

**INFECȚIA URINARĂ JOASĂ NECOMPLICATĂ LA FEMEIE.
GHID DE PRACTICĂ PENTRU MEDICII DE FAMILIE**

Dezvoltarea acestor ghiduri de practică a fost posibilă datorită cooperării de peste 12 ani cu organizația olandeză „Improving Quality of Health Care in Romania“ și a susținerii financiare oferite de Ministerul Afacerilor Externe din Olanda, prin programul MATRA.

Acest ghid de practică este agreat de
Societatea Națională de Medicina Familiei /
Medicină Generală.

INFECȚIA URINARĂ JOASĂ
NECOMPLICATĂ LA FEMEIE.

GHID DE PRACTICĂ
PENTRU MEDICII DE FAMILIE

Colecția „Ghiduri de practică pentru medicii de familie“
Editura Infomedica / 2005

DE CE AU NEVOIE DE GHIDURI MEDICII DE FAMILIE?

Răspunsul la această întrebare este clar și limpede: pentru a oferi și asigura îngrijiri de înaltă calitate profesională pacienților lor.

Ghidurile de practică sunt recomandări pentru diagnosticarea, monitorizarea și tratarea bolilor și acuzelor pacienților. Recomandările se bazează pe studiul celor mai recente publicații științifice. O analiză atentă a acestor resurse relevă ce acțiuni de diagnosticare, terapie sau prevenție s-au dovedit a fi cele mai eficiente în activitatea medicului de familie. La prima vedere poate părea foarte ușor să scrii ghiduri. Nu este de loc așa.

Medici de familie cu experiență studiază literatura științifică după o anumită metodologie, evaluează critic articolele aferente subiectului și fac o selecție adecvată a acestora.

De ce medici de familie ?

Pentru că numai ei știu circumstanțele în care lucrează medicul de familie. Aceste circumstanțe sunt deosebit de importante în realizarea unui ghid pe care ei înșiși îl vor aplica. Faptul că medicii de familie își elaborează propriile ghiduri folosind în acest scop metodologia europeană și adaptând recomandările experienței și activităților lor, nu poate duce decât la creșterea calității serviciilor oferite de aceștia pacienților.

Ghidurile nu pot fi copiate după cele ale altor țări. Ele reflectă adevăruri științifice adaptate experienței medicilor din țara unde își desfășoară activitatea. Acest lucru le conferă valoare și duce la dobândirea de înaltă expertiză calificată.

Cea mai bună formulă este ca fiecare țară să-și producă propriile ghiduri, în propria specialitate. Conținutul ghidurilor ține seama de aspecte ca: funcționarea și funcționalitatea sistemului de sănătate, rolul medicului de familie în sistem, diviziunea atribuțiilor între ceilalți specialiști și medicul de familie etc.

După elaborarea ghidurilor conform celor de mai sus, pasul următor cel mai important este implementarea acestora în cabinetele medicilor de familie.

În acest moment ne aflăm acum.

Medicii de familie au nevoie de instruire în aplicarea ghidurilor. Aplicarea poate avea succes numai când medicul a înțeles foarte bine motivația pe care se bazează ghidurile. Numai înțelegând corect menirea acestora, medicul de familie le va folosi constructiv și în scopul pentru care au fost create.

Un ghid este de fapt o informație dată medicului care are datoria să o folosească inteligent. Înțeleg prin aceasta că în anumite situații medicul va reflecta, va analiza atent și va hotărî în ce cazuri nu va urma recomandările ghidului. Alegerea sa va fi bazată pe considerații formulate cu argumente bine motivate.

Pe scurt spus, ghidurile îl ajută pe medicul de familie să afle care este cel mai bun mod, bazat pe dovezi, de a trata o problemă în practica lui.

Întrucât dezvoltarea științifică este într-o continuă efervescență și pentru că circumstanțele în care medicii de familie își desfășoară activitatea se pot schimba, ghidurile trebuie revizuite în mod regulat. Este o misiune pe care medicii de familie trebuie să o îndeplinească în viitor, o dată ce au pornit la acest demers care le-a oferit experiența și i-a făcut să înțeleagă valoarea și importanța lucrului bine făcut.

Mă refer mai sus la medicii care au lucrat sub coordonarea intensivă și inspirată a Centrului Național de Studii pentru Medicina Familiei (CNSMF), reușind astfel să realizeze un mare pas înainte privind calitatea în MF.

Este un pas pe care asistența primară din România îl face către calitate.

Îmi manifest speranța că decidenții din sistemul de sănătate românesc vor recunoaște acest lucru și vor susține derularea activităților CNSMF pentru dezvoltarea medicinei de familie din România.

Doresc să-mi exprim respectul față de membrii și colaboratorii CNSMF care au parcurs treaptă cu treaptă etapele muncii atât de laborioase de creare a ghidurilor, cu multă pasiune și dăruire.

Cu deosebită considerație,

Dr. Jan van Es

PROFESOR EMERIT DE MEDICINA FAMILIEI, OLANDA

COLECTIVUL DE ELABORARE A GHIDULUI

A. GRUPUL DE LUCRU QUALY-MED

Dr. Elena Mădălina Dumitrescu, CNSMF, medic primar, formator MF, Drd, Craiova

Dr. Răzvan Florentin Miftode, CNSMF, medic primar, formator MF, Drd, Iași

Dr. Hannelore Elisabeta Muller, medic primar, formator MF, Timișoara

Dr. Mirela Liliana Oniceanu, medic specialist, formator MF, Suceava

Dr. Victoria Tatu, CNSMF, medic primar, formator MF, Cluj Napoca

Dr. Mircea Vasile Pleșca, CNSMF, medic primar, formator MF, Iași

B. EXPERTI INTERNAȚIONALI

Prof. Dr. Jan van Es, medic de familie, Profesor Emerit de Medicina Familiei, Olanda

Prof. Dr. T.B. Voorn, medic de familie, Profesor de Medicina Familiei, Universitatea de Medicină Utrecht, Olanda

Prof. Dr. Victor Dubois, medic de familie, Profesor de Medicina Familiei, Universitatea de Medicină Maastricht, Olanda

Dr. G.M. van der Weele, medic de familie, expert Colegiul Medicilor de Familie, Olanda

Dr. W.H. Eizenga, medic de familie, expert Colegiul Medicilor de Familie, Olanda

C. CONSULTANȚI ȘTIINȚIFICI

- Conf. Univ. Dr. Viorela Enăchescu**, Șef Catedra Medicină de Familie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova
- Asist. Univ. Dr. Daniela Leca**, Catedra Boli Infecțioase, Universitatea de Medicină și Farmacie, Iași
- Șef Lucrări Dr. Mădălina Manea**, Facultatea de Asistență Medicală, Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova
- Conf. Univ. Dr. Egidia Miftode**, Catedra Boli Infecțioase, Universitatea de Medicină și Farmacie, Iași
- Conf. Dr. V.N. Pârvulescu**, Catedra Medicină de Familie, Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova
- Dr. Mihai Dan Răduță**, medic primar de medicină internă și nefrologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila, București
- Prof. Univ. Dr. Constantin Petre Stancu**, Catedra Medicină Internă, Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova

D. REFERENȚI

- Dr. Ileana Victoria Bădescu**, medic primar MF
- Dr. Ileana Brânză**, medic primar, formator MF
- Dr. Daniela Elena Cășariu**, medic specialist, formator MF
- Dr. Vonî Călinescu**, medic primar, formator MF
- Dr. Doina Cherata**, medic primar, formator MF
- Dr. Mihaela Sorina Cioca**, medic specialist, formator MF
- Dr. Valerica Luminița Cioca**, medic specialist, formator MF
- Dr. Dragoș Daradan**, medic primar MF
- Dr. Zorina Dinișoară**, medic primar, formator MF
- Dr. Adriana Dogaru**, medic primar MF
- Dr. Mihail Dumitrescu**, medic primar MF
- Dr. Simona Ionescu**, medic primar MF
- Dr. George Remus Lupu**, medic specialist, formator MF

Dr. Ileana Camelia Neacă, medic specialist MF
Dr. Radu Șerban Pană, medic specialist, formator MF
Dr. Dr. Viorica Pătrașcu, medic primar MF
Dr. Gabriela Pârvulescu, medic primar MF
Dr. Florentina Rechițeanu, medic primar MF
Dr. Elena Beatrice Șerb, medic specialist, formator MF
Dr. Rodica Șilcă, medic primar MF
Dr. Cristina Târșoagă, medic specialist, formator MF
Dr. Ancuța Țăpârdea, medic primar, formator MF

MULȚUMIRI

Centrul Național de Studii pentru Medicina Familiei mulțumește pe această cale **Prof. Dr. Jan van Es**, profesor emerit de medicina familiei și echipei de experți din Olanda constituite din: Prof. Dr. **Victor Dubois**, profesor de medicina familiei, Universitatea Maastricht; Prof. Dr. **Theo Vorn**, profesor de medicina familiei Universitatea Utrecht, Dr. **Geerda van der Weele**, Dr. **Wietze Eizenga**, membri ai Colegiului Medicilor de Familie din Olanda și personalului de la Universitățile din Maastricht și Utrecht, pentru sprijinul permanent acordat în documentarea și realizarea acestui ghid.

Mulțumim de asemenea Prof. Dr. **Frank Buntinx**, profesor de medicina familiei și epidemiologie de la Universitățile din Maastricht și Leuven, Prof. Dr. **Geert-Jan Dinant**, profesor de medicina familiei la Universitatea din Maastricht și Drs. **Marjan van den Akker** epidemiolog la Universitatea din Maastricht, pentru suportul permanent și eforturile de a împărtăși grupului cunoștințele preliminare necesare, din domeniul cercetării și medicinei bazate pe dovezi.

Mulțumiri speciale Conf. Dr. **Viorela Enăchescu**, Prof. Dr. **Constantin Stancu**, Conf. Dr. **V. Pârvulescu**, Conf. Dr. **Egidia Miftode**, Asistent univ. Dr. **Daniela Leca**, Dr. **Mihai Dan Răduță**, pentru sprijinul acordat în revizuirea materialelor preliminare și pentru clarificarea unor aspecte, fără de care calitatea acestui ghid ar fi avut de suferit.

Mulțumim **tuturor medicilor** care au participat la dezbaterile din ședințele de consens și care au făcut posibilă realizarea acestui ghid.

Mulțumim **tuturor medicilor de alte specialități și medicilor de familie** care au participat la revizuirea variantelor de lucru, contribuind la apariția unei ediții finale, sperăm, de utilitate pentru practica de zi cu zi a medicilor de familie.

Mulțumiri membrilor **grupului de redactare** a ghidului și **familiilor acestora**, pentru efortul susținut și entuziasmul de care au dat dovadă pe parcursul celor 3 ani de pregătire și realizare a ghidului.

În final, dar nu în cele din urmă, mulțumiri **coordonatorilor acestui proiect, dnei prof. Elvira Chirilă**, a căror inițiativă, ajutor și dăruire au constituit motorul proiectului.

Mulțumiri Guvernului Olandez, susținător prin proiectul MATRA al programului Qualy-med al CNSMF și Ambasadei Olandei la București, al căror suport logistic, financiar și moral a fost esențial pentru ca acest proiect să prindă viață.

LISTA DE ABREVIERI

AMOXI/CLAV	Amoxicilină / acid clavulanic
UFC	unități formatoare de colonii
CASP	Critical Appraisal Skills Programme
DZ	diabet zaharat
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EMBASE	Excerpta Medica Database
FQ	fluorochinolone
ITU	infecția urinară joasă necomplicată
MF	medic de familie
NAMCS	National Ambulatory Medical Care Survey
nr	număr
RCT	trial controlat randomizat
TMP-SMX	Trimethoprim-Suphametoxazol

MESAJE-CHEIE

- 1** Diagnosticul de infecție urinară joasă necomplicată la femeie se poate stabili prin prezența a cel puțin unui simptom din sindromul cistic (în absența simptomelor genitale).
- 2** În cazul unei paciente cu antecedente de cistită, autodiagnosticul este posibil în cazul unui nou episod de infecție urinară.
- 3** Identificarea nitriților și/sau a leucocitelor în urină în prezența sindromului cistic confirmă ITU și permite inițierea tratamentului de primă intenție, fără a fi necesară urocultura.
- 4** Ca terapie de primă intenție se folosesc: Nitrofurantoin, Trimethoprim-Sulfametoxazol, Acid Nalidixic, Amoxicilina-Acid clavulanic.
- 5** Durata terapiei de primă intenție este de 3 zile.

CUPRINS

1. INTRODUCERE	17
1.1. Contextul clinico-epidemiologic	18
1.2. Scopul și obiectivele ghidului	21
1.2.1. Scop	21
1.2.2. Obiective	21
1.3. Cui se adresează ghidul?	22
1.4. Forma de prezentare a ghidului	22
1.5. Revizia recomandărilor	22
2. METODOLOGIE	24
3. IERARHIA DOVEZILOR	27
4. LISTA TABELELOR, FIGURILOR, ANEXELOR	28
5. GHIDUL	29
5.1. Definiții	29
5.2. Etiologia infecției urinare joase necomplicate la femeie	30
5.3. Patogenie	31
5.4. Epidemiologie	31
5.4.1. ITU la femeile tinere	32
5.4.2. ITU la femeile în postmenopauză	32
5.4.3. ITU persistentă/recidivă/recădere	33
5.5. Diagnostic	34
5.5.1. Anamneză	34
5.5.2. Examinarea fizică	35
5.5.3. Examinarea paraclinică	36
5.5.3.1. Recoltarea probei de urină	36
5.5.3.2. Testul pentru identificarea nitriților/esterazelor leucocitare în urină și pH-ului urinar	36
5.5.3.3. Cultura semicantitativă (dip slide test)	37
5.5.3.4. Examinarea sedimentului	38
5.5.3.5. Urocultura	38

5.5.4. Algoritmul de intervenție în infecția urinară joasă, necomplicată la femeie, în absența sarcinii	39
5.6. Recomandări de tratament	39
5.6.1. Consilierea pacientei	40
5.6.2. Terapia antiinfecțioasă	40
5.6.2.1. Agenții de primă intenție	43
5.6.2.1.1. Nitrofurantoinul	45
5.6.2.1.2. Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)	45
5.6.2.1.3. Acidul nalidixic	47
5.6.2.1.4. Beta-lactaminele	47
5.6.2.2. Agenții de a doua intenție/de rezervă	48
5.6.3. Profilaxia recidivelor	51
5.6.3.1. Tratamentul antibiotic profilactic	51
5.6.3.2. Activitatea sexuală	52
5.6.3.3. Estrogenii	52
5.6.3.4. Imunoterapia	52
5.6.3.5. Sucul de afine/merișor (<i>Vaccinium myrtillus</i>)	53
5.6.3.6. Lactobacillus	53
5.6.4. Alte tratamente	54
5.6.4.1. Metenamina	54
5.6.4.2. Medicația antispastică	54
5.6.5. Autosupravegherea	55
5.6.6. Monitorizarea ITU	55
6. IMPLEMENTARE ȘI CRITERII DE AUDIT CLINIC	57
7. GLOSAR DE TERMENI	60
8. ANEXE	66
9. BIBLIOGRAFIE	80

1. INTRODUCERE

Infecția urinară joasă necomplicată la femeie (ITU) reprezintă o importantă problemă de sănătate publică, atât prin numărul mare de consultații, cât și prin costurile implicate.

Managementul ITU în practica medicală primară se caracterizează printr-o varietate de atitudini, obiective și decizii terapeutice. Există tendința de utilizare excesivă a datelor paraclinice pentru stabilirea diagnosticului și instituirea tratamentului, ceea ce impune reanalizarea pe bază de dovezi a unei strategii mai eficiente. Dotarea limitată cu aparatură a cabinetului de medicina familiei din România, nevoia urgentă de a reduce disconfortul femeii datorat simptomatologiei precum și deosebirile mari în ceea ce privește atitudinea în fața ITU, de la un cabinet la altul și chiar de la o specialitate la alta, ne-a făcut să considerăm necesară elaborarea unui ghid de practică pentru medicii de familie din țara noastră.

Ghidul elaborat în cadrul proiectului Qualy-Med se referă la diagnosticul și tratamentul infecției urinare joase necomplicate la femeie. Ghidul își propune ca, prin utilizarea în mod unitar a recomandărilor propuse, să determine scăderea frecvenței solicitărilor pentru urocultură, diminuarea suprasolicitării serviciilor medicale din ambulatoriul de specialitate, scăderea costurilor tratamentului și menținerea calității îngrijirilor acordate de către medicii de familie pacientelor cu infecție urinară joasă necomplicată.

1.1. CONTEXTUL CLINICO-EPIDEMIOLOGIC

În 2003, în România, într-un studiu (nepublicat) pe 120 de chestionare transmise medicilor de familie, se remarcă o varietate largă a opțiunilor în managementul ITU necomplicate din cabinetele medicilor de familie. **III**

- 80% din medicii chestionați consideră util un ghid de management al ITU pentru practica lor,
- 69,16% sunt interesați de informații noi cu privire la tehnici de diagnostic în cabinet,
- 39,16% consideră obligatorii pentru diagnostic anamneza și utilizarea bandelețelor,
- 20% consideră obligatorie urocultura,
- 54,16% prescriu Ciprofloxacina și 26,66% TMP-SMX,
- 56,66% preferă durata tratamentului de 5 - 7 zile,
- 85% percep nevoia de perfecționare cu privire la tratamentul ITU.

În 2003, Flach și colab. analizează într-un studiu obiectivele urmărite de medicii de familie în tratamentul cistitelor necomplicate. Majoritatea medicilor chestionați (81,3%) au considerat managementul instituit de ei drept confortabil pentru pacienții tratați. 53,4% au urmărit scăderea costurilor pentru pacient și au fost mai puțin dispuși să apeleze la metode paraclinice de diagnostic (urocultură, analiză microscopică a urinei, teste și examinări de control) sau la antibioterapie de lungă durată. Medicii au utilizat mai des metoda indicațiilor terapeutice transmise prin telefon. Cei 56,7% care urmăreau stabilirea unui diagnostic de acuratețe și cei 40,9% care au evitat utilizarea unor antibiotice neadecvate au folosit mai des metode de diagnostic paraclinic și mai puțin consilierea prin telefon¹ **III**.

În SUA, analizând retrospectiv (2002) prescripțiile medicilor din National Ambulatory Medical Care Survey între 1989 și 1998

s-a înregistrat o orientare a preferințelor medicilor chestionați, de la Trimetoprim-sulphametoxazol (TMP-SMX) în favoarea fluorochinolonei (FQ), a căror utilizare a crescut de la 19% la 29%, și mai ales a Nitrofurantoinului (de la 14% la 30%). Ginecologii sunt cei care preferă Nitrofurantoinul în timp ce medicii interniști au utilizat mai frecvent FQ. Gravitatea sau alergiile la antibiotice au fost factorii clinici care au motivat în mare măsură opțiunea terapeutică de primă intenție². **III**

Un chestionar aplicat la 129 medici de familie din Slovenia (2003) privind terapia de primă intenție în cazul infecțiilor urinare joase care arată că 57% au optat pentru TMP-SMX, iar 37% pentru Norfloxacină. Din total, 30% au recomandat 10-14 zile de tratament, 17,8% au solicitat teste de laborator, iar 53,5% au recomandat concedii medicale de 1-10 zile. Varietatea opțiunilor în managementul infecțiilor urinare joase subliniază nevoia unui ghid pentru această afecțiune [3] **III**.

Studiul rezultatelor chestionarului aplicat unui număr de 2696 medici de familie din Italia, arată atât o pondere ridicată a celor care recomandă teste de laborator (urocultură, examen sumar de urină sau teste hematologice), cât și orientarea către FQ și fosfomicină-trometamol a preferințelor lor terapeutice [4] **III**. Tot în Italia, din 131 medici de familie chestionați, cei mai mulți (46%) folosesc fluorochinolone [5] **III**.

Evaluarea rezultatelor implementării unui ghid de practică a fost realizată în 1999 [6] **III** observându-se o scădere a numărului de pacienți cărora li s-a efectuat analiza urinei cu bandelete sau urocultură și creșterea numărului de cazuri la care s-a recomandat de la început antibioterapia recomandată de ghid. Acest lucru arată că aplicarea recomandărilor din ghidul utilizat a scăzut frecvența solicitărilor pentru analize de laborator, a costurilor și menținerea calității îngrijirilor acordate pacienților cu infecție urinară.

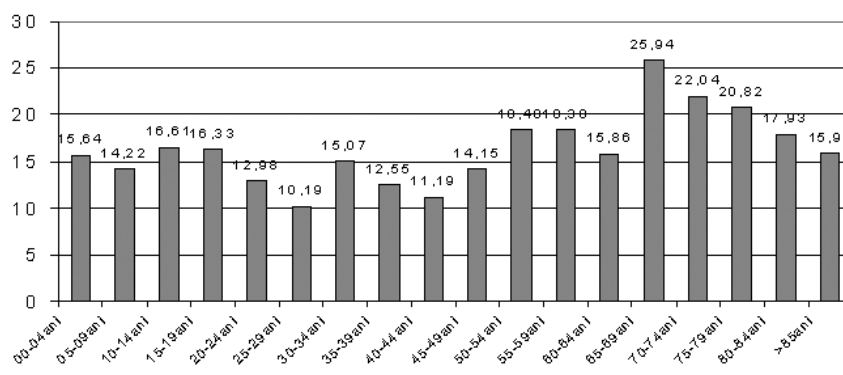
Infecția urinară este considerată necomplicată dacă nu afectează copii, bărbați, gravide și dacă apare la persoane fără malformații ale tractului urinar, litiază urinară, la care nu s-au aplicat manevre urologice și care nu au boli sau tratamente care să le scadă imunitatea.

Infecția urinară necomplicată apare mai frecvent la pacienți în vârstă de 20-30 ani [7] **Ib**, și în special la femeile tinere active sexual [8] **Ia**. Se estimează că până la 24 ani una din trei femei va fi avut cel puțin un episod de ITU diagnosticat de medic și tratat după prescripție medicală [7] **Ia**.

Conform National Medical Care Survey și National Hospital Medical Care Survey din anul 1997, ITU au fost motivul a 7 milioane de consultații în ambulatoriu și a 1 milion de consultații la camera de urgență [7] **Ia**, iar în 1995 tratamentul celor 11,3 milioane de femei cu infecție urinară (10,8% dintre femeile cu vârsta de peste 18 ani) a costat 6 miliarde de dolari [9] **Ia**.

În România, după cum era de așteptat, incidența infecției urinare la femei este de aproximativ patru ori mai mare decât la bărbat (24,06 de cazuri noi la 1000 de locuitori față de 6,73). Se observă o distribuție atipică a incidenței ITU în țara noastră față de datele din literatură (fig. nr.1), și anume o scădere paradoxală la vârsta de adult tânăr urmată de un vârf la categoria 35-39 de ani, cu un maxim la grupa de vârstă de 70-74 ani [10] **Ia**. O explicație ar putea fi faptul că antibioticele se vindeau la data studiului fără restricții și că astfel multe femei puteau recurge la automedicație, iar persoanele vârstnice au resurse materiale reduse, motiv pentru care se prezintă la medicul de familie pentru a fi tratate. Un alt factor care ar putea modifica rezultatele poate fi legat de faptul că din datele pe care le avem la dispoziție nu putem determina câte dintre aceste cazuri numeroase de la vârstnici nu se asociază cu diabetul, incontinența, adenomul de prostată.

Fig. nr. 1 - Incidența cistitei/altor infecții urinare în cabinetele de Medicina Familiei din România (Rețeaua de Dispensare santinelă Medinet)



1.2. SCOPUL ȘI OBIECTIVELE GHIDULUI

1.2.1. Scop

Ghidul este o lucrare realizată metodic utilizând conștient, explicit și judicios cele mai bune dovezi, ușor de aplicat, cu scopul de a ajuta medicul și pacienta în luarea celei mai bune decizii privind îngrijirile necesare în situația unei infecții urinare joase necomplicate la femeie.

1.2.2. Obiective

- a.** Să identifice date despre etiopatogenie, epidemiologie, diagnostic și tratament al ITU, bazate pe dovezi,
- b.** Să descrie o atitudine corectă a medicului și pacientei pentru identificarea și tratamentul acestei afecțiuni,
- c.** Să eficientizeze consumul de resurse materiale și mijloace terapeutice,
- d.** Să informeze pacientele despre abordarea corectă a ITU.

1.3. CUI SE ADRESEAZĂ GHIDUL

Lucrarea se adresează în principal medicilor de familie, confrunțați frecvent în cabinetele lor cu această afecțiune, oferindu-le recomandări explicite de bună practică medicală. Poate fi utilizat și de alte categorii de furnizori de servicii medicale cât și de decidenți ai politicilor sanitare. În același timp, se adresează pacienților, oferindu-le informații potrivite în scopul implicării acestora pentru propria vindecare.

1.4. FORMA DE PREZENTARE A GHIDULUI

Ghidul este disponibil în patru variante, astfel:

1. Ghidul complet, varianta documentară - cuprinde date cu privire la autori, contextul organizațional în care a fost elaborat, metodologia de elaborare, scopul și obiectivele, grupul țintă, date cu privire la ierarhia dovezilor și puterea recomandărilor, glosar de termeni, planuri de implementare, criteriile de audit, anexe, bibliografie, planificarea reviziei precum și ghidul propriu-zis pentru medici.

2. Ghidul propriu-zis, varianta de față, de lucru - cuprinde date bazate pe dovezi cu privire la motivația alegerii temei, etiopatogenie, epidemiologie, diagnostic și tratament.

3. Ghidul „ITU - algoritm de diagnostic și tratament” - cuprinde în format A4, plastifiat, recomandările de utilizat la cabinetul medicului de familie

4. Ghidul „ITU - recomandări pentru pacienți” - cuprinde recomandări pentru pacienți sub formă de pliante, care pot fi înmânate pacienților, dar și consultate în cabinet sau în afara acestuia de oricare dintre doritori.

1.5. REVIZIA RECOMANDĂRILOR

Colectivul de elaborare și redactare a ghidului își propune revizuirea și actualizarea acestuia după o perioadă de maxim

patru ani de la finalizarea lui. În situația identificării unor dovezi semnificative care să impună revizuirea recomandărilor prezentei ediții, acest lucru poate începe și mai devreme de patru ani. Ediția următoare va fi disponibilă după o perioadă de lucru de cel puțin 18 luni de la începerea revizuirii.

2. METODOLOGIE

Metodologia de elaborare a ghidurilor de practică în medicina de familie în România a fost preluată și adaptată după metodologiile organizațiilor internaționale specializate în elaborarea de ghiduri de practica (NICE, SIGN). Adaptarea s-a făcut prin consensul grupului de elaborare și cu sprijinul consultanților de la Universitatea din Maastricht și ai Colegiul Olandez al Medicilor de Familie din Olanda.

Elaborarea ghidului s-a făcut pe parcursul a 3 ani, timp în care au fost parcurse toate etapele descrise în varianta publicată de CNSMF.

Ghidul formulează recomandări pentru o bună practică în medicina de familie ca răspuns la cele mai importante întrebări pe care medicul de familie și le pune în practica sa de zi cu zi.

Întrebările formulate au stat la baza elaborării unei strategii de căutare sistematică a celor mai relevante articole din perioada 1994 - 2004, în bazele de date bibliografice corespunzătoare problemei din cele disponibile: generale (Medline, PubMed, Embase) sau specializate (Cochrane Collaboration, Database, Cancerlite, Genom, AIDS etc.) utilizând cuvinte cheie și toate sinonimele acestora pentru fiecare întrebare.

Articolele găsite au fost triate după criterii de relevanță și validitate, după o analiză critică riguroasă. Concluziile articolelor considerate valide stau la baza formulării recomandărilor.

Formularea recomandărilor a fost făcută în așa fel încât să existe o corespondență clară între recomandare (cuantificată

prin puterea recomandării) și studiile pe baza cărora ele au fost formulate. Acolo unde la aceeași întrebare au existat concluzii divergente, recomandarea a fost formulată pe baza concluziilor studiilor celor mai valide (celor mai atent construite, cu riscul cel mai mic de eroare).

Ghidul vă pune la dispoziție un tabel de convergență între recomandări (cuantificate prin „grad“, notata cu litere A, B, C) și tipurile de studii care stau la baza lor (cuantificate prin „puterea dovezii“, notate cu cifre romane și litere „I, Ia, Ib etc“). Atragem atenția în mod expres că, uneori, răspunsul la anumite tipuri de întrebări nu poate fi găsit prin studii puternice, de tip meta-analiză sau RCT, ceea ce face ca din start, gradul recomandării să fie „inferior“. Aceasta nu înseamnă că recomandările respective sunt lipsite de importanță.

COLECTIVUL DE ELABORARE A GHIDULUI A FOST CONSTITUIT DIN:

- ✓ Grupul de elaborare propriu-zis, alcătuit din medici de familie voluntari, cu expertiză în domeniul medicinei de familie și care au parcurs etapele unei pregătiri specifice privind metodologia elaborării ghidurilor, respectiv medicina bazată pe dovezi.
- ✓ Grupul de coordonare, reprezentat de un grup de experți ai Colegiului Medicilor de Familie din Olanda, NHG.
- ✓ Grupul de consultanți alcătuit din reprezentanți ai MF și ai celorlalte specialități medicale implicate în îngrijirea persoanelor cu boala respectivă, care au participat la întâlniri de lucru.
- ✓ Grupul de referenți care au recenzat ghidurile și au formulat observații pentru modificarea acestora.

Pentru detalii privind metodologia, puteți consulta versiunea documentară a ghidului.

Centrul Național de Studii pentru Medicina Familiei a evitat orice conflicte de interes care ar putea rezulta din colaborarea sa sau a membrilor proiectului cu organizații finanțatoare partinice.

În acest sens dorim să subliniem că recomandările formulate sunt exclusiv rezultatul analizei critice a literaturii și se doresc a fi instrumente de creștere a calității actului medical.

3. IERARHIA DOVEZILOR ȘI PUTEREA RECOMANDĂRILOR

IERARHIA DOVEZILOR	PUTEREA RECOMANDARILOR
NIVEL - TIPUL DOVEZII	CLASA - STUDIUL PE BAZA CĂRUIA S-A FĂCUT RECOMANDAREA
<p>Ia – Dovezi obținute din recenzii sistematice și meta-analize de trialuri clinice randomizate</p> <p>Ib – Dovezi obținute din analiza unui singur trial controlat randomizat</p>	<p>A – Cel puțin un trial controlat randomizat ca parte a literaturii studiate, foarte bine realizat și cu referiri consistente privind recomandarea respectivă</p>
<p>IIa – Dovezi obținute din cel puțin un trial clinic nerandomizat, bine efectuat</p> <p>IIb – Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic de orice tip, bine efectuat, quasi-experimental</p>	<p>B – Un studiu clinic bine condus dar nu un trial clinic randomizat axat pe tipul recomandării</p> <p>– Prin extrapolare de la un studiu de tip I</p>
<p>III – Dovezi obținute din studii descriptive neexperimentale bine efectuate, cum ar fi studii comparative, studii corelative, și studii de caz</p>	
<p>IV – Dovezi obținute din rapoartele sau opiniile comitetelor de experți sau cele provenite din experiența clinică a personalităților</p>	<p>C – Rapoartele sau opiniile comitetelor de experți. Această clasă indică absența studiilor de calitate și cu aplicabilitate directă</p> <p>– Prin extrapolare de la un studiu de tip I, II sau III</p>

4. LISTA TABELELOR, FIGURILOR ȘI ANEXELOR

Nr. tabel	Titlu	Pagina
Tabel I	Tipul germenilor izolați după rezultatele studiilor incluse în ghid	30
Tabel II	Rezistența <i>E. coli</i> la antibiotice în diverse țări - procente din tulpinile studiate (I)	41
Tabel III	Rezistența <i>E. coli</i> la antibiotice în diverse țări - procente din tulpinile studiate (II)	42
Tabel IV	Rezistența <i>E. coli</i> la antibiotice la pacienții internați în spitalele din România	43
Tabelul V	Norfloxacină versus Ciprofloxacină	48
Tabel VI	Eficiența Ciprofloxacinei, TMP-SMX și Nitrofurantoinului	49
Tabel VII	Eficiența Ciprofloxacinei, Ofloxacinei și TMP/SM - durata tratamentului trei zile	49
Tabel VIII	Eficacitatea Ciprofloxacinei și Norfloxacinei în cistitele acute în funcție de durata tratamentului	51
Figura nr. 1	Incidența cistitei / alte infecții urinare în cabinetele de Medicina Familiei din România (Rețeaua de Dispensare Santinelă Medinet)	21
Figura nr. 2	Algoritm de intervenție în infecția urinară joasă necomplicată la femeie, în absența sarcinii	39
Anexa 1	Factori de risc pentru ITU	67
Anexa 2	Testul cu bandelete reactive de identificare a nitriților și pH-ului urinar: lista de control	69
Anexa 3	Interpretarea rezultatelor: identificarea nitriților/esterazelor leucocitare; testul pentru identificarea pH-ului urinar	71
Anexa 4	Algoritm de intervenție în ITU	72
Anexa 5	Antibiotice utilizate în infecțiile urinare la adulți	75
Anexa 6	Costuri ale antibioticelor utilizate în ITU5	79

5. GHIDUL

5.1. DEFINIȚII

Ghidul abordează infecția urinară joasă necomplicată la femeie. Am exclus pielonefrita, ITU la gravide, copii, bărbați și diferite circumstanțe care complică evoluția ITU: malformațiile tractului urinar, litiaza urinară, manevrele urologice, boli sau tratamente care scad imunitatea.

Sindromul cistic este un sindrom caracterizat prin unul sau mai multe dintre următoarele simptome și semne: disurie, polakiurie, micțiuni imperioase, durerea suprapubiană, urini tulburi.

Infecția Tractului Urinar – identificarea a 1000 germeni/ml urină, din jetul urinar mijlociu, la o femeie care are cel puțin două dintre simptomele cistitei sau, în absența uroculturii, piurie la o femeie cu cel puțin două dintre simptomele cistitei, precum și dispariția rapidă a simptomelor în urma tratamentului specific. (Scholes D, Hooton TM, Roberts PI, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE: Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women; J Infect Dis 2000 Oct 182(4) 1177-82 Epub 2000 Aug 31)

Infecție Necomplicată a Tractului Urinar – majoritatea infecțiilor de tract urinar se limitează la vezică și determină o inflamație superficială a mucoasei vezicale. Cele mai comune simptome prezente sunt polakiuria și disuria. Acest tip de infecție este numit în general cistită sau infecție joasă necomplicată a tractului urinar. (Oxford Textbook of Primary Care Oxford University Press, 2004)

Infecție Urinară Recurentă – prezența a trei episoade în ultimul an (inclusiv cel inițial) sau două în ultimele șase luni. (Scholes D, Hooton TM, Roberts PI, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE: Risk factors for recurrent urinary tract infection in

young women; J Infect Dis 2000 Oct 182(4) 1177-82 Eprub 2000 Aug 31)

Identificarea aceluiași germen la distanță de una până la trei săptămâni de la infecția urinară precedentă este considerată *Infecția urinară recidivată, persistentă sau recădere*.

Identificarea unei noi tulpini față de infecția precedentă la 1-2 luni distanță de la aceasta este considerată *reinfectie*.

Infecția urinară persistentă, recăderea, recidiva sau reinfecția sunt infecții urinare recurente.

5.2. ETIOLOGIA INFECȚIEI URINARE JOASE NECOMPLICATE LA FEMEIE

Urocultura la peste jumătate dintre femeile simptomatice este pozitivă pentru *Escherichia coli* (77-82%, *E. coli*), *Staphylococcus saprofiticus* (9%, *S. saprofiticus*), *Proteus spp* 4% [9, 11] **IIa** și [12, 13] **IIb**. Disuria cronică poate fi cauzată de *Ureaplasma urealyticum* [14] **IIa** sau, într-o proporție mică, de infecția cu *Chlamydia*. [15] **IIb** (Tabel I)

Tabel 1 - Tipul germenilor izolați după rezultatele studiilor incluse în ghid

Index bibl.	Țara	Nr. pacienți	Simptom	Uroculturi pozitive	Germeni izolați
9	Belgia	279	+	59%	<i>E. coli</i> 78% <i>Stafilococ</i> 9% <i>Proteus</i> 4%
12	SUA	126			<i>E. coli</i> 81%
11	Spania	1.000		100%	<i>E. coli</i> 82,67%
26	Ierusalim		+	100%	<i>E. coli</i> 66%
40	16 țări europene + Canada	4.734		69,2%	<i>E. coli</i> 77%

5.3. PATOGENIE

Se consideră că particularitățile anatomice ale femeii favorizează ITU și anume: uretra scurtă și distanța mică față de vagin și orificiul anal. De obicei nu pot fi detectate malformații la femeile cu ITU recurentă.

Ca mecanisme de apărare pot fi citate: prezența la nivel periuretral de celule similare celor din vagin, care reacționează asemănător sub acțiunea estrogenilor, exfolierea celulelor uretrale odată cu uropatogenii aderenți, mucusul secretat de glandele parauretrale, acțiunea de „spălare“ a urinei, producția locală de Ig, citokine, defensine, mobilizarea de leucocite [16] **IV**. Alături de pH-ul vaginal acid dat de *Lactobacillus* și caracteristicile de virulență ale uropatogenilor (experți români) **IV**.

5.4. EPIDEMIOLOGIE

RECOMANDĂRI

<p>R1. La femeile cu sindrom cistic se recomandă depistarea prin anamneză a factorilor de risc cu privire la:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Tipul, durata și intensitatea simptomelorb. Prezența simptomelor ginecologice: prurit, usturimi, secreție vaginală <p>Factori predispozanți:</p> <ul style="list-style-type: none">c. Relația cu viața sexualăd. Tipul de contraceptive folositee. Utilizarea antibioticelor în ultima lună, pentru orice afecțiunef. Episoade anterioare de ITU sau boli renale în antecedenteg. Prezența febreih. Prezența durerilor suprapubiene sau lombarei. Prezența comorbidităților	B
--	----------

Alte date utile:

j. Măsura în care boala afectează activitatea

k. Explicația pe care o dă pacienta pentru simptomele pe care le prezintă

5.4.1. ITU la femeile tinere

Femeile tinere au ca factori de risc:

- activitatea sexuală, partener recent (mai recent de un an), [17] **IIa**
- contracepția cu diafragmă și spermicide [18] **Ib** și [19] **IIa**
- contracepția cu prezervative, în special cele acoperite cu Nonoxynol-9, [13] **IIa**
- antecedente de ITU, mai ales dacă au debutat sub vârsta de 15 ani [17] **IIa**
- ITU la mama pacientei [17] **IIa**
- medicație antimicrobiană în ultima lună, indiferent pentru ce afecțiune [17] **IIa**.

5.4.2. ITU la femeile în postmenopauză

Femeile în postmenopauză au aceeași factori de risc ca și femeile tinere la care se adaugă cei legați de vârstă și modificări hormonale. Astfel, într-un studiu caz-control multicentric [13] **IIa**, sunt relevați următorii factori de risc pentru femeile de 40-65 de ani:

- infecție urinară în ultimele 12 luni sau înaintea instalării menopauzei [20] **IIa**
- incontinență urinară, [20] **IIa**
- expunere recentă la frig de peste 30 de minute la nivelul mâinilor, picioarelor, spatelui sau feselor [20] **IIa**
- golirea incompletă a vezicii [21, 22] **IV**

Ca factori protectori au fost descriși, dar nu au fost confirmați: terapia de substituție estrogenică, [20] **IIa**, menopauza instalată

și spre deosebire de femeia tânără, activitatea sexuală în ultimele 2 săptămâni [20] **IIa**.

5.4.3. ITU persistentă/recidivă/recădere

Factorii de risc pentru infecția urinară joasă necomplicată persistentă sunt aceiași ca și pentru infecția urinară joasă necomplicată cu apariție sporadică. [22] **IV**.

Recidiva ar putea ține de virulența germenilor. *E. coli* pătrund în celulele vezicale superficiale formând „teci“ care protejează bacteriile, ceea ce ar explica persistența infecției urinare joase necomplicate [23] **IV**. La persoanele cu infecție urinară joasă necomplicată recurentă există probabilitatea unei tendințe mai accentuate de colonizare a vaginului prin uropatogeni.

ITU datorată *E. coli* a recidivat de trei ori mai frecvent decât cele datorate altor germeni [24] **IIa**.

Contracepția cu diafragmă cervicală și/sau spermicide crește de 2 ori riscul unei reinfecții cu uropatogen diferit, nemodificându-l pe cel al reapariției infecției urinare cu același germeni [24] **IIa**.

Reapariția următoarei infecției urinare nu a fost influențată de tipul și durata tratamentului administrat, de rezistența germenului la tratament, dacă infecția inițială a fost complicată [24] **IIa**.

Nu s-au confirmat ca factori de risc pentru infecția urinară recurentă [25] **IIa**:

- baia în cadă,
- purtarea de lenjerie strânsă,
- indexul de masă corporală mare,
- urinatul pre și postcoital,
- urinatul frecvent,
- modul de ștergere a zonei perineale,

- statusul non-secretor [17] **IIa**,
- tipul tratamentului și durata lui la ITU precedentă [24] **IIa**.

5.5. DIAGNOSTIC

RECOMANDĂRI

R2. La o femeie cu simptome urinare sugestive pentru ITU joasă necomplicată, care apar în ultimele 72 de ore, fără acuze genitale și în absența comorbidităților (sau a stării de graviditate) se poate stabili prin anamneză diagnosticul de infecție urinară joasă necomplicată.	B
R3. Stabilirea diagnosticului clinic poate fi suficientă pentru a se iniția terapia de primă intenție.	A

5.5.1. Anamneză

Diagnosticul de infecție urinară joasă necomplicată se poate stabili anamnetic la o femeie fără acuze genitale, care prezintă disurie „internă“ (care începe înainte sau o dată cu debutul micțiunii), polachiurie [27] **IV**, însoțite sau nu de indispoziție, fatigabilitate, irascibilitate și senzație de „urină fierbinte“ [28] **IIb**, simptome apărute în ultimele 72 ore [29] **IIb**.

Disuria „externă“, resimțită la nivelul perineului, nu începe o dată cu micțiunea și sugerează vaginită sau inflamația vulvei. Durerea suprapubiană este prezentă în 10% din infecțiile urinare joase necomplicate.

În prezența a cel puțin un simptom din sindromul cistic, probabilitatea unei infecții urinare este de aproximativ 50%, iar combinații specifice de simptome (disuria și polakiuria în absența secreției sau a iritației vaginale) cresc la peste 90% probabilitatea diagnosticului [30] **Ia**

Diagnosticul de ITU poate fi pus pe baza anamnezei, în special în cazurile de ITU recurentă. Această atitudine a fost acceptată de către unii experți. Alți autori consideră că tratamentul empiric bazat pe diagnosticul clinic determină administrarea inutilă de antibiotice, deși se instituie rapid tratamentul.

5.5.2. Examinarea fizică

RECOMANDĂRI

R4. În prezența febrei, a durerii lombare, a istoricului de boli renale sau de infecții urinare recurente, se recomandă examenul fizic general și local genital.	C
---	----------

Date recente din literatură demonstrează că examenul fizic nu aduce beneficii pentru precizarea diagnosticului pozitiv de infecție urinară joasă necomplicată, dar poate fi efectuat dacă sunt condiții pentru acest lucru. Acesta devine necesar numai dacă există:

- ✓ durere lombară;
- ✓ febră;
- ✓ istoric de boli renale;
- ✓ infecție urinară joasă necomplicată recurentă.

În aceste situații clinice trebuie luate în considerare:

- examinarea abdomenului pentru aprecierea umplerii vezicale;
- examinarea ginecologică pentru evidențierea unui prolaps uterin, a unui cistocel sau a unei atrofii de mucoasă.

Utilizând algoritmul de diagnostic, medicul stabilește care dintre paciente necesită teste adiționale. Pacientele diagnosticate clinic cu cistită pot fi tratate empiric. Utilizarea algoritmului de diagnostic scade semnificativ costurile (examen de urină, urocultură, vizite la cabinet), fără a crește efectele adverse și fără a afecta gradul de satisfacție al pacientei. [27] **IV**

Concluzie diagnostic clinic: femeie cu sindrom cistic = suspiciune de infecție urinară.

5.5.3. Examinarea paraclinică

RECOMANDĂRI

R5. Pentru confirmarea diagnosticului de infecție urinară joasă se recomandă identificarea nitriților/esterazelor leucocitare în urină, cu ajutorul bandeletelor, cel puțin la femeile aflate la primul episod de simptome urinare sugestive pentru ITU.	B
---	----------

Examinarea paraclinică cu rezultate pozitive, în prezența sindromului cistic, confirmă infecția urinară.

5.5.3.1. Recoltarea probei de urină

Proba de urină trebuie recoltată din jetul mijlociu și poate fi păstrată cel mult două ore la temperatura camerei sau conservată în frigider la 10° C, cel mult 24 ore. În ce privește necesitatea toaletei perineale înainte de recoltarea urinei, există ghiduri în care se arată că este suficientă depărtarea labiilor [31].

5.5.3.2. Testul pentru identificarea nitriților/esterazelor leucocitare în urină și pH-ului urinar

Bacilii Gram negativi produc nitriți în urină. Testele pentru identificarea nitriților/esterazelor leucocitare și pH-ului sunt cele mai ieftine și mai rapide teste pentru diagnosticul infecției urinare joase necomplicate și pot orienta către etiologie și atitudine terapeutică.

Metoda: se scufundă bandeleta în urina din eprubetă.

Test pozitiv – *prezența nitriților*: în 30 de secunde se produce virajul culorii (de la roz pal la roșu purpuriu).

Prezența nitriților crește probabilitatea de infecție urinară >5 ori, piuria moderată de >1,5 ori, iar prezența ambelor de >7 ori [29] **Ib**. Rezultă că valoarea predictivă a testului cu nitriți a fost mai mare decât al leucocituriei, fapt confirmat și de [32] **Ib**

Testul pozitiv confirmă diagnosticul de ITU și permite inițierea tratamentului [27] **IV**

Dacă păstrarea urinei la frigider, la 10° C se prelungește peste 24 ore, nitrit-test-ul devine fals pozitiv datorită înmulțirii bacteriilor.

Păstrarea urinei mai mult de 2 ore la temperatura camerei crește rata rezultatelor fals negative ca rezultat al leucocitolizei. Regimul sărac în nitrați și diureza mare pot da rezultate fals negative (experți români) **IV**

Dacă atât nitrit-test cât și testul de depistare a leucocit – esterazelor sunt negative, se poate exclude o ITU. În cazul pacienților examinați de către medicii de familie valoarea predictivă pozitivă a testului depășește 80%, iar sensibilitatea are cele mai bune valori de 90%. [33] **Ia**

Testul negativ reclamă efectuarea culturii semicantitative cu dip-slide.

Pb urinar acid, în prezența sindromului cistic, semnifică infecție cu *E. coli* sau / și TBC. *Pb urinar alcalin*, în prezența sindromului cistic, semnifică infecție cu germeni ureazoformatori (*Proteus*) sau litiază urinară. (experți români) **IV**

5.5.3.3. Cultura semicantitativă (dip slide test)

Această metodă nu a fost implementată în România.

Rezultate: Numărarea a cel puțin 10 unități formatoare de colonii (UFC) /ml de urină semnifică rezultat pozitiv al testului. 100 UFC/ml urină are o valoare predictivă pozitivă înaltă pentru diagnosticul de cistită la femeia simptomatică.

Depistarea a două tipuri de germeni sugerează fie contaminarea la recoltarea probei de urină de către pacientă (se va instrui pacienta să recolteze urina din mijlocul jetului urinar, după îndepărtarea labiilor) sau infecție urinară complicată.

Rezultatul negativ al testului reclamă examinarea sedimentului.

5.5.3.4. Examinarea sedimentului

Este esențial ca acest test să fie realizat de o persoană antrenată.

Metoda: o probă de urină de 10 ml este centrifugată timp de 5 minute la 2500 rotații / minut. Preparatul obținut este examinat la microscop 400X. Rezultat pozitiv: numărarea a cel puțin 20 bacterii/câmp. Rezultate pozitive ale examinării sedimentului urinar fac să nu mai fie necesară efectuarea uroculturii. [34] **Ib**

Sumarul de urină are valoare predictivă de 45,1%.

Microscopia are sensibilitate de 100% dar specificitatea este de 38,9%.

Diagnosticul este confirmat în 94,4% dacă se pot număra cel puțin 10 bacterii / câmp și în 88,9% dacă se găsesc cel puțin 5 leucocite /câmp. Dacă nu se descoperă microscopic leucocite, acest fapt are o valoare predictivă negativă de 94,7%. [35] **Ib**

5.5.3.5. Urocultura

RECOMANDĂRI

R6. Urocultura se recomandă în cazul persistenței sindromului cistic mai mult de 7 zile de la inițierea tratamentului sau în prezența comorbidităților.	C
--	----------

Urocultura este obligatorie în infecții urinare recurente sau în cazul prezenței factorilor complicanți. [36] **IV**

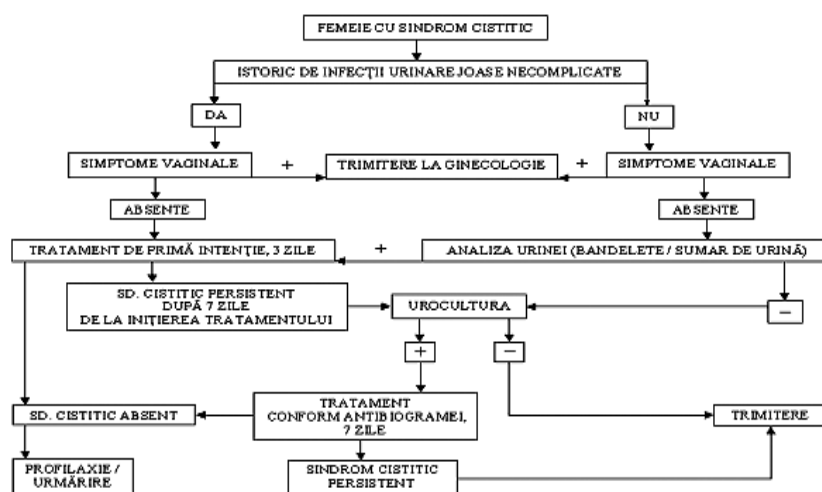
Concluzii diagnostic

- ✓ la pacienta cu sindrom cistic la care testul *cu bandelete pentru nitriți / esteraze leucocitare* este pozitiv sunt argumente suficiente pentru susținerea diagnosticului de ITU.
- ✓ în cazul în care testul cu bandelete depistează *doar leucociturie* este probabilă infecția urinară. Dacă leucocituria persistă și dacă nu se izolează germeni în urocultură după

o cură de antibiotice, se vor căuta bacili acid-alcoolorezistenți (TBC).

- ✓ la pacienta cu sindrom cistic la care se numără cel puțin *10 leucocite / câmp la examenul sumar de urină* sunt argumente puternice pentru diagnosticul de infecție urinară joasă.
- ✓ în absența leucocituriei, probabilitatea unei ITU este mai mică de 5%. Trebuie luată în considerație o colpită / uretrită. Se recomandă consult ginecologic.
- ✓ sindrom cistic cu febră peste 38,5° C cu sau fără: grețuri, vărsături, durere colicativă lombară, sunt argumente pentru infecție urinară înaltă.

5.5.4. Algoritmul de intervenție în infecția urinară joasă necomplicată la femeie, în absența sarcinii (figura nr. 2)



5.6. RECOMANDĂRI PENTRU TRATAMENT

Managementul infecțiilor urinare joase necomplicate în practica medicală primară se caracterizează printr-o varietate de atitudini, obiective și decizii terapeutice. Există tendința de

utilizare excesivă a datelor paraclinice pentru stabilirea diagnosticului și instituirea tratamentului, ceea ce impune reanalizarea pe bază de dovezi a unei strategii mai eficiente.

5.6.1. Consilierea pacientei

RECOMANDĂRI

R7. Se recomandă ca medicul de familie să explice pacientei caracterul benign al afecțiunii și posibilitatea apariției recidivelor.	C
--	----------

Pacientei i se explică benignitatea afecțiunii, factorii de risc (vezi cap.5.) și posibilitatea de apariție a recidivelor.

Se vor recomanda măsuri medicamentoase și nemedicamentoase cu scopul de a-i ameliora simptomatologia, de a steriliza urina și de a preveni recidivele.

Se poate recomanda în mod tradițional creșterea cantității de lichide ingerate, dacă nu sunt contraindicații, cel puțin doi litri pe zi, aplicarea de căldură local și tratarea constipației, chiar dacă nu s-a dovedit utilitatea acestor măsuri prin studii clinice.

5.6.2. Terapia antiinfecțioasă

RECOMANDĂRI

R8. În infecția urinară necomplicată la femeie, în absența sarcinii, diagnosticată după metodele expuse anterior, se recomandă tratament de primă intenție, în absența uroculturii.	B
--	----------

Preferințele medicilor în ceea ce privește tratamentul de primă intenție diferă de la o țară la alta. Factorii care trebuie luați în seama la alegerea terapiei antimicrobiene potrivite includ: farmacocinetica, spectrul de activitate al agentului antimicrobian, prevalența rezistenței în comunitate, efectele adverse și durata terapiei [37] **IV**.

În cabinetul medicului de familie, tratamentul de primă intenție al acestei afecțiuni are în vedere gradul de rezistență pe care *E. coli*, principalul microorganism responsabil de producerea infecției urinare, îl prezintă față de antibioticele utilizate în mod obișnuit pentru această boală. Terapia empirică cu antibiotice a pacientelor cu ITU trebuie să fie ghidată de o anamneză exactă care să evalueze modificările urinare, existența cateterismului vezical recent și tratamentele medicamentoase precedente [38] **IIb**.

Chiar dacă tratamentul antimicrobian de primă intenție al cistitelor acute inițiat fără urocultură favorizează utilizarea în exces a antibioticelor [39] **IIb**, acest demers este necesar (tabel II și III).

Tabel II. Rezistența *E. coli* la antibiotice în diverse țări - procente din tulpinile studiate

Țara/ Antibiotic	Tunisia	Spania 2002	Israel	Kablmeter 17 țări europene	SUA	Spania 1999
Nivelul dovezii	<i>IIb</i>	<i>III</i>	<i>III</i>	<i>IIb</i>	<i>III</i>	<i>IIa</i>
TMP-SMX	37,3	29%	33%	14,1%	17%	33%
Ciprofloxacina	-	16%	8,6%	<3%	2,5%	22
Norfloxacina	-	-	-	-	-	-
Amoxicilina	62,6	-	-	-	-	-
Amoxi/Clav	33,6	27%	37,1%	<3%	-	37%
Nitrofurantoin	-	4%	14%	<3%	0,8%	-
Fosfomicina	-	5%	-	<3%	-	1%
Ampicilina	-	57%	70,2%	29,8%	37,4%	-
Cefuroxima	-	24%	11,8%	-	-	13%
Producător de b-lactamasa	2,7-	-	-	-	-	0,2%

*) Valorile indicate în tabel arată media din 17 țări europene în care a avut loc studiul. Se remarcă rezistența microbiană scăzută în țările nordice europene și Austria și mare în Portugalia și Spania [40] **III**.

Tabel III. Rezistența *E. coli* la antibiotice în diverse țări - procente din tulpinile studiate

Țara/ Antibiotic	Rusia	Canada*	Marea Britanie	Spania	Franța
Nivelul dovezii	III	III	III	III	III
TMP-SMX	18,4	18,9	24,6	12,45	21,8
Ciprofloxacina	2,6	1,2	1,1	15,25	1,7
Norfloxacina	2,6	-	1,1	-	3,4
Amoxicilina	-	-	48,3	-	41,3
AMOXI/CLAV	-	-	4,3	-	36,7
Nitrofurantoin	2,9	0,1	13,2	5,25	-
Fosfomicina	-	-	-	4,5	0,9
Ampicilina	33,3	41	-	-	-
Gentamicina	5,9	-	-	-	1,6
Cefuroxima	-	-	-	18,5	22,4
Producător de b-lactamasa	-	-	-	-	-

Rezistența germenului poate varia semnificativ în funcție de perioada studiată, de teritoriu, de particularitățile populației studiate, de repetarea în timp a episoadelor infecțioase (primo-infecție sau infecție recurentă) și de existența unor simptome sau antecedente de expunere la risc [41] **IV**.

Datorită absenței datelor bazate pe dovezi cu privire la diagnosticul și tratamentul ITU la cabinetul medicului de familie din România, recomandările referitoare la antibioterapia în infecțiile urinare joase la femeie vor lua în considerare în acest moment dovezile internaționale, în special studiile care se referă la Europa. În România există numai studii efectuate în spitale (*tabel IV*), unde *E. coli* are o sensibilitate mare la nitrofurantoin.

Tabel IV. Rezistența *E. coli* la antibiotice, la pacienții internați în spitalele din România

Zona	Rezistența <i>E. coli</i> la antibiotice (%-nr. Tulpini)					
	Cluj*	București	Dolj		Iași**	
Nivelul dovezii	III	III	III			
Perioada studiului	1999-2000	2001-2002	2003	1997	1998	1999
Antibiotic						
TMP-SMX	-	-	72,%	-	-	-
Ciprofloxacina	-	39%	-	0	2,99	7,75
Norfloxacina	-	29%	<5%	0	2,99	7,75
Amoxicilina	-	-	-	-	-	-
AMOXI/CLAV	-	-	9,5%	-	-	-
Nitrofurantoin	17,65%	-	<5%	-	-	-
Fosfomicina	-	-	-	-	-	-
Ampicilina	-	-	63,2%	-	-	-
Gentamicina	-	-	<5%	-	-	-
Cefuroxima	-	-	-	-	-	-
Producător de b-lactamasa	-	-	-	-	-	-

Într-o încercare de a scădea rezistența uropatogenilor, folosirea nitrofurantoinului pentru tratamentul empiric al cistitei ușoare este suportabil și din perspectiva sănătății publice.[42] **IV**

În zonele cu tulpini de *E. coli* înalt rezistente la Trimetoprim-sulphametoxazol (TMP-SMX), se va evita utilizarea acestuia de primă intenție [38] **IIb**.

5.6.2.1. Agenții de primă intenție

Terapia antimicrobiană ameliorează simptomele. Ea nu este indicată în infecția asimptomatică. [94] **IV**

Se consideră eșec al terapiei antibiotice în ITU reparația sindromului cistic la mai puțin de 4 săptămâni. [43] **IIb**.

Odată stabilit diagnosticul de infecție urinară joasă necomplicată utilizând datele de mai sus, se inițiază tratamentul de primă intenție cu unul dintre agenții antiinfecțioși care urmează.

RECOMANDĂRI

R9. Ca tratament de primă intenție se recomandă administrarea orală de: Nitrofurantoin (400 mg, divizată în patru prize), TMP-SMX (320 mg TMP, divizată în două prize), timp de 3 zile.	B
--	----------

Nitrofurantoinul a fost analizat în 8 studii (5 europene), nivelele cele mai mici de rezistență a *E. coli* fiind semnalate de studiile nord americane (0,8% în SUA [44] **III** și 0,1% în Canada [45] **III**). În Europa se constată de asemenea procente mici de rezistență față de acest antibiotic, între 2,9% - Rusia și 13,2% în Marea Britanie. Rezistența *E. coli* la **TMP-SMX** a fost testată în toate cele 11 studii analizate, procentul de tulpini rezistente variind între 12,45% [46] **III** și 37,3% [47] **IIb**, cel mai recent indicând un nivel al rezistenței de 29%. [48] **III**

În 2001 au fost publicate rezultatele unui studiu prospectiv efectuat în Norvegia și care a analizat susceptibilitatea la antibiotice a uropatogenilor izolați de la 2 loturi de pacienți, spitalizați și tratați în ambulatoriu. Din cele 28066 tulpini *E. coli* analizate la ambele categorii de pacienți (56,7%, respectiv 68,3%), a fost înalt susceptibilă la Cefalotin, Nitrofurantoin și Mecillinam (peste 93%). Susceptibilitatea generală la Nitrofurantoin a bacteriilor analizate a fost apropiată la ambele loturi de 90% în ambulatoriu și 85% în spital, situație asemănătoare cu cea întâlnită în cazul **TMP-SMX** (81% respectiv 76%). Nivelul mic al consumului de antibiotice în Norvegia ar putea explica rezistența redusă a uropatogenilor la antibioticele studiate, comparativ cu datele din alte țări vestice. [49] **IIa**.

Comparând cu datele studiilor efectuate în Spania în ani diferiți - 1999 [50] **IIa** respectiv 2002 [48] **III** - se constată pe de

o parte scăderea în decurs de trei ani a procentului de tulpini de *E. coli* rezistente la **TMP-SMX** de la 33% la 29%, la Ciprofloxacina de la 22% la 16% și la Amoxicilina-clavulanat de la 37% la 27%, și pe de altă parte creșterea rezistenței la Fosfomicină de la 1% la 5% și la Cefuroxima de la 13% la 24%.

5.6.2.1.1. Nitrofurantoinul

Nitrofurantoinul poate fi administrat în doză de 100 mg x 4/zi, trei zile. În 2002 un studiu controlat randomizat efectuat în cabinetele medicilor de familie demonstrează eficacitatea Nitrofurantoinului administrat în doză de 100 mg x 4/zi, trei zile, comparativ cu placebo, atât în ceea ce privește ameliorarea simptomatologiei (la 77% respectiv 88% vindecare clinică la 3 respectiv 7 zile de la tratament) cât și a vindecării bacteriologice (la 80% respectiv 73% la 3 respectiv 7 zile de la terminarea terapiei). Loturile tratate cu placebo au avut o rată a vindecării clinice de 54% și 51% la 3 respectiv 7 zile de la tratament (vindecare bacteriologică lot a fost de 20% față de 40% placebo). [51] **Ib**

5.6.2.1.2. Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)

Combinăția Trimetoprim-sulfametoxazol poate fi folosită ca primă intenție în tratamentul ITU, administrat în doze de 160 mg TMP de două ori pe zi timp de trei zile [52] **Ib**.

La pacientele neînsărcinate cu vârsta mai mare de 12 ani care prezentau sindrom cistic și cel puțin 10000 germeni/ml, **TMP-SMX** a fost eficace în doză unică la 81-100% din cazuri. S-ar putea să fie o rată mai mare a recurențelor în acest tratament. Urocultura indică sensibilitate de 99% la TMP-SMX, 65% la cefalotina, 71% la ampicilina. Rezultatele cele mai bune s-au obținut cu **TMP- SMX** [12] **Ib**.

Un studiu efectuat la femei cu vârste între 16-50 ani cu disurie și polachiurie, cu nitriți sau/și leucocite prezente în urină a

confirmat o rezistență la **TMP-SMX** de 8,5%, deci poate fi folosit de primă intenție [53] **IIb**

Având în vedere faptul că rezistența uropatogenilor la **TMP-SMX** variază în funcție de mai mulți factori, într-un interval cuprins între 8,5% și 37,3 % el putând fi folosit de primă intenție cu rezultate bune [53] **IIb**, am putea sugera că cel puțin jumătate din ITU tratate cu acest medicament vor fi vindecate după trei zile.

RECOMANDĂRI

R10. Se recomandă evitarea tratamentului cu TMP-SMX în zonele în care rezistența E. coli față de acest medicament depășește 20%.	C
---	----------

În zonele cu tulpini de *E. coli* înalt rezistente la TMP-SMX, se va evita folosirea acestuia de primă intenție. [41] **IV**

Rezistența diferită la antibiotice, distribuția largă și prevalența crescută a tipului clonal de E-coli, dintre care 51% au dobândit rezistență la trimethoprim-sulphamethoxazole, are implicații pentru sănătatea publică [54] **IIb**

Folosirea recentă de către o pacientă a TMP-SMX prezintă un risc mai crescut de eșec clinic al ITU tratată cu acest medicament [55] **IIb**.

În perioada 1992 - 1999, prevalența rezistenței la TMP-SMX a crescut în special la femeile care au luat acest medicament, de peste 17 ori, sau la alt antimicrobian, de peste două ori [55] **IIb**, [9] **IIa**

Rezistența *E. coli* la TMP-SMX a fost testată în toate cele 11 studii analizate (*tabelele II și III*), procentul de tulpini rezistente variind între 12,45% [46] **III** și 37,3% [47] **IIb**, cel mai recent indicând un nivel al rezistenței de 29%. [48] **III**

Pentru zona europeană, semnificative sunt rezultatele studiului multicentric condus de Kahlmeter, care indică medii pentru 17 țări europene de 14,1% - cea mai mică rată de re-

zistență. Acest lucru poate demonstra că în această regiune procentul de tulpini de *E. coli* rezistente la TMP-SMX se menține la niveluri mai mici decât alte regiuni ale lumii (excepție făcând America de Nord) [40] **IIb**.

Dintre studiile efectuate în Europa, trei, multicentrice, au găsit tulpini rezistente în următoarele procente: 14,1[40] **IIb**, 18,4 [56] **III** și 21,8 [57] **III**; alte trei, retrospective, au arătat: 12,45 [46] **III**, 24,6 [58] **III** și 29 procente de tulpini rezistente [48] **III**, iar unul prospectiv [50] **IIa** a dovedit că o treime din tulpini au dezvoltat rezistență la acest medicament. Aceste rezultate arată o variabilitate importantă a rezistenței *E. coli* la TMP-SMX. În cinci dintre ele rezistența a fost sub 20% (3 studii europene și 2 Nord-americane).

RECOMANDĂRI

R11. Ca tratament alternativ de primă intenție se recomandă Acid nalidixic (4 g, divizată în patru prize) sau Amoxicilină - Acid clavulanic (2 g, divizată în două prize), timp de 3 zile.

B

5.6.2.1.3. Acidul nalidixic

Având în vedere sensibilitatea de peste 80% a *E. coli* la acid nalidixic, medicamentul reprezintă o bună alternativă terapeutică. [32, 33, 35] **IIb**

Acidul nalidixic se administrează timp de 3 zile în doze de 2g la 12 ore.

5.6.2.1.4. Beta-lactaminele

Amoxicilina-acid clavulanic se administrează în doze de 1g la 12 ore timp de trei zile.

5.6.2.2. Agenții de a doua intenție/de rezervă

RECOMANDĂRI

R12. Ca tratament de a doua intenție (la femeile cu ITU care nu tolerează medicamentele de mai sus sau când rezistența la TMP - SMX în teritoriu este peste 20%) se recomandă administrarea orală de Norfloxacin (800 mg, divizată în două prize) sau în mod excepțional, Ciprofloxacin (cu eliberare lentă - 500 mg în doză unică sau 250 mg, divizată în două prize).	A
--	----------

În aceasta categorie sunt incluse antibiotice utilizabile în prima linie pentru tratamentul infecțiilor urinare joase necomplicate la femeile care nu pot tolera medicamentele enumerate mai sus, care trăiesc în zone geografice unde prevalența rezistenței la **TMP-SMX** depășește rata de 10-20% [59] **IV**, sau care au factori de risc pentru aceasta rezistență.

Tabel V: Norfloxacină versus Ciprofloxacină (RCT) [60] Ib.

Terapie	Eficacitate bacteriologică	Eficacitate clinică
Norfloxacină 400 mg x 2/zi 3 zile (112 paciente)	91,9%	93,8%
Ciprofloxacină 500 mg doză unică (114 paciente)	91,2%	91,2%

Tabel VI: Eficiența Ciprofloxacinei, TMP-SMX și Nitrofurantoinului (RCT) [52] Ib.

Antibiotic	Eradicarea bacteriologică	
	La sfârșitul terapiei %	La 4-6 săptămâni %
Ciprofloxacina (100 mg x 2/zi 3 zile)	88	91
TMP-SMX (160/800 mg x 2/zi 7 zile)	93	79
Nitrofurantoin (100 mg x 2/zi 7 zile)	86	82

Tabel VII: Eficiența Ciprofloxacinei, Ofloxacinei și TMP/SM - durata tratamentului trei zile (RCT) [61] Ib

Antibiotic	Eradicarea bacteriologică		Vindecare clinică	Efecte adverse
	La sfârșitul terapiei	La 4-6 săptămâni		
Ciprofloxacina (100mg x 2/zi)	94%	89%	93%	31%
Ofloxacina (200 mg x 2/zi)	97%	87%	96%	39%
TMP-SMX (160/800 mg x 2)	93%	84%	95%	41%

Într-un trial controlat randomizat este evidențiată eficacitatea superioară a Ciprofloxacinei în suspensie orală față de TMP-SMX în tratamentul cistitelor acute la femeile peste 65 ani, înregistrându-se o vindecare clinică de 96% pentru Ciprofloxacina față de 87% pentru TMP-SMX și o rată a efectelor secundare mai mică în lotul Ciprofloxacinei (17%) decât în cel al TMP-SMX (27%) [62] **Ib.**

Fluorochinolonele (norfloxacină și ciprofloxacină) ar putea fi utilizate în tratamentul ITU ca agenți de prima linie alternativi [63] **IV**. Fluorochinolonele sunt indicate pentru managementul ITU acută necomplicată, la adulți. Proprietățile fluorochinolonelelor includ un spectru larg de acoperire, rate scăzute de rezistență și profiluri sigure. [42] **IV** Există însă o tendință de creștere a rezistenței tulpinilor de *E. coli* la fluorochinolone, fapt care poate fi un semnal de alarmă atât pentru medici cât și pentru pacienți, farmaciști, decidenți în politica sanitară. Aceasta sugerează orientarea către nitrofurantoin și limitarea prescrierilor empirice de fluorochinolone.

Norfloxacină se administrează în doze 400 mg de două ori pe zi, timp de 3-7 zile cu o rată a vindecării clinice de 100%, comparativ cu o rată de 95% vindecare clinică în cazul administrării în doză unică zilnică de 800 mg. [64] **Ib**. Administrată trei zile, 800 mg în două prize, are eficacitate similară cu a ciprofloxacină în doză unică de 500 mg. [60] **Ib**. Norfloxacină poate rămâne un antibiotic recomandabil în absența rezultatelor uroculturii datorită riscului de a crește rezistența tulpinilor de *E. coli* la aceasta. [65] **II**

Ciprofloxacină cu eliberare prelungită, administrată în doză unică de 500 mg timp de 3 zile poate fi preferată datorită compliancei mai mari a pacientului și unei rate a ameliorării clinice mai mari [66] **Ib**.

Utile în ITU mai sunt atât fosfomicina - trometamol doză unică de 3 g având aceeași eficacitate cu a nitrofurantoinului, 7 zile [68] **Ib**, trimethoprimul administrat 5 zile [69] **Ib**, cât și pivmecillinam și gatifloxacină.

Studii citate de Graninger probează eficacitatea și siguranța utilizării Pivmecillinam în tratamentul ITU joase și subliniază rata foarte scăzută a efectelor colaterale - diaree sau candidoză vaginală [70] **III**

Tabel VIII - Eficacitatea Ciprofloxacinei și Norfloxacinei în cistitele acute în funcție de durata tratamentului (RTC) [67] Ib.

Antibiotic/doză/durăță	Eradicare bacteriologică	Vindecare clinică
Ciprofloxacina - 500 mg doza unica - 250 mg x 2/z 7 zile	89% 98%	94% 100%
Ciprofloxacina - 100 mg x 2/zi 3 zile - 250 mg x 2/zi 3 zile - 250 mg x 2/zi 7 zile	93% 90% 93%	97% 100% 98%
Ciprofloxacina - 500 mg/zi 3 zile - 500 mg/zi 5 zile	92% 90%	Echivalente statistic
Norfloxacina (400 mg x 2/zi 7 zile)	94%	

5.6.3. Profilaxia recidivelor

5.6.3.1. Tratamentul antibiotic profilactic

RECOMANDĂRI

R13. Profilaxia antibiotică în ITU la femei nu se recomandă.	C
---	----------

Bacteriuria asimptomatică nu se tratează decât la gravide.

E. coli implicată în bacteriuria asimptomatică este mai puțin virulentă decât *E. coli* implicată în ITU simptomatice [71] **IV**. Infecțiile urinare în antecedente și administrarea de medicație antimicrobiană în ultima lună, indiferent dacă acestea au fost recomandate pentru o infecție urinară sau pentru o altă afecțiune pot fi factori de risc pentru ITU [22] **IV**

În literatură nu am găsit dovezi care să ateste utilitatea profilaxiei antibiotice în ITU joase necomplicate recurente la femei.

5.6.3.2. Activitatea sexuală

Pacientei i se va explica legătura dintre infecția urinară și activitatea sexuală intensă și mai ales un partener sexual nou, contracepția cu diafragmă și / sau spermicide, expunerea la frig, utilizarea intim-spray-urilor și igiena intimă exagerată. Vezica urinară va fi golită complet și cu regularitate.

Având în vedere rolul activității sexuale în patogenia ITU, apariția unei infecții urinare la adolescent poate fi un marker de debut al vieții sexuale. După caz, se vor investiga eventualele boli cu transmitere sexuale asociate. [72] **IV**

5.6.3.3. Estrogenii

RECOMANDĂRI

R14. Pentru prevenirea cistitelor recurente la femeile în postmenopauză se recomandă administrarea intravaginală de estrogeni.	A
---	----------

Administrarea intravaginală de estrogeni arată un beneficiu semnificativ al utilizării acestora față de placebo, reprezentând o metodă de prevenire a cistitelor recurente la femei în postmenopauză [73] **Ia**. Se pare că acționează îmbunătățind troficitatea epiteliului vaginal și ajutând la păstrarea unui echilibru a biosistemului local [72] **IV**.

5.6.3.4. Imunoterapia

RECOMANDĂRI

R15. Pentru profilaxia cistitelor recurente se recomandă administrarea de Uro-vaxom per os, o tabletă pe zi, timp de trei luni.	A
--	----------

Administrarea Uro-vaxom-ului o tabletă pe zi timp de trei luni, poate fi utilă pentru tratamentul și prevenția cistitelor recurente

[74] **Ib** reducând frecvența episoadelor de infecție urinară joasă necomplicată, a simptomelor, a bacteriuriei și a leucocituriei. El e bine tolerat, iar complianța pacienților este foarte bună. [75] **Ia**.

Stimularea imunității locale vaginale ar putea avea ca efect creșterea rezistenței la infecții urinare a persoanelor cu susceptibilitate mărită. [76] **Ia**

5.6.3.5. Sucul de afine/merișor (*Vaccinium myrtillus*)

RECOMANDĂRI

R16. Pentru scăderea numărului de episoade de ITU se recomandă consumul de suc sau tablete de afine/merișor, 250 ml de trei ori pe zi, timp de un an.	A
--	----------

Pacientelor cu ITU recurentă li se vor recomanda sucul de afine / merișor administrat în cantitate de 250 ml de trei ori pe zi timp de un an, sau tablete de afine / merișor, mai rentabile ca și cost. În acest mod diminuează numărul de episoade de infecții urinare joase necomplicate și consumului de antibiotice pentru această afecțiune, [77] **Ib**. La femeile în postmenopauză, sucul de afine/merișor consumat în cantitate de 300 ml zilnic, timp de 6 luni, ar putea reduce cu 50% bacteriuria și piuria [78] **III**.

5.6.3.6. *Lactobacillus*

RECOMANDĂRI

R17. Cu efecte preventive în infecția urinară joasă, necomplicată se recomandă suplimentarea dietei cu <i>Lactobacillus</i>.	B
---	----------

Într-un studiu randomizat publicat în 2003 [79] **Ib** se arată că administrarea de *Lactobacillus rhamnosus* pe cale orală (iaurt), deși a determinat o colonizare colonică la 78,6% din femeile participante la studiu, a reușit colonizarea vaginului

numai la 9,5% dintre acestea. Acest lucru sugerează că este necesară o altă cale de administrare a probioticului pentru a obține o re-echilibrare eficientă a florei vaginale.

Administrarea orală de *Lactobacillus* ar putea asigura colonizarea cu această bacterie a florei vaginale, cu efecte preventive în infecțiile urinare [80] **III**, asigurând un risc scăzut de recurență a infecțiilor urinare la femeile de vârstă fertilă [81] **III**.

Reechilibrarea biosistemului pare a fi din ce în ce mai mult acceptată ca alternativă terapeutică și preventivă în medicină [82] **IV**. Există opinii care subliniază importanța utilizării *Lactobacillus* pentru prevenția primară și secundară a infecțiilor urinare [83, 84,85] **III**.

Instilarea intravaginală de *Lactobacillus* GR-1, B-5 sau RC-14 ar reduce riscul pentru infecții urinare și ar îmbunătăți menținerea unei flore inițiale normale la acest nivel. [86] **IV**.

5.6.4. Alte tratamente

5.6.4.1. Metenamina

RECOMANDĂRI

R18. Metenamina nu se mai recomandă în infecțiile urinare joase necomplicate la femeie.	A
--	----------

Utilizată foarte mult în trecut ca dezinfectant urinar, metenamina s-a dovedit a fi ineficientă [87] **Ia**

5.6.4.2. Medicația antispastică

RECOMANDĂRI

R19. Medicația antispastică nu și-a demonstrat utilitatea și nu se recomandă în ITU la femeie.	C
---	----------

Medicația antispastică este încă folosită deși nu i s-a demonstrat utilitatea. [31] **IV**

5.6.5. Autosupravegherea

RECOMANDĂRI

R20. În cazul ITU recurente necomplicate, pacientele se pot autodiagnostica.	B
---	----------

Autosupravegherea poate fi folosită cu rezultate bune [87] **Ib**.

RECOMANDĂRI

R21. Managementul telefonic al ITU are rezultate similare consultației la cabinet, dacă prezentarea la medic nu este posibilă.	A
---	----------

Managementul telefonic al ITU are rezultate similare consultației la cabinet [88] **Ib**. Există studii care arată că femei de peste 18 ani, fără sarcină, HTA, DZ, sau boli renale s-au putut chiar autodiagnostica și autotrata în caz de ITU recurentă. Nu au fost efecte adverse serioase [34] **Ib**.

5.6.6. Monitorizarea ITU

RECOMANDĂRI

R22. Când simptomele persistă sau reapar, se recomandă supravegherea pacientei cu infecție urinară necomplicată, care constă în: monitorizarea factorilor de risc și evaluarea sindromului cistic la 7 zile de la inițierea tratamentului de primă intenție.	C
---	----------

Supravegherea pacientei diagnosticate cu infecție urinară joasă necomplicată, în absența uroculturii, presupune evaluarea persistenței simptomelor de sindrom cistic la 7 zile, după cele trei zile de tratament și monitorizarea factorilor de risc.

În situația insuccesului la tratamentul de primă intenție corect aplicat, pacientei i se recomandă urocultură și tratament antimicrobian, conform rezultatului acesteia. În cazul infecțiilor recurente fără succes terapeutic sau a apariției condițiilor pentru infecție urinară complicată, pacienta se trimite la un alt specialist (nefrolog, internist, urolog).

6. IMPLEMENTARE ȘI CRITERII DE AUDIT CLINIC

Criteriile de audit sunt axate pe recomandările cheie făcute pentru tratamentul ITU în medicina primară. Stadardele referitoare la aplicarea acestor recomandări vor fi elaborate pe plan local.

Este important ca îmbunătățirea criteriilor de audit în medicina de familie să se realizeze an de an și să se poată face compararea cu alte specialități medicale cu care vine în contact MF în domeniul ITU. Toate acestea pot duce la stabilirea unor jaloane realiste în atingerea standardelor propuse.

Recomandări cheie	Criteriu de audit	Alte recomandări relevante	Excepții	Definirea termenilor
MF depășește fact. de risc la pacienta cu sdr. cistic	Înregistrarea factorilor de risc% din paciente confirmă prezența fact. de risc		Alegerea pacientei	
La o femeie, neînsărcinată cu simptome urinare sugestive pentru ITU apărute în ultimele 72 ore, fără acuze genitale și în absența comorbidităților, dg. de ITU necomplicată se stabilește anamnestic	Înregistrarea cazurilor % din paciente cu ITU confirmă stabilirea anamnestică a diagnosticului		Alegerea pacientei	Algoritmul de diagnostic precizează pașii de urmat pentru stabilirea diagnosticului
Stabilirea dg. clinic poate fi suficientă ptr. a se iniția terapia de primă intenție	Înregistrarea cazurilor: % din pacientele cărora li s-a stabilit dg. clinic și s-a inițiat terapie de primă intenție	Utilizarea întrebărilor recomandate pentru stabilirea dg. clinic		
În prezența febrei, durerii lombare, a istoricului de boli renale, ITU recurente se recomandă examenul fizic general și local	Febră, durere lombară, istoric de boli renale, infecție urinară recurentă: % din paciente care au prezentat aceste simptome		Alegerea pacientei	

Pentru confirmarea dg. de ITU necomplicată se recomandă identificarea nitriților/ esterazelor leucocitare în urina folosind bandelele, cel puțin la femeile aflate la primul episod de boală	Bandelete:% din paciente au fost confirmate		Alegerea pacientelor	
În cazul persistenței sindromului cistic mai mult de 7 zile de la inițierea tratamentului sau în prezența circumstanțelor care complică ITU, se recomandă urocultura	Urocultura:% din paciente au necesitat urocultură		Alegerea pacientei	
MF explică pacientei benignitatea afecțiunii și posibilitatea apariției recidivelor	Recidive:% din paciente la care au apărut recidive		Alegerea pacientei	
În ITU joasă necomplicată la femeie diagnosticată după metodele expuse anterior (fără urocultură) se recomandă tratament de primă intenție	Tratament de prima intenție: % din paciente au beneficiat de prima intenție		Alegerea pacientei	Algoritm de diagnostic
Ca tratament de primă intenție se administrează oral: TMP - SMX, Nitrofurantoin, Ac. Nalidixic, timp de 3 zile	Administrarea TMP-SMX, Nitrofurantoin, Ac. nalidixic % din paciente care au primit acest tratament și la care simptomatologia s-a ameliorat	TMP-SMX 320 mg/zi, 3 zile Nitrofurantoin 400mg/zi, 3 zile	Alegerea pacientei Intoleanță la medicament Excepție în zonele în care rezistența <i>E. coli</i> >20%	
Ca tratament de a doua intenție se recomandă Norfloxacin per os sau, excepțional, Ciprofloxacin	Administrarea: Norfloxacin,Ciprofloxacin % din paciente care au beneficiat de tratament de a doua intenție	Norfloxacin 800mg/zi, 3 zile Ciprofloxacin 500mg Doza unica sau 250mg, 3 zile	Alegerea pacientei	
Medicația antimicrobiană în ultima lună este factor de risc pentru ITU	Medicație antimicrobiană în ultima lună: % din pacientele care au luat antibiotice în ultima lună și au raspuns nefavorabil la tratamentul ITU		Alegerea pacientei	
Nu se recomandă profilaxia antibiotică în ITU recurentă la femeie	Profilaxia antibiotică în ITU recurentă: % din paciente care nu au urmat	Pentru prevenirea ITU recurente se	Alegerea pacientei	

	profilaxie antibiotică Si au prezentat ITU recurentă	recomandă Uro-Vaxom 1tb/zi, 3 luni La femeia în postmenopauză se recomandă estrogeni intra-vaginal		
Pentru scăderea numărului de episoadelor de ITU și a consumului de antibiotice se recomandă consumul de suc sau tablete de afine/merisor timp de 1 an	Scăderea nr. de episoade: % din paciente care au consumat suc de afine și nu au dezvoltat episoade de ITU	Se mai recomandă: administrarea orală de <i>Lactobacillus</i> Nu se recomandă: Metanamina (ca dezinfectant) Medicația antispastică	Alegerea pacientei	
Autosupravegherea poate fi folosită cu rezultate bune	Autosupravegherea și management-ul telefonic: % din paciențele cu autosupraveghere și management telefonic care au fost rezolvate		Alegerea pacientei	

7. GLOSAR DE TERMENI

- Algoritm** – succesiune de operații elementare care constituie o schemă de rezolvare a unei probleme.
- Aplicabilitate** – gradul în care rezultatul observației, studiului sau recenziei rămâne adevărat și în alte situații.
- Autodiagnostic** – definirea caracteristicilor unei boli de către persoana care le resimte.
- Autosupraveghere** – observare atentă pentru controlarea propriilor simptome.
- Autotratement** – îngrijirea propriei persoane printr-un tratament adecvat.
- Critical Appraisal Skills Programme** – Program pentru însușirea unor aptitudini de evaluare critică.
- Căutătorul** – persoana care caută informația în bazele de date bibliografice disponibile.
- Coordonatorul echipei** – persoana care coordonează activitatea de elaborare a ghidului.
- Consens** – acordul majorității asupra unei probleme.
- Analiza cost-beneficiu** – analiză economică ce convertește efectele în aceeași termeni monetari ca și costurile și îi compară.
- Analiza cost-eficacitate** – analiză economică ce convertește efectele în termeni de sănătate și descrie costurile pentru un câștig adițional de sănătate (de ex. costul pentru un accident vascular cerebral adițional prevenit).
- Analiza cost-utilitate** – analiză economică ce convertește efectele în preferințe personale (sau utilități) și descrie cât de mult costă un câștig adițional de calitate (de ex. costul pe calitatea adițională - ajustată pe an de viață).

Evaluarea critică – procesul de evaluare și interpretare a dovezilor analizând în mod sistematic validitatea sa, rezultatele și relevanța.

Evaluatorul – persoana care evaluează critic articolele găsite, după metodologia CASP.

Fișă de căutare – Formular care conține întrebarea cu privire la obiectivul clinic reformulată PICO, tipul de articole dorite și cuvintele cheie.

Eficacitate – gradul în care o intervenție specifică, când se aplică în împrejurări obișnuite, realizează ceea ce își propune. Trialurile clinice ce evaluează eficacitatea sunt denumite câteodată trialuri management. Vezi intenția de a trata.

Excerpta Medica Database – bază de date electronică europeană de literatură farmacologică și biomedicală, cuprinzând 3 500 de jurnale din 110 țări. Perioada de acoperire: din 1974 până în prezent.

Empiric – Rezultatele empirice se bazează pe experiență (sau observație) într-o măsură mai mare decât pe raționament.

Standard de aur – Metoda, procedura acceptată în mare măsură ca fiind cea mai valabilă la care trebuie să se raporteze noile intervenții. Este importantă în mod particular în studiile acurateții testelor de diagnostic. De exemplu, cercetarea manuală e folosită câteodată ca standard de aur pentru identificarea trialurilor comparativ cu cercetarea electronică a bazelor de date, cum ar fi *MEDLINE*.

Incidența – numărul de noi cazuri de boală sau evenimente într-o populație într-o perioadă determinată de timp.

Ghid bazat pe dovezi – prezintă în mod explicit studiile pe care autorii s-au bazat când au stabilit fiecare recomandare.

Ghid de diagnostic și tratament – recomandări dezvoltate în mod sistematic, bazate pe dovezi științifice privind îngrijirile care trebuie acordate într-o anumită circumstanță clinică.

Implementatorul – persoana care observă procesul de realizare a ghidului și coordonează implementarea acestuia.

MEDLINE (*MEDlars onLINE*) – bază de date electronică creată de Biblioteca Națională de Medicină a SUA. Ea cuprinde milioane de articole din jurnale selecționate (în jur de 3.700). E valabilă pentru majoritatea bibliotecilor și poate fi accesată pe CD-ROM, pe Internet și pe alte mijloace. Perioada de acoperire: din 1966 până în prezent.

Meta-analiză – este utilizarea tehnicilor statistice în recenziile sistematice pentru a integra rezultatele studiilor incluse. De asemenea, se referă la recenziile sistematice ce utilizează metaanaliza.

National Ambulatory Medical Care Survey – Studiu despre îngrijiri medicale ambulatorii la nivel național.

National Medical Care Survey – Studiu despre îngrijiri medicale la nivel național.

National Hospital Medical Care Survey – Studiu despre îngrijiri medicale spitalicești la nivel național

Nonoxynol-9 – spermicid.

PICO – model de întrebare bine formulată pentru a putea căuta dovezile în literatura medicală. Conține p = pacient sau problemă (cărui/căreia i se aplică o intervenție); i = intervenție/procedură (o cauză, factor de pronostic, un tratament despre care dorim să aflăm informații); c = compararea intervenției (alternativa, dacă este necesar); o = rezultat așteptat în urma aplicării tratamentului sau procedurii respective.

Precizia – proporția tuturor titlurilor găsite care întrunesc criteriile științifice și relevanță.

Proiectul Quality-Med – program CNSMF de creștere a calității medicinei de familie prin elaborarea de ghiduri de practica medicală.

Protocoale – proceduri adaptate local sau liste, algoritmi produși în mod sistematic și care prezintă pași ce trebuie urmați în anumite condiții. Scopul lor este standardizarea procesului. Sunt stricte, rigide, iar abaterea de la ele este permisă doar în cazuri excepționale. Sunt dezvoltate de

reprezentanți ai tuturor profesioniștilor implicați în îngrijirea pacienților.

Recenzie (trecere în revistă) – este o recenzie sistematică și un rezumat al literaturii medicale.

Recenzie sistematică – sumarizare (rezumat) a literaturii medicale în care se folosesc metode explicite pentru a evalua critic studii individuale.

Recomandare – răspuns la o întrebare clinică formulat pe baza dovezilor.

Rețeaua de Dispensare Santinelă Medinet – unul dintre primele proiecte ale Societății Naționale de Medicina Familiei – Medicină Generală care are ca obiectiv crearea unui sistem informatic pentru colectarea datelor din asistența medicală primară în vederea cunoașterii situației reale în acest sector al sistemului de îngrijiri de sănătate.

Scritorul – persoana care assemblează și redactează forma finală a ghidului în toate cele patru variante.

Scrisoare metodologică – descrie procedurile preventive, de diagnostic, tratament și intervenții de reabilitare care sunt bazate pe consensul unor experți cunoscuți și care servesc ca directive pentru furnizorii de servicii medicale. Nu oferă alternative în ceea ce privește îngrijirile, efectele adverse și riscurile asociate intervenției la care se referă.

Secretar – persoana care participă la fiecare întâlnire de lucru a grupului și întocmește minută; are evidența scrisă a evoluției elaborării ghidului în toate etapele.

Sensibilitate – proporția studiilor din MEDLINE care întrunesc criteriile științifice și relevanță clinică.

Specificitate – proporția studiilor mai puțin sau deloc relevante care sunt excluse de strategia de căutare.

Sporadic – care se produce fără continuitate, rar.

Studiu caz-control – (sinonime: case referent study, retrospective study) un studiu ce începe cu identificarea oamenilor care au rezultatul sau boala ce prezintă interes

(cazurile) și grupurile de control potrivite, fără rezultat sau boală. Relația dintre un atribut (intervenție, expunere sau factor de risc) și rezultatul interesat e examinată comparând frecvența sau nivelul atributului în grupul de cazuri și grupul de control. De exemplu, pentru a determina dacă talidomida cauzează defecte la naștere, un grup de copii cu defecte la naștere (grupul de cazuri) ar putea fi comparat cu un grup de copii fără defecte la naștere (grupul de control). Atunci grupurile ar trebui comparate respectând rata (the proportion) expunerii la talidomidă prin administrarea medicamentului mamelor lor.

Studiu cohortă – (sinonime: incidență, studiu prospectiv) un studiu observațional în care un grup definit de persoane (cohorta) e urmărit în timp, iar rezultatele sunt comparate în subgrupuri ale cohorței, care au fost sau nu expuse, sau au fost expuse într-o anumită măsură la o intervenție sau alt factor de interes. Cohortele pot fi asamblate în prezent și urmărite în viitor (studiu de cohortă prospectiv) sau identificate din dosare realizate în trecut și urmărite până în prezent (studiu de cohortă istoric). Deoarece *distribuirea randomizată* nu se utilizează, ajustarea statistică trebuie realizată pentru a ne asigura că grupurile de comparare sunt similare, în măsura în care este posibil.

Studiu transversal – (sinonime: studiu de prevalență) un studiu ce examinează relația dintre boli (sau alte caracteristici de sănătate) și alte variabile de interes așa cum există ele la un moment dat într-o populație definită. Secvența temporală a cauzei și efectului nu poate fi, în mod necesar, să fie determinată într-un studiu secțional încrucișat.

Tratament de primă intenție – primul tratament recomandat.

Trial clinic controlat – studiu ce compară unul sau mai multe grupuri de intervenție cu unul sau mai multe grupuri de comparație (de control). Nu toate studiile controlate sunt randomizate, pe când toate trialurile randomizate sunt controlate.

Trial N-din-1 – studiu în care pacientul urmează perioade alternante de tratament, o perioada cu tratamentul experimental și o perioada cu un tratament alternativ sau placebo. De obicei, studiul este dublu orb, iar rezultatele sunt monitorizate. Perioadele de tratament se succed până când medicul și pacientul sunt convinși că tratamentele sunt complet (sau nu) diferite.

Valoarea predictivă negativă (-PV) – este proporția persoanelor cu test negativ care nu sunt bolnave.

Valoarea predictivă pozitivă – este proporția persoanelor cu rezultat pozitiv și care au boala. Vezi și *Valabilitatea externă* – vezi sinonim *aplicabilitate*.

Relevanță – vezi sinonim *aplicabilitate*.

8. ANEXE

Anexa 1

FACTORI DE RISC PENTRU INFECTIA URINARĂ JOASĂ LA FEMEIE

ITU la femeile tinere

Femeile tinere au ca factori de risc:

- ✓ activitatea sexuală, partener recent (mai recent de un an),
- ✓ contracepția cu diafragmă și spermicide,
- ✓ contracepția cu prezervative, în special cele acoperite cu Nonoxynol-9,
- ✓ antecedente de ITU mai ales dacă au debutat sub vârsta de 15 ani,
- ✓ ITU la mama pacientei,
- ✓ medicație antimicrobiană în ultima lună, indiferent pentru ce afecțiune.

ITU la femeile în postmenopauză

Femeile în postmenopauză au aceeași factori de risc ca și femeile tinere la care se adaugă cei legați de vârstă și modificări hormonale. Astfel într-un studiu caz-control multicentric, sunt relevați următorii factori de risc pentru femeile de 40-65 de ani:

- ✓ infecție urinară în ultimele 12 luni sau înaintea instalării menopauzei,
- ✓ incontinență urinară,
- ✓ expunere recentă la frig, de peste 30 de minute la nivelul mâinilor, picioarelor, spatelui sau feselor,
- ✓ golirea incompletă a vezicii.

Ca factori protectori au fost descriși, dar nu au fost confirmați: terapia de substituție estrogenică, menopauza instalată și, spre deosebire de femeia tânără, activitatea sexuală în ultimele 2 săptămâni.

ITU RECIDIVATĂ

ITU datorată *E. coli* a recidivat de trei ori mai frecvent decât cele datorate altor germeni.

Contracepția cu diafragmă cervicală, capsulă cervicală și / sau spermicide crește de 2 ori riscul unei reinfecții cu uropatogen diferit, nemodificându-l pe cel al reapariției infecției urinare cu același germeni.

Reapariția următoarei infecții urinare nu a fost influențată de tipul și durata tratamentului administrat, de rezistența germeului la tratament, de o infecție urinară complicată.

Nu s-au confirmat ca factori de risc pentru infecția urinară recurentă:

- ✓ baia în cadă,
- ✓ purtarea de lenjerie strânsă,
- ✓ indexul de masă corporală mare,
- ✓ urinatul pre și postcoital,
- ✓ urinatul frecvent,
- ✓ modul de ștergere a zonei perineale,
- ✓ statusul non-secretor,
- ✓ tipul tratamentului și durata lui la ITU precedentă.

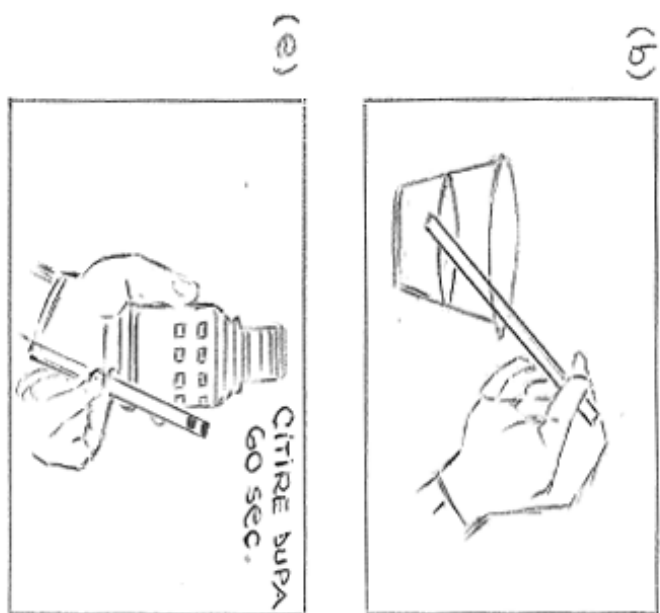
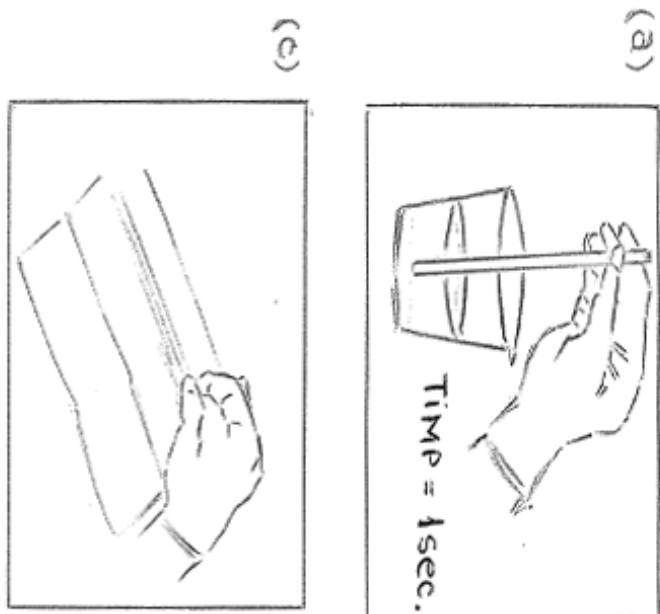
ANEXA 2

TESTUL CU BANDELETE REACTIVE DE IDENTIFICARE A NITRIȚILOR ȘI PH-ULUI URINEI

LISTA DE CONTROL

TESTUL SE EXECUTĂ CORECT, DACĂ:

1. puneți pe o masă un container cu **proba biologică** și un șervețel absorbant
2. verificați termenul de **valabilitate** al bandelețelor
3. luați o **bandeletă** din cutie
4. puneți capacul la loc **imediat**
5. inspectați **test-strip**-ul (decolorarea sau culoarea întunecată poate indica deteriorarea zonei de reactivi - în acest caz nu-l mai utilizați)
6. înmuiiați bandeleta **o secundă** în produsul biologic
7. trageți marginea bandeleței pe marginea recipientului pentru a îndepărta **excesul de urină**
8. întoarceți bandeleta pe fiecare parte și o loviți ușor pe un material absorbant (pentru a îndepărta excesul de urină și a preveni amestecul reactivilor. Urina în exces pe bandeletă poate da naștere rezultatelor incorecte)
9. așteptați **60 sec** (timpul optim de reacție)
10. țineți bandeleta în **poziție orizontală** în apropierea scalei de control
11. comparați cu grijă rezultatul cu **diagrama color** din eticheta DiaScreen (chiar dacă citirea este vizuală)



Anexa 3

INTERPRETAREA REZULTATELOR

IDENTIFICAREA NITRIUIILOR /ESTERAZELOR
LEUCOCITARE - după 60 sec.

REZULTATE:

- ✓ POZITIV - colorație roză
- ✓ NEGATIV - lipsa de modificare a culorii
- ✓ FALS POZITIV - prin înmulțirea bacteriilor, dacă urina este păstrată la frigider mai mult de 24 ore
- ✓ FALS NEGATIV - prin leucocitoliză, dacă urina e păstrată mai mult de 2 ore la temperatura camerei; regim alimentar sărac în nitrați; diureză mare.

Se impune efectuarea CULTURII SEMICANTITATIVE cu dip slide

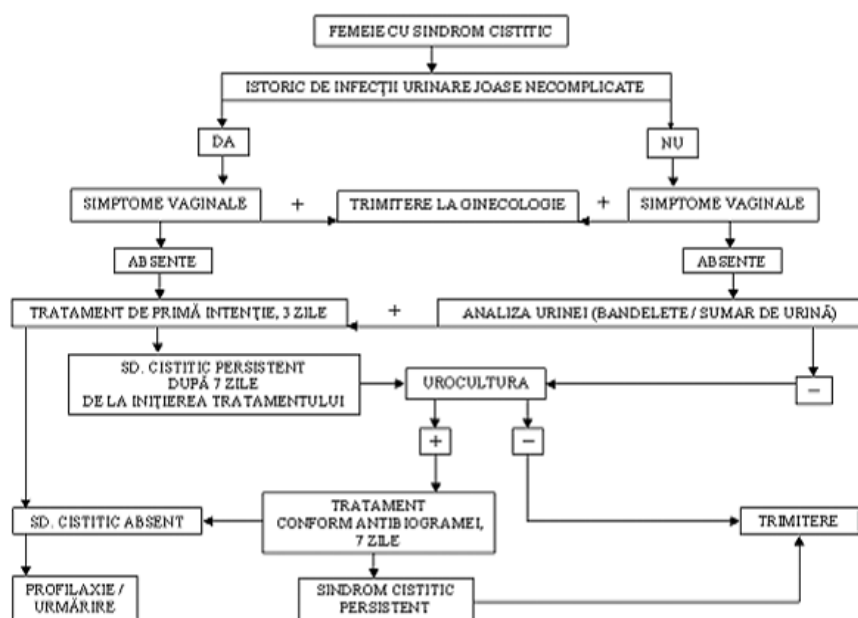
TESTUL PENTRU pH - URINAR - după 60 sec

REZULTATE:

- ✓ PH ACID + SD. CISTITIC = Infecție cu *E. coli* sau / și TBC
- ✓ PH ALCALIN + SD. CISTITIC = Infecție cu germeni ureazo - formatori (*Proteus*) sau litiază urinară

Anexa 4

ALGORITM DE INTERVENȚIE ÎN INFECȚIA URINARĂ JOASĂ NECOMPLICATĂ LA FEMEIE, ÎN ABSENȚA SARCINII



Recomandările sunt valabile pentru femeia adultă în absența sarcinii, fără: malformații de tract urinar, litiază urinară, manevre urologice, imunitate scăzută.

Etiologie - *Escherichia coli*: peste 75%, *Staphylococcus saprophyticus*: 5-10 %.

Diagnostic

Clinic: sindrom cistitic (disurie care începe înainte sau la debutul micțiunii, polachiurie, micțiune imperioasă, urini tulburi, durere suprapubiană) apărut în ultimele 72 ore

Disuria și polakiuria în absența iritației vaginale >90% diagnostic de ITU

- ✓ **Factori de risc la femeia tânără:** activitatea sexuală, partener nou (mai recent de 1 an), contracepția cu diafragmă și spermicide, ITU în antecedente, (mai ales cele cu debut <15 ani), ITU la mamă, medicație antimicrobiană în ultima lună;
- ✓ **Factori de risc la femeia în menopauză:** ITU în antecedente, golirea incompletă a vezicii, expunerea la frig ≥30 de minute;
- ✓ **Examenul fizic** nu aduce date suplimentare pentru diagnostic;
- ✓ **Examinarea paraclinică**

Identificarea nitriților / esterazelor leucocitare cu bandelele în urina proaspătă confirmă diagnosticul.

Identificarea ≥20 bacterii/câmp la examinarea microscopică a sedimentului urinar confirmă ITU.

Urocultura se recomandă în ITU recurente, ITU complicate și în sd cistic persistent <7 zile

Recomandări – se explică benignitatea afecțiunii, factorii de risc și posibilitatea apariției recidivelor.

- ✓ **Tratament de primă intenție:**
 1. **Nitrofurantoin:** 100 mg x 4/zi, 3 zile;
 2. **TMP-SMX:** 160 mg TMPx 2/zi, 3 zile (unde rezistența *E. coli* la acesta este <10-20%);
 3. **Acid nalidixic:** 2g x 2/zi, 3 zile;
 4. **Amoxicilină - Acid clavulanic:** 1g x 2 / zi, 3 zile.
- ✓ **Tratament de a doua intenție:**
 1. **Norfloxacin:** 400mg x2/zi, Ofloxacin, sau în mod excepțional:
 2. **Ciprofloxacin:** 250mg x 2/zi, 3 zile.
- ✓ **Tratament preventiv al recurențelor: Urovaxom,** 1 cp./zi, 3 luni consecutiv.

- ✓ suc de **afine / merișor** 250 ml x 3/zi, 12 luni sau 300ml/zi, 6 luni sau tablete.
- ✓ instilații vaginale cu **Lactobacillus**
- ✓ în postmenopauză tratament local cu **estrogeni**,
- ✓ **Urmărirea:** monitorizarea factorilor de risc, reevaluare la 7 zile și tratarea recidivelor.

Managementul telefonic al ITU are aceleași rezultate cu cel efectuat la cabinet.

II – simptome ale sindromului cistic+ examen de urină normal = se repetă examenul de urină

III – simptome ale sindromului cistic+ două examene de urină negative = suspiciune de uretrită (*Chlamydia trachomatis*) (3).

Anexa 5

ANTIBIOTICE UTILIZATE ÎN INFECȚIILE URINARE LA ADULȚI

TRIMETOPRIM - SULPHAMETOXAZOL - TMP /SMX	
Ațiune	– inhibă creșterea bacteriană prin inhibarea sintezei acidului dihidrofolic.
Doză	160 mg TMP de 2 ori / zi – 3 zile în ITU necomplicate – 10-14 zile în ITU complicate
Contraindicații	– hipersensibilitate – anemie megaloblastică prin deficit de acid folic
Interacțiuni	– creșterea timpului de protrombină (asociată cu warfarina) – purpura trombocitopenică (asociată cu diureticele) – depresia măduvei hematogene (asociată cu methotrexat) – creșterea nivelului zidovudinei
Utilizare în sarcină / alăptare	– clasa de siguranță C (nu a fost stabilit nivelul de siguranță în sarcină)
Precauții	– controlul hemoleucogramei – tratament discontinuu în caz de tulburări hematologice – în deficitul cronic de foliați (alcoolism, vârstnici, terapie anticonvulsivantă, malabsorbție); – în insuficiența renală / hepatică – litiază renală (se administrează lichide) – în alăptare (poate determina icter la sugar); – tratament discontinuu în caz de rash cutanat, sdr. Seven-Johnson, necoliză toxică epidermică, agranulocitoză).
NITROFURANTOIN	
Ațiune	– interferează cu metabolismul carbohidrat al bacteriilor prin inhibarea acetylCoA.
Doză	100 mg per os la 12 ore
Contraindicații	– hipersensibilitate dovedită – anurie / oligurie – insuficiență renală (Cl. Creat. <60 ml / min) – pielonefrită / abces perinefretic

<p>Interațiuni</p> <p>Utilizare în sarcină / alăptare</p> <p>Precauții</p>	<ul style="list-style-type: none"> - asocierea cu anticolinergice îi cresc absorbția și biodisponibilitatea - Antiacidele îi scad absorbția lui - Probenecidul îi crește toxicitatea - clasa de siguranță B (sigur în sarcină, dar beneficiile > riscurile) - neuropatie periferică severă (fatală) - prudență în: Insuf.renală, diabet, anemie, dezechilibre electrolitice, hipovitaminoză B (cresc riscul de efecte secundare) - suprainfecții fungice sau bacteriene - se va administra în timpul prânzului (pentru a crește toleranța și absorbția) - poate produce: pneumopatii interstițiale, fibroză pulmonară, nevrită optică, anemie hemolitică
AMOXICILIN	
<p>Acțiune</p> <p>Doză</p> <p>Contraindicații</p> <p>Interațiuni</p> <p>Utilizare în sarcină /alăptare</p> <p>Precauții</p>	<ul style="list-style-type: none"> - interferează cu sinteza mucopeptidelor celulelor peretelui bacterian, rezultând o activitate bactericidă 500 mg de 3 ori / zi; a nu depăși 3grame / zi - 7 zile în ITU necomplicate - 10-14 zile în pielonefrite - hipersensibilitate dovedită - reduce eficacitatea contraceptivelor orale - categoria de siguranță B (sigur în sarcină, dar beneficiile > riscurile) - a se ajusta doza în insuficiența renală
AMOXICILIN – ACID CLAVULANIC	
<p>Acțiune</p> <p>Doză</p> <p>Contraindicații</p> <p>Interațiuni</p>	<ul style="list-style-type: none"> - identic ca în cazul Amoxicilinei; - în plus, acțiunea inhibitorie a clavulanatului de potasiu asupra beta-lactamazelor extinde spectrul antibacterian al amoxicilinei 625 mg de 2 ori / zi - 3 zile - hipersensibilitate la b-lactamine (peniciline și cefalosporine) - afecțiuni hepatice severe - asocierea cu allopurinol crește frecvența reacțiilor alergice cutanate

<p>Utilizare în sarcină / alăptare</p> <p>Precauții</p> <p>Reații adverse</p>	<ul style="list-style-type: none"> - scade efectul contraceptivelor orale - utilizat dacă beneficiul > riscul; - antibiotic din categoria B - poate fi administrat la femeia care alăptează - preparatul trebuie păstrat la loc uscat - dozarea enzimelor hepatice, hemoleucograma - reacții de hipersensibilizare (Edem angioneurotic, anafilaxie, vasculite de hipersensibilitate, rash cutanat, urticarie, eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson, necroza epidermica toxica, dermatita buloasa exfoliativa, nefrita interstițiala) - rar întâlnite - reacții gastro-intestinale - convulsii (în insuficiența renală)
CIPROFLOXACIN	
<p>Acțiune</p> <p>Doză</p> <p>Contraindicații</p> <p>Interacțiuni</p> <p>Utilizare în sarcină / alăptare</p> <p>Precauții</p>	<ul style="list-style-type: none"> - inhibă sinteza AND bacterian, implicat înmulțirea bacteriană. 500 mg de 2 ori / zi per os - 3 zile în cistita necomplicată - 7-14 zile în ITU complicate - hipersensibilitate dovedită - antiacidele și sărurile de Fier reduc nivelul seric; - scade efectul fenitoinii - crește toxicitatea teofilinei, cefeinei, digoxin - crește efectul anticoagulantelor - grupa de siguranță C (nu s-a dovedit siguranța la gravidă) - în caz de administrare prelungită: evaluarea funcțiilor hepatice, renale, hematopoietice - ajustarea dozei în caz de disfuncție renală - risc de suprainfecție în caz de adm.prelungită - fotosensibilitate
NORFLOXACIN	
<p>Acțiune</p> <p>Doză</p> <p>Contraindicații</p> <p>Interacțiuni</p>	<ul style="list-style-type: none"> - inhibă replicarea AND bacterian 400 mg de 2 ori / zi - 3 zile - hipersensibilitate dovedită la Norfloxacină ; - nu se va administra persoanelor < 18 ani - -

Utilizare în sarcină / alăptare	- nu se utilizează la gravide și în perioada de alăptare
Precauții	- se evită administrarea < vârsta de 18 ani - prudență la pacienții cu afecțiuni gastrice
ACID NALIDIXIC	
Acțiune	- antibiotic de sinteză foarte activ pe germeni Gram-negativi
Doză	- acționează prin inhibarea replicării AND bacterian 4 grame / zi în 4 prize - 3 zile
Contraindicații	- infecții cu germeni rezistenți la acidul nalidixic
Interacțiuni	- -
Utilizare în sarcină / alăptare	- nu se recomandă utilizarea în sarcină
Precauții	- antibiotic de grupa C - se evită utilizarea la sugari - prudență la pacienții cu hepatopatii grave, nefropatii, ateroscleroză cerebrală, epilepsie

Anexa 6

COSTURILE ANTIBIOTICELOR UTILIZATE ÎN ITU

Antibiotic	Cost/ comprimat (EU)		Cost/zi de tratament (EU)		Cost tratament complet (EU)	
	Minim	Maxim	Minim	Maxim	Minim	Maxim
TMP-SMX	0,02	0,08	0,08	0,32	0,24	0,96
Nitrofurantoin	0,02	0,04	0,08	0,16	0,24	0,48
Amoxicilină- clavulanat	1,35	1,44	2,70	2,88	8,1	8,64
Acid nalidixic	0,03	0,05	0,12	0,20	0,48	0,80
Norfloxacină	0,19	0,20	0,38	0,4	1,14	1,2
Ciprofloxacina	0,14	0,34	0,24	0,68	0,72	2,04

9. BIBLIOGRAFIA

1. Flach SD, Longenecker JC, Tape TG, Bryan TJ, Parenti C, Wigton RS. The relationship between treatment objectives and practice patterns in the management of urinary tract infections. *Med Decis Making*. 2003 Mar-Apr;23(2):131-9.
2. Huang ES, Stafford RS. National patterns in the treatment of urinary tract infections in women by ambulatory care physicians. *Arch Intern Med*. 2002 Jun 10; 162 (11): 1310.
3. Car J, Svab I, Kersnik J, Vegnuti M. Management of lower tract infection in women by Slovene GPs. *Fam Pract* 2003 Aug; 20 (4): 452-6.
4. Bosisio V, Stella R., Castagna S., Marchetti F. A prospective study on the practice of management of urinary tract infections by general practitioners in Italy: clinical pathways (Part II). *Arch Ital Urol Adrol*. 2003 Jun; 75(2): 93-8.
5. Vaccheri A, Castelvetti C, Esaka E, Del Favero A, Montanaro N. Pattern of antibiotic use in primary health care in Italy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000 Aug;56(5):417-25.
6. Saint S, Scholes D, Fihn SD, Farrell RG, Stamm WE. The effectiveness of a clinical practice guideline for the management of presumed uncomplicated urinary tract infection in women. *Am J ed*. 1999 Jun;106(6):636-41.
7. Foxman B, Barlow R, D Arcy H, Gillespie B, Sobel JD: Urinary tract infections: self reported incidence and associated costs; *Ann Epidemiol* 2000 Nov 10(8):509-15
8. Kumamoto Y și colab: Comparativ studies on activities of antimicrobial agents against causative organisms isolated from patients with urinary tract infections (2000). II. Background of patients] *Jpn J Antibiot* 2002 Aug;55(4):399-411

9. Christiaens TH, Heytens S, Verschraegen G, De Meyere M, De Maer J.:Which bacteria are found in Belgian women with uncomplicated urinary tract infections in primary health care, and what is susceptibility pattern anno 95-96? *Acta Clin Belg* 1998 Jun; 53(3): 184-8
10. Mărginean, Marius, sub redacția „Rețeaua de Dispensare santinelă Medinet“, Editura „Brumar“ la Timișoara, 2004
11. Ferrer Ruscalleda F, Elia S, Garcia Sanchez E, Garcia Rodrigues J.: Prevalence of Urinary infections in the community and their susceptibility to cefixime *Rev Esp Quimioter* 1999 Mar; 12(1): 41-7
12. Greenberg RN, Reilly PM, Luppen KL, Weinanadt WJ, Ellington LL, Bollinger MR. Randomized Study of Single-Dose, Three-Day, and Seven - Day Treatment of Cystitis in Women; *The Journal of Infectious Disease* 1986 feb; 153 (2): 277-82 val: Ib (RCT)
13. Handley MA, Reingold AL, Shiboski S, Padian NS. Incidence of acute urinary tract infection in young women and use of male condoms with and without nonoxynol-9 spermicides. *Epidemiology*. 2002 Jul;13(4):431-6.
14. Potts JM, Ward AM, Rackley RR: Association of chronic urinary symptoms and ureaplasma urealyticum; *Urology* 2000 Apr 55 (4):486-9.
15. Osterberg E, Aspervall O, Grillner L, Persson E: Young women with symptoms of urinary tract infections. Prevalence and diagnosis of chlamydial infection and evaluation of rapid screening bacteriuria; *Scand J Prim Health Care* 1996 Mar; 14(1):43-9.
16. Kunin CM, Evans C, Bartholomew D, Bates DG: The antimicrobial mechanism of the female urethra: a reassessment, *J Urol* 2002 Aug;168(2):413-9.
17. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE: Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women; *J Infect Dis* 2000 Oct 182(4) 1177-82

18. Foxman B și colab: Uropathogenic *Escherichia coli* are more likely to be shared between heterosexual partners; *Am J Epidemiol.* 2002 Dec 15; 156(12):1133-40
19. Hooton TM A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women, 2000 *N Engl J Med* 2000; Oct5;343(14);1037-9
20. Foxman B, Somsel P, Tallman P, Gillespie B, Raz R, Colodner R, Kandula D, Sobel JD: Urinary tract infection among women aged 40 to 65: behavioral and sexual risk factors
21. Hooton TM: Recurrent urinary tract infection in women; *J Antimicrob Agents* 2001 Apr, 17(4):259-68
22. Hooton TM: Pathogenesis of urinary tract infections: an update, *Journal of Antimicrob Chemother* 2000 46 Suppl 1-7 val: IV (review)
23. Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD, Roth R, Heuser J, Hultgren SJ: Intracellular bacterial biofilm - like pods in urinary tract infection, *Science* 2003 Jul 4; 301(5629):105-7
24. Foxman B, Gillespie B, Koopman JS, Zhang I, Pallin K, Tallman P, Marsh JV, Spear S, Sobel JD, Marty MJ, Marrs CF: Risk factors for second urinary tract infection among college women; *Am J Epidemiol*, 2000 Jun15; 151(12) 1194:205
25. Mazzola BL, von Vigier RO, Marchand S, Tonz M, Bianchetti MG: Behavioral and functional abnormalities linked with recurrent urinary tract infections in girls. *J Nephrol.* 2003 Jan-Feb;16(1):133-8
26. Abdul-Ghani MA, Glicberg F, Sahagian H [High incidence of resistant pathogens in community acquired bacteriuria from patients in the Jerusalem area with lower urinary tract infections] *Harefuah.* 2002 Dec;141(12):1032-5, 1091, 1090.
27. Bent S, Saint S. The optimal use of diagnostic testing in women with acute uncomplicated cystitis *Dis Mon* 2003 Feb;49(2):83-98
28. Baerheim A, Digranes A, Jureen R, Malterud K. Generalized symptoms in adult women with acute uncomplicated

- lower urinary tract infection: an observational study. MedGenMed. 2003 Jul 1;5(3):1
29. Medina-Bombardo D, Segui-Diey M, Roca-Fusalba C, Llobera J: What is the predictive value of urinary symptoms for diagnosing urinary tract infection in women? Fam Pract 2003 Apr 20(2):103-7
 30. Stephen Bent, MD; Brahmajee K. Nallamotheu, MD, MPH; David L. Simel, MD, MHS; Stephan D. Fihn, MD, MPH; Sanjay Saint, MD, MPH Does This Woman Have an Acute Uncomplicated Urinary Tract Infection? JAMA 2002;287:2701-2710
 31. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin AWMF Register, AWMF online, awmf@uni-duesseldorf.de: Brennen beim Wasserlassen AWMF online, September1999
 32. Abu Shaqra Q. Occurrence and antibiotic sensitivity of Enterobacteriaceae isolated from a group of Jordanian patients with community acquired urinary tract infections. Cytobios. 2000;101(396):15-21.
 33. Dromigny JA, Ndoye B, Macondo EA, Nabeth P, Siby T, Perrier-Gros-Claude JD. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae uropathogens in Dakar, Senegal: a multicenter study. Diagn Microbiol Infect Dis. 2003 Dec;47(4):595-600
 34. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE: Patient initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women, Ann Intern Med 2001 Jul 3;135(1):9-16
 35. Talon D, Lallemand-De-Conto S, Thouverez M, Bertrand X. [*E. coli*: resistance to quinolones and beta-lactams of clinical strains isolated in the Franche-Comté region of France] Pathol Biol (Paris). 2004 Mar;52(2):76-81.
 36. Orenstein R, Wong ES. Urinary tract infections in adults. Am Fam Physician. 1999 Mar 1;59(5):1225-34, 1237
 37. Nicolle LE. Urinary tract infection Am J Med. 2002 Jul 8;113 Suppl 1A:35S-44S.

38. Bonadio M, Meini M, Spitaleri P, Gigli C. Current microbiological and clinical aspects of urinary tract infections. *Eur Urol.* 2001 Oct;40(4):439-44;discussion 445.
39. Gupta K, Sahm DF, Mayfield D, Stamm WE. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. *Clin Infect Dis.* 2001 Jul 1;33(1):89-94. Epub 2001 Jun 05
40. Kahlmeter G; ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Jan;51(1):69-76.
41. Bonadio M, Meini M, Spitaleri P, Gigli C. Current microbiological and clinical aspects of urinary tract infections. *Eur Urol.* 2001 Oct; 40(4):439-44; discussion 445.
42. Schaeffer AJ. The expanding role of fluoroquinolones.. *Am J Med.* 2002 Jul 8; 113 Suppl 1A: 45S - 54S.
43. Bjerrum L, Dessau RB, Hallas J - Treatment failures after antibiotic therapy of uncomplicated urinary tract infections. A prescription database study. - *Scand J Prim Health Care* 2002 Jun; 20 (2): 97 - 101
44. Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, Jones ME, Sahm DF. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Aug;46(8):2540-5.
45. Zhanel GG, Karlowsky JA, Harding GK, Carrie A, Mazzulli T, Low DE, Hoban DJ. A Canadian national surveillance study of urinary tract isolates from outpatients: comparison of the activities of trimethoprim-sulfamethoxazole, ampicillin, mecillinam, nitrofurantoin, and ciprofloxacin. The Canadian Urinary Isolate Study Group. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Apr;44(4):1089-92.
46. Garau M, Latorre A, Alonso-Sanz M. [Fosfomicin: an underrated antibiotic for urinary tract infections due to

- Escherichia coli]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001 Dec;19(10):462-6.
47. Smaoui H, Mahjoubi F, Boutiba I, Jouaihia W, Thabet L, Znazen A, Kammoun A, Mezghanni S, Triki O, Hammami A, Ben Hassen A, Kechrid A, Ben Redjeb S.: Antibiotic resistance among *E. coli* isolates from urinary tract infections (1999-2000): a multicenter study. *Tunis Med*. 2003 Jun; 81(6):390-4.
 48. Alonso Sanz M, Abad Becquer MI: Phenotypes of resistance in community urinary tract isolates of *Escherichia coli*: therapeutic implications. *Med Clin (Barc)*. 2003 Mar 22;120(10):361-4.
 49. Grude N, Tveten Y, Kristiansen BE. Urinary tract infections in Norway: bacterial etiology and susceptibility. A retrospective study of clinical isolates. *Clin Microbiol Infect*. 2001 Oct;7(10):543-7.
 50. Daza R, Gutierrez J, Piedrola G. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2001 Sep;18(3):211-5.
 51. Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract*. 2002 Sep;52(482):729-34.
 52. Iravani A, Klimberg I, Briefer C, Munera C, Kowalsky SF, Echols RM. A trial comparing low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother*. 1999 Mar;43 Suppl A:67- 75.
 53. Richards DA, Toop LJ, Chambers ST, Sutherland MG, Harris BH, Jones MR, McGeocch GR, Peddie B: Antibiotic resistance in uncomplicated urinary tract infections - problems with interpreting cumulative resistance rates from community laboratories. *NZ Med J* 2002 Jan 25; 115 (1146): 12-4

54. Manges AR, Johnson JR, Foxman B, O'Bryan TT, Fullerton KE, Riley LW: Widespread distribution of urinary tract infections caused by a multidrug-resistant *Escherichia Coli* clonal group; *N Engl J Med* 2001 Oct 4; 345(14): 1007-13
55. Brown PD, Freeman A, Foxman B. Prevalence and predictors of trimethoprim-sulfamethoxazole resistance among uropathogenic *Escherichia coli* isolates in Michigan. *Clin Infect Dis* 2002 Apr 15;34(8):1061-6
56. Strachunskii LS, Sekhin SV, Abramova ER, Reshed'ko GK, Petrochenkova NA, Eidel'shtein IA, Suvorov MM, Krechikova OI, Il'ina VN, Petrova TA, Gugutsidze EN, Furltova NM. [Antibacterial drug resistance of gram-negative agents causing urinary infections in female outpatients in Russia: results of multicenter study]. *Ter Arkh.* 2000;72(6):30-5.
57. Goldstein FW. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. Multicentre Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000 Feb;19(2):112-7.
58. Barrett SP, Savage MA, Rebec MP, Guyot A, Andrews N, Shrimpton SB. Antibiotic sensitivity of bacteria associated with community-acquired urinary tract infection in Britain. *J Antimicrob Chemother.* 1999 Sep;44(3):359-65.
59. Gupta K. Addressing antibiotic resistance.. *Am J Med.* 2002 Jul 8; 113 Suppl 1A: 29S - 34S.
60. Auquer F, Cordon F, Gorina E, Caballero JC, Adalid C, Batlle J; Urinary Tract Infection Study Group. Single-dose ciprofloxacin versus 3 days of norfloxacin in uncomplicated urinary tract infections in women. *Clin Microbiol Infect.* 2002 Jan;8(1):50-4
61. McCarty JM, Richard G, Huck W, Tucker RM, Tosiello RL, Shan M, Heyd A, Echols RM. A randomized trial of short-course ciprofloxacin, ofloxacin, or trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of acute urinary tract infection in women. Ciprofloxacin Urinary Tract Infection Group. *Am J Med.* 1999 Mar;106(3):292-9.

62. Gomolin IH, Siami PF, Reuning-Scherer J, Haverstock DC, Heyd A; Oral Suspension. Study Group. Efficacy and safety of ciprofloxacin oral suspension versus trimethoprim-sulfamethoxazole oral suspension for treatment of older women with acute urinary tract infection. *J Am Geriatr Soc.* 2001 Dec;49(12):1606-13.
63. Cox CE, Marbury TC, Pittman WG, Brown GL, Auerbach SM, Fox BC, Yang JY. A randomized, double-blind, multicenter comparison of gatifloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection and pyelonephritis. *Clin Ther.* 2002 Feb;24(2):223-36
64. Pimentel FL, Dolgner A, Guimaraes J, Quintas M, Mario-Reis J. Efficacy and safety of norfloxacin 800 mg once-daily versus norfloxacin 400 mg twice-daily in the treatment of uncomplicated urinary tract infections in women: a double-blind, randomized clinical trial. *J Chemother.* 1998 Apr;10(2):122-7.
65. Goettsch W, van Pelt W, Nagelkerke N, Hendrix MG, Buiting AG, Petit PL, Sabbe LJ, van Griethuysen AJ, de Neeling AJ. Increasing resistance to fluoroquinolones in escherichia coli from urinary tract infections in the netherlands. *J Antimicrob Chemother.* 2000 Aug;46(2):223-8.
66. Henry DC Jr, Bettis RB, Riffer E, Haverstock DC, Kowalsky SF, Manning K, Hamed KA, Church DA. Comparison of once-daily extended-release ciprofloxacin and conventional twice-daily ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Clin Ther* 2002 Dec; 24(12): 2088-104.
67. Iravani A, Tice AD, McCarty J, Sikes DH, Nolen T, Gallis HA, Whalen EP, Tosiello RL, Heyd A, Kowalsky SF, et al. Short-course ciprofloxacin treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women. The minimum effective dose. The Urinary Tract Infection Study Group [corrected]. *Arch Intern Med.* 1995 Mar 13;155(5):485-94.

68. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther.* 1999 Nov;21(11):1864-72.
69. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents*, 1998 Apr; 10(1): 39-47.
70. Nilsson AI, Berg OG, Aspevall O, Kahlmeter G, Andersson DI Biological costs and mechanisms of fosfomycin resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Sep;47(9):2850-8.
71. Vranes J, Kruzic V, Sterk-Kuzmanovic N, Schonwald S.; Virulence characteristics of *Escherichia Coli* strains causing asymptomatic bacteriuria; *Infection.* 2003 Aug; 31 (4): 216-20
72. Weir M, Brien J: Adolescent urinary tract infections; *Adolesc Med.*, 2000 Jun; 11(2) 293-313
73. Cardozo I, Lose G, McClish D, Versi E, de Koning Gans H. A systematic review of estrogens for recurrent ITU: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT committee). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001; 12(1): 15-20.
74. Magasi P, Panovics J, Illes A, Nagy M: Uro-Vaxo and the management of recurrent urinary tract infection in adults: a randomized multicenter double-blind trial. *Eur Urol* 1994; 26(2): 137-140.
75. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active *E. coli* fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2002 Jun;19(6):451-6.
76. Uehling DT, Hopkins WJ, Balish E, Xing Y, Heisey DM. Vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection: phase II clinical trial. *J Urol* 1997 Jn; 157 (6): 2049-52.

77. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol* 2002 Jun; 9 (3): 1558 - 62.
78. Fleet JC. New support for a folk remedy: cranberry juice reduces bacteriuria and pyuria in elderly women. *Nutr Rev* 1994 May; 52 (5): 168-70.
79. Colodner R, Edelstein H, Chazan B, Raz R. Vaginal colonization by orally administered *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Isr Med Assoc J.* 2003 Nov; 5(11):767-9.
80. Reid G, Bruce AW, Fraser N, Heinemann C, Owen J, Henning B. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2001 Feb;30(1):49-52.
81. Kontiokari T, Laitinen J, Jarvi L, Pokka T, Sundqvist K, Uhari M. Dietary factors protecting women from urinary tract infection. *Am J Clin Nutr.* 2003 Mar; 77(3):600-4.
82. Reid G, Bruce AW. Urogenital infections in women: can probiotics help?. *Postgrad. Med J* 2003 Aug; 79 (934):428-32.
83. Bruce AW, Reid G. Probiotics and the urologist. *Can J Urol* 2003 Apr; 10(2): 1785 - 9.
84. Reid G. Probiotics for urogenital health. *Nutr Clin Care.* 2002 Jan-Feb;5(1):3-8.
85. Reid G. The role of cranberry and probiotics in intestinal and urogenital tract health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2002;42(3 Suppl):293-300.
86. Reid G, Burton J. Use of *Lactobacillus* to prevent infection by pathogenic bacteria. *Microbes Infect.* 2002 Mar;4(3):319-24.
87. Lee B, Bhuta T, Craig J, Simpson J. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software. ISBN: 1464-780X
88. Barry HC, Hickner J, Ebell MH, Ettenhofer T - A randomized controlled trial of telephone management of suspected urinary tract infections in women