

Cistites em Situações Especiais: Tratamento

*Autoria: Sociedade Brasileira de Infectologia e
Sociedade Brasileira de Urologia*

Elaboração Final: 13 de julho de 2004

Participantes: Lopes HV, Tavares W

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

Trabalhos publicados em revistas médicas nos últimos dez anos e pesquisa na Internet.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

Apresentar, de forma sucinta e didática, as diretrizes fundamentais para o tratamento das infecções complicadas do trato urinário.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

CISTITE NA GRÁVIDA

TRATAMENTO EMPÍRICO

Em pacientes grávidas com cistite devem ser realizados, além do exame de elementos anormais e sedimento de urina (urina tipo I), valorizando-se leucocitúria e, secundariamente, hematúria, a cultura de urina e o teste de sensibilidade a antimicrobianos (antibiograma). Isto porque a morbidade e o possível agravamento da infecção exigem um controle mais rigoroso do tratamento, da evolução e da cura. No entanto, esta conduta não impede que a paciente seja medicada com terapia empírica, embora instituída apenas após a colheita de urina para os exames citados¹(C)²(A).

Pacientes grávidas têm algumas contra-indicações relativas a determinados antimicrobianos. Assim, todos os agentes pertencentes à classe das quinolonas devem ser evitados (exceto em situações excepcionais, quando não existir nenhum outro antimicrobiano potencialmente útil); a associação sulfametoxazol + trimetoprima (co-trimoxazol) tem limitações em certos períodos da gestação, não sendo recomendada no primeiro trimestre (potencialidade teratogênica da trimetoprima) e no último mês da gestação (risco de *Kernicterus* no recém-nascido)³(D)⁴(C)⁵(B).

Portanto, o tratamento da cistite, na grávida, sofre uma redução significativa com relação às drogas potencialmente utilizáveis. As possibilidades terapêuticas disponíveis para a gestante repousam sobretudo em antibióticos beta-lactâmicos, nitrofurantoína e fosfomicina e são, a seguir, apresentadas. Em relação aos beta-lactâmicos, autores de países nórdicos recomendam particularmente o pivmecilinam, por sua boa atividade contra os microrganismos urinários, boa absorção por via oral, pequeno grau de resistência microbiana, segurança na gestante e boa tolerabilidade⁶(A). Este antimicrobiano não está, porém, disponível no Brasil. A apresentação da fosfomicina trometamol é a terapêutica de escolha para grávidas, por ser ativa contra enterobactérias e enterococos, ter eficácia próxima de 99%, não ter contra-indicação nestas pacientes e por ser empregada em dose única^{2,7}(A)⁸(B).

Esquemas terapêuticos da cistite em grávidas

- Fosfomicina trometamol: administrada em jejum na dose única de 3g da apresentação em pó, diluída em copo d'água^{2,7}(A)⁸(B);
- Cefalosporinas de primeira geração:
 - cefalexina: um comprimido (500mg) em intervalos de 6 ou 8 horas, durante três dias⁹(A)¹⁰(C)^{11,12}(B);
 - cefadroxil: um comprimido (500mg) em intervalos de 8 ou 12 horas, durante três dias¹¹(B)¹³(A);
- Amoxicilina: um comprimido (500mg) em intervalos de 8 horas, durante três dias^{9,14}(A)¹⁵(B);
- Nitrofurantoína: um comprimido (100mg) em intervalos de 6 horas, durante sete dias^{8,11}(B).

Nos casos com cura clínica, nova cultura de urina deve ser realizada uma a duas semanas após o término do tratamento. Se a urina for estéril, novas culturas devem ser realizadas, mensalmente, até o parto¹(C).

CISTITE NO HOMEM

TRATAMENTO EMPÍRICO

A infecção urinária no homem não é habitual, tornando-se mais freqüente nos pacientes com idade superior a 60 anos, em função do aumento da glândula prostática. Pacientes com AIDS também apresentam maior incidência da infecção¹⁶(C)^{17,18}(B). Pode, ainda, ocorrer em homens jovens que praticam o sexo anal, expondo-se à *E. coli* presente no reto, e em crianças do sexo masculino, devido à presença de fimose¹⁹(B)²⁰(D). A ocorrência de infecção urinária no homem, particularmente nos idosos, justifica a reali-

zação de exame prostático e deve ser acompanhada da avaliação de leucócitos e hemácias em exame de urina tipo 1 e de cultura de urina. Os agentes microbianos causadores da cistite no homem são similares aos da mulher¹⁷⁻¹⁹(B). Não existem estudos controlados sobre o tratamento da infecção urinária no homem, recomendando-se as drogas ativas na infecção da mulher, porém, por tempo mais prolongado, de pelo menos sete dias¹⁸(B)^{21,22}(D). Em geral, as mesmas drogas (quinolonas, co-trimoxazol) são utilizadas se houver prostatite, mas o tratamento deve ser estendido por até 30 dias^{23,24}(A). A nitrofurantoína não é indicada por não atingir concentração adequada na próstata²¹(D).

Os esquemas terapêuticos relacionados a seguir são utilizados no tratamento empírico da infecção urinária baixa no homem, só devendo ser instituídos após a colheita de urina para os referidos exames.

Esquemas terapêuticos da infecção urinária baixa no homem

- Norfloxacinó: um comprimido (400mg) de 12/12 horas, durante sete a dez dias^{21,22}(D);
- Ácido pipemídico: um comprimido (400mg) de 12/12 horas, durante sete a dez dias²⁵(C);
- Lomefloxacinó: um comprimido (400mg) em dose única diária, durante sete a dez dias^{21,22}(D);
- Ofloxacinó: um comprimido (400 mg) de 12/12 horas, durante sete a dez dias^{21,22}(D);
- Ciprofloxacinó: um comprimido (500 mg) de 12/12 horas, durante sete a dez dias^{23,24}(A)^{21, 22}(D);
- Levofloxacinó: um comprimido (500mg) em dose única diária, durante sete a dez dias²⁴(A)^{21,22}(D);

- Gatifloxacino: um comprimido (500mg) em dose única diária, durante sete a dez dias²¹(D);
- Co-trimoxazol: dois comprimidos (400/80mg) de 12/12 horas, durante sete a dez dias¹⁶(C) ^{21,22}(D).

Como referido no item sobre tratamento da cistite em mulheres, as cefalosporinas de primeira geração (cefalexina e cefadroxil) e a amoxicilina são alternativas terapêuticas dotadas de menor eficácia²⁶⁻²⁸(A)²⁹(B).

CISTITE NA MULHER IDOSA E NO PACIENTE DIABÉTICO

TRATAMENTO EMPÍRICO

A infecção urinária é a mais comum e a primeira causa de bacteriemia no idoso e tende a ser mais complicada no paciente idoso e no diabético³⁰⁻³³(D). Nos pacientes idosos e com diabetes com sintomatologia clínica, deve-se realizar a colheita de urina para a realização dos exames de urina tipo I, cultura de urina e teste de sensibilidade a antimicrobianos. Esta conduta não impede que se institua o tratamento empírico imediatamente após a colheita de material, visando os microrganismos gram-negativos. No caso destes pacientes, o tratamento de curta duração é menos eficaz e a recorrência é mais comum^{32,33}(D); por isso, a duração nos casos de cistite deve ser de 7 a 14 dias³⁰⁻³⁴(D). No entanto, estudo sugere que o tratamento de infecção urinária não complicada na paciente idosa com ciprofloxacino por três dias não é inferior ao uso por sete dias³⁵(A). E, em outro estudo, observou-se boa eficácia terapêutica do ofloxacino utilizado também por três dias³⁶(A).

Esquemas terapêuticos da cistite na idosa e no paciente diabético

- Norfloxacino: um comprimido (400 mg) de 12 em 12 horas, durante sete dias^{21,30,31}(D)^{37,38}(A);
- Lomefloxacino: um comprimido (400 mg) em dose única diária, durante sete dias²¹(D)³⁹(C);
- Levofloxacino: um comprimido (500 mg) em dose única diária, durante sete dias^{21,30}(D);
- Ofloxacino (na idosa): um comprimido (200 mg) em dose única diária, durante três dias³⁶(A);
- Ciprofloxacino: um comprimido (500 mg) de 12 em 12 horas, durante sete dias^{21,30,31}(D) ^{35,40}(A);
- Gatifloxacino: um comprimido (500 mg) em dose única diária, durante sete dias^{21,30}(D);
- Co-trimoxazol: dois comprimidos (400/80 mg) de 12 em 12 horas, durante sete dias^{21,31}(D)⁴⁰(A);
- Nitrofurantoína: um comprimido (100 mg) a cada 6 horas, durante sete dias²¹(D).

Como referido no item sobre tratamento da cistite em mulheres, as cefalosporinas (cefalexina, cefadroxil, cefpodoxima proxetil, cefixima) e a amoxicilina são alternativas terapêuticas dotadas de menor eficácia^{26-28,36}(A) ²⁹(B).

BACTERIÚRIA ASSINTOMÁTICA

Na mulher sexualmente ativa, não grávida, não tratar⁴¹(D). Na gestante, devido às alterações anatômicas e fisiológicas que ocorrem nesse período, a bacteriúria assintomática tem uma probabilidade muito maior de evoluir para pielonefrite; em função deste maior risco, a terapêutica é compulsória: o esquema terapêutico a ser prescrito é o mesmo indicado para

a infecção sintomática na grávida^{42(B)3(D)}. Igualmente, na criança, deve-se utilizar o esquema terapêutico referido para a infecção urinária sintomática na criança^{41(D)}. Na paciente idosa, julgar individualmente a necessidade ou não do tratamento. Alguns autores não recomendam o tratamento na bacteriúria assintomática da mulher idosa, pois não está associada com aumento da mortalidade ou morbidade^{30,34,43(D)}. Se indicado, utilizar o esquema terapêutico referido para a infecção urinária na paciente idosa, especialmente co-trimoxazol, norfloxacino, cefalexina, cefradina, nitrofurantoína e amoxicilina, mantido por três dias^{21(D)37,40(A)}. A continuação do tratamento pode não ser necessária na idosa assintomática se a urocultura permanecer positiva^{43(D)}.

CISTITE COMUNITÁRIA NA CRIANÇA

TRATAMENTO EMPÍRICO

A infecção urinária na criança não é um evento raro, estimando-se que aos sete anos de idade 2% de meninos e 8% de meninas tenham este tipo de infecção^{44(C)}. No menino, a infecção urinária é habitualmente decorrente da presença de fimose, enquanto na menina devem ser investigados os hábitos de higiene e excluída a presença de infecção concomitante por oxiúros. Em ambos pode resultar de uropatias congênitas^{45(A)19(B)20,46(D)}. Realizado o diagnóstico clínico, deve-se proceder à colheita de urina para a realização dos exames: elementos anormais e sedimento da urina (urina tipo 1), cultura de urina e teste de sensibilidade a antimicrobianos. O tratamento empírico deve ser instituído após a colheita de urina para a realização dos exames citados, preferindo-se os derivados sulfamídicos associados com trimetoprima, antibióticos beta-

lactâmicos, fosfomicina trometamol e nitrofurantoína^{47-53(A)54-56(B)}. Trabalhos de revisão demonstram que o esquema de curta duração, por dois a quatro dias, é tão eficaz quanto os de longa duração, de 7 a 14 dias^{47,57(A)}.

Esquemas terapêuticos da cistite na criança

- Co-trimoxazol durante três a cinco dias (8mg/kg peso/dia de trimetoprima), fracionada de 12/12 horas^{49,51,52(A)54(B)};
- Cefixima durante três a cinco dias (8mg/kg/dia), dose única diária^{52,53(A)};
- Cefalexina durante três a cinco dias (30 mg/kg/dia), fracionada de 6/6 horas^{50(A)55(B)};
- Cefadroxil durante três a cinco dias (30mg/kg peso/dia), fracionada de 12/12 horas^{49(A)56(B)};
- Fosfomicina trometamol em dose única de 2 g^{48(A)};
- Amoxicilina durante três a cinco dias (30-40mg/kg/dia), fracionada de 8/8 horas^{47(A)};
- Amoxicilina/clavulanato durante três a cinco dias (30-40 mg/kg/dia), fracionada de 8/8 horas^{56(B)};
- Nitrofurantoína durante três a cinco dias (5-7mg/kg peso/dia), fracionada de 6/6 ou de 8/8 horas^{54(B)51(A)}.

USO PROFILÁTICO DE ANTIMICROBIANOS NA INFECÇÃO URINÁRIA

O uso profilático de antimicrobianos tem por finalidade básica reduzir a frequência das recorrências. Está recomendado para a mulher que apresenta três ou mais episódios de infecção urinária sintomática no período de um ano^{58(D)}. Nesta circunstância, usualmente utiliza-se nitrofurantoína (50-100 mg/dia)^{59(D)60(A)61(C)}, norfloxacino (200-400 mg/dia)^{59(D)62(A)} ou co-trimoxazol (800 +

160 mg/dia)^{58(D)}^{60(A)}^{61(C)}, nesta ordem de preferência, mantida a profilaxia por seis meses^{58(D)}^{60(A)}. Caso ocorra reinfecção, a profilaxia é estendida para 12 a 24 meses, eventualmente por cinco anos^{58(D)}^{61(C)}. Uma conduta alternativa na mulher que identifica o coito como o fator responsável pela recorrência da infecção consiste na tomada do antimicrobiano (um comprimido de co-trimoxazol - 400 mg + 80 mg, ou um comprimido de ciprofloxacino - 100 mg) após o relacionamento sexual^{63,64(B)}^{22,59(D)}^{65(A)}. Outra alternativa de custo/benefício é a ingestão de dose única/diária de co-trimoxazol (800 + 160mg) ao início dos sintomas, mantido por três dias^{58(D)}. Na paciente idosa com cistites recorrentes recomenda-se, após tratamento da recorrência, avaliar os possíveis fatores de risco: cistocele, incontinência urinária, aumento (> 50ml) do volume urinário vesical

residual, higiene perineal^{34(D)}. A introdução de esquema profilático não é consensual; o uso de estrógeno sob a forma de creme vaginal reduz a frequência das recorrências^{22,66,67(D)}. Crianças que apresentam recorrência da infecção urinária freqüentemente têm algum tipo de uropatia, particularmente refluxo vesico-ureteral, havendo o risco de lesão renal. O uso profilático de antimicrobianos não está adequadamente definido nesta circunstância; contudo, tem sido recomendado o uso de co-trimoxazol ou nitrofurantoína em dose baixa (respectivamente, 10 mg/kg + 2 mg/kg ou 1 a 2 mg/kg), tomada uma vez ao dia, durante longo tempo (6 ou 12 ou mais meses)^{68,69(A)}^{46,70(D)}^{71(B)}^{72(C)}. Na gestante com infecção urinária recorrente é recomendada a administração profilática de uma dose de cefalexina (250mg) ou nitrofurantoína (50 mg) após o coito^{73(B)}.

REFERÊNCIAS

1. Schieve LA, Handler A, Hershow R, Persky V, Davis F. Urinary tract infection during pregnancy: its association with maternal morbidity and perinatal outcome. *Am J Public Health* 1994; 84:405-10.
2. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infections in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17:279-82.
3. Christensen B. Which antibiotics are appropriate for treating bacteriuria in pregnancy? *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:29-34.
4. Nelson MM, Forfar JO. Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. *Br Med J* 1971; 1:523-7.
5. Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, Ornoy A, Garbis H, Robert E, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure: evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 69:83-9.
6. Nicolle LE, Madsen KS, Debeeck GO, Blochlinger E, Borrild N, Bru JP, et al. Three days of pivmecillinam or norfloxacin for treatment of acute uncomplicated urinary infection in women. *Scand J Infect Dis* 2002; 34:487-92.
7. Zinner S. Fosfomicin trometamol versus pivmídico ácido no tratamento de bacteriúria em gravidez. *Chemotherapy* 1990; 36(Suppl 1):50-2.
8. Thoumsin H, Aghayan M, Lambotte R. Single dose fosfomicin trometamol versus multiple dose nitrofurantoin in pregnant woman with bacteriuria: preliminary results. *Infection* 1990; 18(Suppl 2):S94-7.
9. Pedler SJ, Bint AJ. Comparative study of amoxicillin-clavulanic acid and cephalexin in the treatment of bacteriuria during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27:508-10.
10. Campbell-Brown M, McFadyen IR. Bacteriuria in pregnancy treated with a single dose of cephalexin. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90:1054-9.
11. Vercaigne LM, Zhanel GG. Recommended treatment for urinary tract infection in pregnancy. *Ann Pharmacother* 1994; 28:248-51.
12. McFadyen IR, Campbell-Brown M, Stephenson M, Seal DV. Single-dose treatment of bacteriuria in pregnancy. *Eur Urol* 1987; 13(Suppl 1):22-5.
13. Sandberg T, Henning C, Iwarson S, Paulsen O. Cefadroxil once daily for three or seven days versus amoxicillin for seven days in uncomplicated urinary tract infections in women. *Scand J Infect Dis* 1985; 17:83-7.
14. Gerstner GJ, Muller G, Nahler G. Amoxicillin in the treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a single dose of 3 g amoxicillin versus a 4-

- day course of 3 doses 750 mg amoxicillin. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 27:84-7.
15. Masterton RG, Evans DC, Strike PW. Single-dose amoxycillin in the treatment of bacteriuria in pregnancy and the puerperium - a controlled clinical trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92:498-505.
 16. Krieger JN, Ross SO, Simonsen JM. Urinary tract infections in healthy university men. *J Urol* 1993; 149:1046-8.
 17. Pinho AM, Lopes GS, Ramos-Filho CF, Santos Oda R, Oliveira MP, Halpern M, et al. Urinary tract infection in men with AIDS. *Genitourin Med* 1994; 70:30-4.
 18. Lipsky BA. Urinary tract infections in men: epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Ann Intern Med* 1989; 110:138-50.
 19. Spach DH, Stapleton AE, Stamm WE. Lack of circumcision increases the risk of urinary tract infection in young men. *JAMA* 1992; 267:679-81.
 20. Roberts JA. Neonatal circumcision: an end to the controversy? *South Med J* 1996; 89:167-71.
 21. Naber KG. Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(Suppl 1):23-7.
 22. Orenstein R, Wong ES. Urinary tract infections in adults. *Am Fam Physician* 1999; 59:1225-34.
 23. Ulleryd P, Sandberg T. Ciprofloxacin for 2 or 4 weeks in the treatment of febrile urinary tract infection in men: a randomized trial with a 1 year follow-up. *Scand J Infect Dis* 2003; 35:34-9.
 24. Bundrick W, Heron SP, Ray P, Schiff WM, Tennenberg AM, Wiesinger BA, et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study. *Urology* 2003; 62:537-41.
 25. Lenz L, Santos CAR, Imbroisi MA, Azevedo JC, D-Escoffier PL, Assad Filho N, et al. Tratamento da infecção urinária com ácido pipemídico: considerações sobre 50 casos. *J Bras Ginecol* 1983; 93:195-6.
 26. Hooton TM, Winter C, Tiu F, Stamm WE. Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women. *JAMA* 1995; 273:41-5.
 27. Kavatha D, Giamarellou H, Alexiou Z, Vlachogiannis N, Pentea S, Gozadinos T, et al. Cefpodoxime-proxetil versus trimethoprim-sulfamethoxazole for short-term therapy of uncomplicated acute cystitis in women. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:897-900.
 28. Leibovici L, Wysenbeek AJ. Single-dose antibiotic treatment for symptomatic urinary tract infections in women: a meta-analysis of randomized trials. *Q J Med* 1991; 78:43-57.
 29. Raz R, Rottensterich E, Leshem Y, Tabenkin H. Double-blind study comparing 3-day regimens of cefixime and ofloxacin

- in treatment of uncomplicated urinary tract infections in women. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1176-7.
30. Beyer I, Mergam A, Benoit F, Theunissen C, Pepersack T. Management of urinary tract infections in the elderly. *Z Gerontol Geriatr* 2001; 34:153-7.
31. Matsumoto T. Urinary tract infections in the elderly. *Curr Urol Rep* 2001; 2:330-3.
32. McCue JD. Urinary tract infections in the elderly. *Pharmacotherapy* 1993; 13:51S-3.
33. Meiland R, Geerlings SE, Hoepelman AI. Management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. *Drugs* 2002; 62:1859-68.
34. Nygaard IE, Johnson JM. Urinary tract infections in elderly women. *Am Fam Physician* 1996; 53:175-82.
35. Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, Morin M, Grenier-Gosselin L, Rochette L. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. *CAMJ* 2004; 170:469-73.
36. Raz R, Rozenfeld S. 3-day course of ofloxacin versus cefalexin in the treatment of urinary tract infections in postmenopausal women. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:2200-1.
37. Ewer TC, Bailey RR, Gilchrist NL, Aitken JM, Sainsbury R. Comparative study of norfloxacin and trimethoprim for the treatment of elderly patients with urinary tract infection. *N Z Med J* 1988; 101:537-9.
38. Jonsson M, Englund G, Norgard K. Norfloxacin vs. pivmecillinam in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in hospitalized elderly patients. *Scand J Infect Dis* 1990; 22:339-44.
39. Cowling P, Rogers S, McMullin CM, White LO, Lovering AM, MacGowan AP, et al. The pharmacokinetics of lomefloxacin in elderly patients with urinary tract infection following daily dosing with 400 mg. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28:101-7.
40. 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; 49:1606-13.
41. Raz R. Asymptomatic bacteriuria: clinical significance and management. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22 (Suppl 2):45-7.
42. Uncu Y, Uncu G, Esmer A, Bilgel N. Should asymptomatic bacteriuria be screened in pregnancy? *Clin Exp Obstet Gynecol* 2002; 29:281-5.
43. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:647-62.

44. Hellstrom A, Hanson E, Hansson S, Hjalmas K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1991; 66:232-4.
45. Naber KG, Thyroff-Friesinger U. Fosfomicin trometamol versus ofloxacin/cotrimoxazole as single dose therapy of acute uncomplicated urinary tract infection in females: a multicentre study. *Infection* 1990; 18(Suppl 2):S70-6.
46. Mangiarotti P, Pizzini C, Fanos V. Antibiotic prophylaxis in children with relapsing urinary tract infections: review. *J Chemother* 2000; 12:115-23.
47. Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA. Short compared with standard duration of antibiotic treatment for urinary tract infection: a systematic review of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2002; 87:118-23.
48. Careddu P, Borzani M, Scotti L, Varotto F, Garlaschi L, Fontana P. Treatment of lower urinary tract infections in children: single dose fosfomicin trometamol versus pipemidic acid. *Chemioterapia* 1987; 6:290-4.
49. Belet N, Islek I, Belet U, Sunter AT, Kucukoduk S. Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole, cephadroxil and cefprozil as prophylaxis for recurrent urinary tract infections in children. *J Chemother* 2004; 16:77-81.
50. Helin I. Three-day therapy with cephalixin for lower urinary tract infections in children. *Scand J Infect Dis* 1984; 16:305-7.
51. Brendstrup L, Hjelt K, Petersen KE, Petersen S, Andersen EA, Daugbjerg PS, et al. Nitrofurantoin versus trimethoprim prophylaxis in recurrent urinary tract infection in children: a randomized, double-blind study. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79:1225-34.
52. Dagan R, Einhorn M, Lang R, Pomeranz A, Wolach B, Miron D, et al. Once daily cefixime compared with twice daily trimethoprim/sulfamethoxazole for treatment of urinary tract infection in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:198-203.
53. Francois P, Croize J, Bost C, Wollschlager K. Etude comparant le cefixime a l'association amoxicilline-acide clavulanique dans le traitement par voie orale des infections urinaires de l'enfant. *Arch Pediatr* 1995; 2:136-42.
54. Ruberto U, D'Eufemia P, Chiummariello R, Giardini O. Results of 3 or 10 day's treatment with nitrofurantoin or cotrimoxazole in urinary infections in children. *Pediatr Med Chir* 1984; 6:73-5.
55. Lu KC, Chen PY, Huang FL, Yu HW, Kao CH, Fu LS, et al. Is combination antimicrobial therapy required for urinary tract infection in children? *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36:56-60.
56. Malaka-Zafiriu K, Papadopoulos F, Avgoustidou-Savopoulou P, Papachristos F. Comparison of cefadroxil and ampicillin in the treatment of urinary tract infections in children. *Clin Ther* 1984; 6:178-84.

57. Copenhagen Study Group of Urinary Tract Infections in Children. Short-term treatment of acute urinary tract infection in girls. *Scand J Infect Dis* 1991; 23:213-20.
58. Dwyer PL, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14:537-43.
59. Bailey RR. Management of lower urinary tract infections. *Drugs* 1993; 45(Suppl 3):139-44.
60. Stamm WE, Counts GW, Wagner KF, Martin D, Gregory D, McKeivitt M, et al. Antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1980; 92:770-5.
61. Ronald AR, Harding CK, Mathias R, Wong CK, Muir P. Prophylaxis of recurring urinary tract infection in females: a comparison of nitrofurantoin with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Can Med Assoc J* 1975; 112(13 Spec No):13-6.
62. Toba K, Harada N, Inoue G, Orimo H, Shimada K, Saga M, et al. Long-term single dose chemoprophylaxis of recurrent urinary tract infection in elderly female subjects. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1991; 28:611-8.
63. Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E, Zarakovitis IE, Weingaertner K, Naber KG. Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol* 1997; 157:935-9.
64. Pfau A, Sacks TG. Effective postcoital quinolone prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women. *J Urol* 1994; 152:136-8.
65. Stapleton A, Latham RH, Johnson C, Stamm WE. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA* 1990; 264:703-6.
66. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993; 329:1328-34.
67. Matsumoto T. Urinary tract infections in the elderly. *Curr Urol Rep* 2001; 2:330-3.
68. Le Saux N, Pham B, Moher D. Evaluating the benefits of antimicrobial prophylaxis to prevent urinary tract infections in children: a systematic review. *CMAJ* 2000; 163:523-9.
69. Brendstrup L, Hjelt K, Petersen KE, Petersen S, Andersen EA, Daughjerg PS, et al. Nitrofurantoin versus trimethoprim prophylaxis in recurrent urinary tract infection in children: a randomized, double-blind study. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79:1225-34.
70. Bollgren I. Antibacterial prophylaxis in children with urinary tract infection. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88:48-52.
71. Schlager TA, Anderson S, Trudell J, Hendley JO. Nitrofurantoin prophylaxis for bacteriuria and urinary tract infection in children with neurogenic bladder on

- intermittent catheterization. *J Pediatr* 1998; 132:704-8.
72. Sher N. Prophylactic chemotherapy with low-dosage trimethoprim-sulfamethoxazole following acute urinary tract infections in children. *Can Med Assoc J* 1975; 112 (13 Spec No):16-8.
73. Pfau A, Sacks TG. Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1992; 14:810-4.