milhem Haddad<sup>1</sup>, Débora Amorim Oriá Fernandes<sup>2</sup>

1. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

## Descritores

Infecção urinária; Infecção urinária recorrente; Profilaxia

## Como citar?

Haddad JM, Fernandes DA. Infecção do trato urinário. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. (Protocolo Febrasgo – Ginecologia, nº 63/Comissão Nacional Especializada em Uroginecologia e Cirurgia Vaginal).

\* Este protocolo foi validado pelos membros da Comissão Nacional Especializada em Uroginecologia e Cirurgia Vaginal e referendado pela Diretoria Executiva como Documento Oficial da Febrasgo. Protocolo Febrasgo de Ginecologia nº 63, acesse: <https://www.febrasgo.org.br/protocolos>

## PERGUNTAS

### 1. É correto afirmar que na gravidez:

- (a) Existe mais infecção urinária, pela diminuição do débito urinário.
- (b) A hipermotilidade das vias urinárias aumenta o risco de infecção.
- (c) Há mais infecção urinária, pela ação da progesterona na musculatura lisa do aparelho urinário.
- (d) Existe menos infecção urinária, pela acidificação da urina.

### 2. A infecção urinária na gravidez pode ocasionar:

- (a) Trabalho de parto prematuro.
- (b) Cardiopatia fetal.
- (c) Gastroenterocolite materna.
- (d) Distocia funcional no parto.

### 3. Em relação à bacteriúria assintomática (BA), é correto afirmar:

- (a) Ocorre em 15% das gestantes no primeiro trimestre e em 5% no terceiro trimestre.
- (b) Precisa ser tratada, pois o relaxamento da musculatura ureteral facilita a ascensão das bactérias.
- (c) Para fazer seu diagnóstico, na urocultura deve haver 10.000 UFC/mL do mesmo agente na urina de jato médio.
- (d) A presença de 50.000 leucócitos por mL de urina de jato médio estabelece o diagnóstico de BA.

### 4. É correto afirmar que a pielonefrite na gravidez:

- (a) É mais frequente no segundo e terceiro trimestre.
- (b) Acomete mais o rim esquerdo, em mais de 60%.
- (c) Tem como sintomas mais frequentes: disúria e hematúria.
- (d) Não determina insuficiência renal.

## INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) está entre as infecções bacterianas em adultos mais comuns, principalmente em mulheres. Estima-se taxa de 0,5 episódio de cistite aguda em mulheres jovens por pessoa/ano. Pode envolver o trato urinário baixo (uretra e bexiga), mais frequentemente, e/ou alto (rins e ureteres).<sup>(1)</sup> É responsável por quase 7 milhões de visitas ao consultório e 1 milhão de atendimentos em serviços de emergência, resultando em 100 mil hospitalizações anualmente. Acarreta custo anual estimado de aproximadamente 1,6 bilhão de dólares nos Estados Unidos.<sup>(2)</sup> A ITU ocorre quando a flora normal da área periuretral é substituída por bactérias uropatogênicas, que ascendem pelo trato urinário. A infecção ocorre devido a fatores ligados à virulência da bactéria e à suscetibilidade do hospedeiro, que permitem melhor aderência e colonização dos micro-organismos. O principal patógeno envolvido na ITU em mulheres é a *E. coli*, que é responsável por cerca

de 80% de todos os episódios de infecção. Outros patógenos significativos incluem *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis*, cada um desses representando 4% de todos os episódios de cistite aguda. *Citrobacter* e *Enterococos* são causas menos prováveis de ITU. Infecções com organismos que não costumam causar ITU podem ser um indicador de anomalias estruturais subjacentes ou de cálculo renal.<sup>(3)</sup> Os sintomas clássicos do trato urinário baixo, também chamado de cistite, incluem: disúria, aumento da frequência urinária, urgência miccional e, ocasionalmente, dor suprapúbica e hematúria. Os diagnósticos diferenciais incluem: vaginite, uretrite aguda, cistite intersticial e doença inflamatória pélvica.

## CLASSIFICAÇÃO

A ITU pode ser classificada como complicada e não complicada. Denomina-se ITU não complicada quando

ocorre em mulheres jovens, não grávidas e na ausência de anomalias estruturais ou funcionais do trato urinário. São fatores que categorizam as ITUs como complicadas: diabetes, gravidez, falência renal, obstrução do trato urinário, presença de sonda vesical de demora ou nefrostomia, procedimento ou instrumentação cirúrgica recente no trato urinário, disfunções anatômicas ou funcionais, imunossupressão, transplante renal, história de ITU na infância.<sup>(3)</sup>

- **Bacteriúria assintomática:** Define-se como bacteriúria assintomática quando considerável quantidade de bactérias é encontrada na urina sem associação com sintomas clínicos. Tradicionalmente, por coleta de jato médio, consideram-se 100 mil unidades formadoras de colônia por mL como bacteriúria significativa.
- **Infecção recorrente do trato urinário (ITUr):** Define-se como a ocorrência de dois episódios de ITU em seis meses ou três nos últimos 12 meses.<sup>(1)</sup> Afeta 25% das mulheres com história de ITU. O micro-organismo mais frequente nessa situação também é a *E. coli*.

## FISIOPATOLOGIA

Na teoria clássica para o desenvolvimento de ITU, o uropatógeno, oriundo da flora fecal, coloniza a vagina e a uretra distal. Posteriormente, ascende para a bexiga e promove a infecção. Esse modelo é o mesmo para ITU esporádica e recorrente em mulheres.<sup>(3)</sup> A ITU resulta da interação de fatores biológicos e comportamentais do hospedeiro e da virulência do micro-organismo.<sup>(4)</sup> A *E. coli* uropatogênica apresenta-se como principal fator de virulência, o tipo de fímbrias, que promovem a ligação ao epitélio da uretra e da bexiga, acarretando cistite. Os modelos animais sugerem que a *E. coli* pode permanecer latente em grandes reservatórios bacterianos no hospedeiro e ser reativada para causar infecção no futuro.<sup>(5)</sup>

## FATORES DE RISCO PARA ITU RECORRENTE

Todos os fatores estão relacionados com o aumento da colonização vaginal e uretral pela *E. coli*. No período pré-menopausa, os fatores comportamentais são os que predominam, como a frequência das relações sexuais, o número de parceiros, novos parceiros e o uso de espermicida e de diafragma.<sup>(6)</sup> Fatores de risco, tais como história materna de ITU recorrente, caso anterior de ITU antes dos 15 anos de idade e uma distância mais curta entre a uretra e o ânus, sugerem que a genética e a anatomia pélvica também desempenham papel importante. Para as mulheres na pós-menopausa, os fatores de risco são diferentes e incluem, comumente, deficiência de estrogênio, diminuição de lactobacilos vaginais, prolapso da parede vaginal anterior (cistocele), cirurgia urogenital, volume residual pós-miccional elevado e ITU

prévia.<sup>(7)</sup> Há, também, evidências que indicam que o envolvimento genético, associado à alteração na resposta do hospedeiro, pode predispor algumas mulheres a desenvolverem ITU de repetição. Interleucina (IL)-8, receptor de IL-8R ou CXCR1 foram relacionados com variabilidade genética e apresentam expressão reduzida em crianças com tendência à pielonefrite e seus parentes.<sup>(8)</sup> Além disso, a ITU foi mais prevalente em mulheres com parentes com história de ITU recorrente, sugerindo predisposição genética familiar.<sup>(9)</sup>

## DIAGNÓSTICO

A avaliação diagnóstica deve-se iniciar com história clínica e exame físico detalhado. O objetivo seria a identificação de fatores de risco, estabelecendo orientações para o manejo adequado. Em mulheres com disúria e polaciúria, sem vaginite, o diagnóstico de ITU é feito em 80% dos casos.<sup>(1)</sup> A presença de febre, sensibilidade ou dor em região lombar (sinal de Giordano) indica o comprometimento do trato urinário superior. Estudos mostram que a realização do exame de sedimento quantitativo ou cultura de urina em pacientes com quadro de ITU não complicada é dispensável devido à natureza previsível das bactérias causadoras.<sup>(3)</sup> Recomenda-se cultura de urina somente para ITU recorrente, na presença de complicações associadas e na vigência de falha do tratamento inicial. A amostra de urina deve ser cultivada com jato médio. O teste de nitrito positivo, feito em exame de urina com tiras reativas para uroanálise, é altamente específico. Hematúria microscópica é um achado comum em infecções urinárias, podendo estar presente em 40% a 60% dos pacientes com ITU, mas a presença de proteinúria é rara.<sup>(10)</sup> Com relação à abordagem por exames de imagem, não foi encontrado *guideline* baseado em evidências científicas para mulheres com ITU recorrente não complicada. Mulheres com sintomas atípicos de doença aguda, assim como aquelas que falham em responder à antibioticoterapia adequada, permanecendo febris após 72 horas de tratamento, devem ser consideradas candidatas à investigação diagnóstica adicional, podendo, para tanto, valer-se de ultrassonografia, tomografia computadorizada helicoidal das vias urinárias ou uroressonância magnética.<sup>(3)</sup>

## TRATAMENTO DE CISTITE AGUDA

No caso de cistite bacteriana aguda não complicada em mulheres, recomenda-se, preferencialmente, tratamento antimicrobiano em monodose ou curta duração (três dias).<sup>(5,11)</sup> Em todos os casos de pielonefrite aguda, devem ser completados 10 a 14 dias de tratamento antimicrobiano em regime ambulatorial e/ou hospitalar.<sup>(1)</sup> Fosfomicina 3 g em dose única e nitrofurantoína 100 mg quatro vezes ao dia, por sete dias, são consideradas fármacos de primeira escolha em muitos países.<sup>(3)</sup> Fluoroquinolonas não são recomendadas como tratamento de primeira linha das ITUs simples, a fim de preservar a sua

eficácia para ITUs complicadas, e betalactâmicos não são recomendados para o tratamento de rotina das ITUs, pois apresentam eficácia limitada.<sup>(1,3)</sup> Entre os benefícios do tratamento com dose única, podem ser mencionados simplicidade, baixo custo, boa tolerabilidade, preferência dos pacientes, fácil adesão, baixa incidência de efeitos colaterais e menor risco de desenvolvimento de resistência aos antibióticos. A cistite aguda complicada (por obstrução, estase do fluxo urinário, diminuição do sistema imunitário), que não é o foco deste artigo, deve ser tratada seguindo o antibiograma.

## PREVENÇÃO DE ITU RECORRENTE

**Alterações comportamentais:** A conduta na ITU recorrente deve começar com pesquisa e correção de fatores de risco, já mencionados anteriormente, quando possível.

**Profilaxia antimicrobiana:** Existem maneiras diferentes de como prescrever e qual antibiótico escolher na profilaxia da ITU recorrente. A decisão sobre como utilizar depende da relação da infecção com atividade sexual. As três estratégias antibióticas utilizadas são: profilaxia pós-coito, profilaxia contínua e autotratamento intermitente pela paciente. Descreve-se que a eficácia durante o uso da profilaxia é de aproximadamente 95%.<sup>(1)</sup> Uma revisão da Cochrane<sup>(12)</sup> – de 19 ensaios clínicos, incluindo 1.120 pacientes – indica que os antibióticos são melhores do que o placebo na redução do número de recidivas clínicas e microbiológicas em mulheres na pré e pós-menopausa com ITU de repetição. Sete ensaios clínicos incluindo 257 pacientes apresentaram risco relativo de 0,15 [intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,08-0,28] de ter uma ITU clínica, favorecendo antibiótico sobre placebo. Os antibióticos utilizados nessa revisão foram fluoroquinolonas, cefalosporinas, trimetoprima, sulfametoxazol e nitrofurantoína. Nenhum antibiótico foi prevalente. Dessa forma, a escolha do antibiótico deve seguir padrões de resistência da comunidade, eventos adversos e custos locais.<sup>(12)</sup>

**Profilaxia contínua:** Pode ser administrada diariamente ao deitar ou com fosfomicina a cada 10 dias.<sup>(13)</sup> A maioria dos estudos recomenda-a por 6 a 12 meses.<sup>(1,3,12,13)</sup>

**Profilaxia pós-coito:** A relação causal entre infecções e relações sexuais pode ser suspeitada quando o intervalo é entre 24 e 48 horas.<sup>(14)</sup> Em mulheres com ITU relacionada à relação sexual, o uso pós-coito poderia ser uma opção melhor. Uma grande vantagem da profilaxia pós-coito, nos estudos, foi que ela produziu menos efeitos colaterais.<sup>(15,16)</sup>

**Autotratamento:** Essa estratégia deve ser restrita às mulheres que têm infecções recorrentes bem-documentadas e que estão motivadas e bem-orientadas pelo médico. A paciente identifica o episódio de infecção com base nos sintomas e inicia o tratamento empírico. Essas mulheres devem ser instruídas a entrar em contato com seu médico se os sintomas não forem completamente resolvidos dentro de 48 horas.

## Terapia estrogênica em mulheres na pós-menopausa:

A queda estrogênica na pós-menopausa favorece o desenvolvimento de bacteriúria. O uso de estrogênos estimula a proliferação de lactobacilos no epitélio vaginal, reduz o pH e evita a colonização vaginal por uropatógenos.<sup>(17)</sup> A estrogênio terapia vaginal reduz a recorrência de ITUs em 36% a 75% e tem mínima absorção sistêmica.<sup>(18,19)</sup> Comparado ao placebo, o estrogênio vaginal mostra boa eficácia em reduzir ITU, mas a via oral não demonstra o mesmo efeito, com maior risco de efeitos colaterais como mastalgia, sangramento vaginal e proliferação endometrial.<sup>(18,19)</sup> O ressurgimento de lactobacilos vaginais leva pelo menos 12 semanas ao se usar a via vaginal.<sup>(20)</sup>

**Imunoterapia:** Em razão da alta resistência antimicrobiana e às poucas alternativas de fármacos para uso profilático, abre-se a perspectiva de outras estratégias de profilaxia. A alternativa profilática não antimicrobiana que tem sido extensamente estudada e vem demonstrando-se eficaz é a imunoprofilaxia.<sup>(21)</sup> Vários tipos estão em estudo, e a OM-89 (Uro-Vaxom®) é a mais estudada e com mais evidências na literatura. Consiste de vacina capsular oral composta por fragmentos de 18 cepas de *E. coli*.<sup>(21)</sup> Extratos de lisado bacteriano podem agir como imunoestimulantes mediante a ativação de células dendríticas derivadas de monócitos.<sup>(22,23)</sup> Em modelos animais e em seres humanos, a estimulação do sistema linfóide no intestino foi capaz de induzir a produção de imunoglobulina A (IgA) específica para *E. coli*. Essa imunoglobulina migra para o trato urinário através do sistema linfático. A eficácia da imunoestimulação oral com 18 cepas de *E. coli* para profilaxia da ITU recorrente foi testada em cinco ensaios clínicos duplos-cegos, placebo-controlados, em pacientes imunocompetentes. Em quatro desses ensaios, os pacientes tomaram uma cápsula por dia de Uro-Vaxom®, por 90 dias. Em todos, observou-se menos recorrência de ITU que com o placebo, durante o período do estudo.<sup>(24-26)</sup> Em estudo multicêntrico,<sup>(21)</sup> as pacientes receberam um tratamento adicional (*booster*) do mês 6 ao mês 9 (uma cápsula por dia durante 10 dias por mês), com novo seguimento de três meses.<sup>(21)</sup> Nos primeiros três meses, elas demonstraram diminuição de 20% dos episódios de ITU. Com o reforço do sexto ao nono mês, deu-se redução de 43% dos episódios de ITU. Naber *et al.*<sup>(27)</sup> publicaram uma metanálise na qual pacientes que utilizaram OM-89 tiveram 47,3% de ITU por *E. coli*, enquanto, no grupo placebo, observaram em 59,1% das pacientes. A presença de ITU por outras bactérias combinadas, como *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Proteus* e outras não definidas, ocorreu em 32,8% do grupo com OM-89 contra 71,9% do placebo. Parece, então, tratar-se de um efeito também contra outras espécies causadoras de ITU recorrente. A tolerabilidade do Uro-Vaxom® foi testada em ensaios clínicos e poucos efeitos adversos foram encontrados, sendo, portanto, muito bem tolerado. Tendo sido esse

perfil também confirmado pelos estudos de monitoramento e farmacovigilância. Cerca de 8 milhões de pacientes têm sido tratados com Uro-Vaxom® e só três eventos adversos foram relatados, como distúrbios gastrointestinais.<sup>(24-26)</sup> O esquema de tratamento imunoterápico ideal precisa ser mais investigado, em detalhes, principalmente quanto ao que fazer após um ano de tratamento.

O uso de *cranberry* para profilaxia da ITU baseia-se na ação das proantocianidinas A, que inibem a adesão de *E. coli* no urotélio, ao bloquear as fímbrias das enterobactérias. Entretanto, estudos mostram resultados conflitantes sobre a eficácia do *cranberry* na prevenção da ITU recorrente.<sup>(3)</sup> A existência de várias apresentações e doses diferentes do *cranberry* contribui para a ausência de evidências da efetividade contra ITU. Uma revisão sistemática do banco de dados Cochrane, em 2012, revelou que os produtos de *cranberry*, incluindo suco, comprimidos e cápsulas, não foram capazes de reduzir significativamente o número de episódios de ITU para mulheres com ITU.<sup>(28)</sup> Um grande estudo controlado com placebo duplo-cego, em 2016, confirmou novamente que a administração de cápsulas de *cranberry versus* placebo não resultou em diferença significativa de ITUs ao longo de um ano.<sup>(29)</sup> Atualmente, a maioria das diretrizes não tem o uso de *cranberry* como primeira linha de recomendação na prevenção da ITU 10, podendo ser discutido com cada paciente.<sup>(30)</sup>

## RECOMENDAÇÕES FINAIS

1. A triagem e o tratamento da bacteriúria assintomática não são recomendados a não grávidas ou com imunossupressão.
2. No caso de cistite bacteriana aguda não complicada, recomenda-se, preferencialmente, tratamento antimicrobiano em monodose ou de curta duração (A).
3. O tratamento inicial de uma infecção sintomática do trato urinário inferior não exige que se realize cultura de urina (C).
4. O tratamento da ITU de repetição inicia-se por medidas comportamentais, entre elas realizar ingestão hídrica adequada, evitar o uso de espermicida e tratar a atrofia genital com estrógeno local (C).
5. A imunoterapia, principalmente o lisado liofilizado de *E. coli*, é uma opção para profilaxia da ITU recorrente, tendo em vista a crescente resistência aos antimicrobianos (C).
6. Quanto à antibioticoprofilaxia, três estratégias podem ser utilizadas: profilaxia pós-coito, profilaxia contínua e autotratamento. A definição da estratégia a ser adotada depende da relação entre a atividade sexual do casal e o aparecimento da ITU. Seria interessante

que a escolha do antibiótico fosse direcionada pelo último antibiograma, de preferência, utilizando-se fosfomicina ou nitrofurantoína (C).

7. Não há evidência suficiente para indicar o uso de *cranberry* para a prevenção de ITU (C).

## RESPOSTAS

1: C; 2: A; 3: B; 4: A.

## REFERÊNCIAS

1. Haddad JM. Manual de uroginecologia e cirurgia vaginal. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2015.
2. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon.* 2003;49(2):53-70.
3. Grabe M, Bartetti R, Johansen TE, Cai T, Cek M, Koves B, et al. Guidelines on urological infections. *EAU Guideline*; 2015.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 91: Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. *Obstet Gynecol.* 2008;111(3):785-94.
5. Mulvey MA, Schilling JD, Hultgren SJ. Establishment of a persistent *Escherichia coli* reservoir during the acute phase of a bladder infection. *Infect Immun.* 2001;69(7):4572-9.
6. Epp A, Laroche A, Lovatsis D, Walter JE, Easton W, Farrell SA, et al.; Family Physicians Advisory Committee. Recurrent urinary tract infection. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32(11):1082-90.
7. Franco AV. Recurrent urinary tract infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005;19(6):861-73.
8. Lundstedt AC, Leijonhufvud I, Ragnarsdottir B, Karpman D, Andersson B, Svanborg C. Inherited susceptibility to acute pyelonephritis: a family study of urinary tract infection. *J Infect Dis.* 2007;195(8):1227-34.
9. Zaffanello M, Malerba G, Cataldi L, Antoniazzi F, Franchini M, Monti E, et al. Genetic risk for recurrent urinary tract infections in humans: a systematic review. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:321082.
10. Gupta K, Stamm WE. Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women. *World J Urol.* 1999;17(6):415-20.
11. Aydin A, Ahmed K, Zaman I, Khan MS, Dasgupta P. Recurrent urinary tract infections in women. *Int Urogynecol J.* 2015;26(6):795-804.
12. 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.
13. Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomicin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung.* 2005;55(7):420-7.
14. Engel JD, Schaeffer AJ. Evaluation of antimicrobial therapy for recurrent urinary tract infections in women. *Urol Clin North Am.* 1998;25(4):685-701.
15. 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.
16. Stapleton A, Latham RH, Johnson C, Stamm WE. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA.* 1990;264(6):703-6.
17. Beerepoot MA, 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.

18. 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(2):CD005131.
19. Stamm WE. Estrogens and urinary-tract infection. *J Infect Dis.* 2007;195(5):623-4.
20. Raz R. Hormone replacement therapy or prophylaxis in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *J Infect Dis.* 2001;183 Suppl 1:S74-6.
21. Bauer HW, Alloussi S, Egger G, Blümlein HM, Cozma G, Schulman CC; Multicenter UTI Study Group. A long-term, multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol.* 2005;47(4):542-8.
22. Schmidhammer S, Ramoner R, Höttl L, Bartsch G, Thurnher M, Zelle-Rieser C. An *Escherichia coli*-based oral vaccine against urinary tract infections potently activates human dendritic cells. *Urology.* 2002;60(3):521-6.
23. Boruchov AM, Heller G, Veri MC, Bonvini E, Ravetch JV, Young JW. Activating and inhibitory IgG Fc receptors on human DCs mediate opposing functions. *J Clin Invest.* 2005;115(10):2914-23.
24. 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.
25. Pisani E, Palla R, Bono AV. Double-blind randomised clinical study of OM-8930 vs placebo in patients suffering from recurrent urinary tract infections. Geneva, Switzerland: OM Pharma; 1992.
26. 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.
27. 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.
28. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD001321.
29. Juthani-Mehta M, Van Ness PH, Bianco L, Rink A, Rubeck S, Ginter S, et al. Effect of cranberry capsules on bacteriuria plus pyuria among older women in nursing homes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(18):1879-87.
30. Fihn SD. Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med.* 2003;349(3):259-66.