

# T R A T A M E N T O D A S I N F E C Ç Õ E S D O T R A T O U R I N Á R I O N Ã O C O M P L I C A D A S D A M U L H E R, C O M D O S E Ú N I C A D E A N T I B I O T Í C O

## Autores

Simone Bonetti<sup>1</sup>  
Carlos Barbuto<sup>2</sup>  
Ana Lúcia de L. Guedes<sup>1</sup>  
A S Longo<sup>1</sup>  
Márcio Luiz de Paula<sup>3</sup>  
Robson Bueno de Carvalho<sup>1</sup>  
Luiz Carlos F. Andrade<sup>4</sup>  
Marcus G. Bastos<sup>5</sup>

## RESUMO

*A antibioticoterapia desenhada para grupos especiais de pacientes com infecções do trato urinário (ITUs) possibilita maximizar o sucesso terapêutico, ao mesmo tempo que permite reduzir o custo e a incidência de reações adversas. No presente trabalho, a administração via oral de 3,0 g de fosfomicina trometamol ou 800 mg de norfloxacina ou 1,0 g de cefatamet pivoxil determinou a erradicação bacteriana em 89%, 82% e 70%, respectivamente, dos episódios de ITUs não complicadas da mulher. Não houve diferença estatística significativa ( $p > 0,05$ ) entre os regimes terapêuticos empregados. Das 30 pacientes incluídas no trabalho, 24 (80%) responderam ao tratamento com dose única. Como antecipado, a *E. coli* foi a bactéria mais frequentemente isolada. A terapêutica antimicrobiana com dose única mostrou-se eficaz, de boa tolerabilidade, baixo custo e deveria ser considerada no tratamento empírico das ITUs não complicadas da mulher.*

## UNITERMOS

*Infecção, urina, tratamento, dose única.*

### Correspondência:

Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos.  
Rua Tiradentes, 75  
Santa Helena  
CEP: 36.015-360  
Juiz de Fora/MG

1 - Bolsista de Iniciação Científica do CNPq (Programa PIBIC);

2 - Estudante estagiário;

3 - Residente de Análises Clínicas do Hospital Universitário;

4 - Professor Adjunto, Departamento de Clínica Médica;

5 - Professor Adjunto e Chefe do Departamento de Clínica Médica, Diretor da Divisão de Nefrologia da UFJF e Coordenador de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da UFJF

As infecções do trato urinário (ITUs) são responsáveis por mais de 7 milhões de consultas médicas e complicam ou determinam a internação de cerca de 1 milhão de pacientes nos Estados Unidos<sup>(3,7,10,13,23)</sup>. O sucesso terapêutico nas ITUs depende do reconhecimento dos diferentes tipos de infecção, identificação de fatores predisponentes e antibioticoterapia adequada<sup>(5,8,16,17,23,25)</sup>. Nos indivíduos adultos, as ITUs podem ser categorizadas em cinco grupos: bacteriúria assintomática, adultos (homens e mulheres) com ITU complicada, mulheres jovens com pielonefrite não complicada, mulheres jovens com cistite recorrente (mais de três episódios/ano) e mulheres jovens com cistite aguda ocasional não complicada<sup>(10,17,18,23)</sup>. Felizmente, as duas últimas categorias são disparadamente as formas clínicas mais frequentes e que melhor respondem ao tratamento antimicrobiano<sup>(10,18,21-23)</sup>.

Os estudos epidemiológicos dos agentes etiológicos causadores de ITUs em pacientes do sexo feminino têm identificado um espectro bastante limitado de microorganismos, os quais apresentam perfil de suscetibilidade antimicrobiana altamente previsível. Nestas pacientes, a *Escherichia coli* é responsável por até 90% das ITUs<sup>(3,5,7,9,10,13,19,21-23)</sup>. Estas infecções se caracterizam por um processo inflamatório superficial na parede da bexiga de mulheres com trato urinário e função renal normais<sup>(6,7,9,10,16-18,21,23)</sup>. Embora tais infecções possam evoluir para cura espontaneamente,

na grande maioria das vezes elas necessitarão de tratamento medicamentoso<sup>(5,7,9-11,18,23)</sup>.

Muitos investigadores acreditam que a quantidade de antibiótico administrada no tratamento das ITUs baixas não complicadas é excessiva. Embora ainda seja uma prática clínica comum o emprego de antibióticos durante dias a semanas, não existe evidências convincentes de que tal estratégia é superior aos tratamentos de curta duração. Um esquema terapêutico ideal deveria conciliar um período curto de tratamento com maior segurança, simplicidade e menor custo.<sup>(1,5)</sup> Nas duas últimas décadas, vários estudos foram realizados com o objetivo de definir um tratamento ótimo para as cistites não complicadas na mulher<sup>(1,2,4,6,8,11,14,15,17,20,24,25)</sup>. O tratamento com dose única ou por apenas três dias de antibiótico são eficazes, seguros, apresentam poucos efeitos colaterais, além de serem econômicos<sup>(1,2,4,6-8,11,13-15,17,19,20,23-25)</sup>. O racional para o uso de antibióticos por curto período de tempo nas ITUs baseia-se na observação da melhora da sintomatologia urinária e erradicação bacteriana após as primeiras doses da antibioticoterapia prolongada tradicionalmente prescrita, além de diminuir a possibilidade de desenvolvimento de resistência bacteriana<sup>(5,7,9,10,12,16,21-23)</sup>.

No presente trabalho, os autores avaliaram a eficácia e a incidência dos efeitos colaterais de três antibióticos de eliminação renal (norfloxacin, fosfomicina trometamol e cefetamet pivoxil) no tratamento das ITUs baixas não complicadas da mulher.

## PACIENTES E MÉTODOS

Foram estudadas mulheres no período pré-menopausa, com ou sem vida sexual ativa. Após consentimento verbal, as pacientes foram submetidas a um questionário dirigido e examinadas clinicamente com o objetivo de se estabelecer o diagnóstico de ITU baixa, qual seja: início súbito de disúria intensa, frequência e urgência urinária, acom-

panhada ou não de dor supra-púbica ou na parte inferior das costas, hipersensibilidade supra-púbica ao exame clínico. Foram excluídas do estudo as pacientes com febre alta (temperatura igual ou maior do que 38 °C), queda do estado geral, sangramento ou fluxo vaginal, dor no terço inferior do abdome e/ou cervicite, lesões herpéticas vulvovaginal

ao exame clínico e com bacteriúria resistente a um dos antibióticos administrados.

As amostras urinárias foram colhidas pela técnica do jato médio urinário, após antissepsia genital. As pacientes foram orientadas a procederem a higiene vaginal com água e sabão, seguido de uma lavagem com água e, posterior, secagem com gaze. Mantendo os lábios vaginal afastados, iniciavam a micção desprezando os primeiros 10-15 mL de urina. Sem interromper o ato miccional, as pacientes procederam a coleta do jato médio urinário em frasco esterilizado. As amostras urinárias foram imediatamente encaminhadas para o Laboratório Central do H.U. da UFJF para serem submetidas aos procedimentos laboratoriais confirmatórios de ITU:  $\geq 10$  leucócios/campo de grande aumento (cga) e/ou  $\geq 1$  bastonete gram negativo/cga na urina não centrifugada e  $\geq 10^2$  unidades formadoras de colônias/mL de urina<sup>(12, 21-23)</sup>. Urinoculturas de controles foram realizadas 10 dias após o tratamento e considerou-se *sucesso terapêutico* quando a cultura de controle foi negativa ou positiva, mas com uma bactéria diferente daquela isolada antes da antibioticoterapia e *insucesso terapêutico* quando ocorreu persistência da bactéria inicialmente isolada na cultura de controle. Não foram considerados os sintomas clínicos (disúria, polaciúria e outros) como critérios de

sucesso ou insucesso terapêuticos, bastando a erradicação ou presença da bactéria na urina.

As urinas foram semeadas em meio CLED utilizando-se uma alça de platina calibrada para cultura quantitativa e qualitativa. A identificação das colônias seguiu técnica padronizada<sup>(12, 21)</sup>. Os testes de sensibilidade e resistência aos antibióticos testados obedeceram a técnica descrita por Bauer<sup>(21)</sup>, sendo os halos de inibição adotados aqueles recomendados pelos laboratórios fornecedores dos antimicrobianos.

**Esquema terapêutico:** as pacientes com diagnóstico de I.T.U. não complicada (mulheres jovens com cistite recorrente ou cistite aguda não complicada) e que preencheram os critérios de inclusão no estudo foram randomizadas por sorteio, recebendo uma dose única, via oral, de 800 mg de norfloxacin ou 3,0 g fosfomicina trometamol ou 1,0 g de cefatamet pivoxil, apresentada em embalagens cegas, previamente preparadas.

**Análise Estatística:** a idade das pacientes foi expressa em média  $\pm$  desvio padrão. O teste exato de Fisher foi utilizado para comparar os percentuais de erradicação bacteriana pelos antimicrobianos testados e o nível de significância adotado foi de 0,05.

## RESULTADOS

Oitenta e duas pacientes foram inicialmente avaliadas, contudo, 52 (63%) foram excluídas pelos seguintes motivos (tabela 1): cultura negativa e/ou prejudicada tecnicamente (65,4%); não retornaram para a cultura de controle após o 10º dia de tratamento (11,5%); urinocultura positiva para *Staphylococcus saprophyticus* (9,6%) ou para enterobactérias resistentes a um dos antibióticos testados (7,7%); uso concomitante de um segundo antibiótico (3,8%) e somente uma paciente foi excluída por não ter tomado o antibiótico prescrito (1,9%).

Trinta pacientes com idade média de  $34 \pm 11$  anos (variação de 23 - 45) preen-

cheram os critérios de inclusão no trabalho. Na tabela 2 estão relacionados os microorganismos isolados em ordem de frequência. Como esperado, a *Escherichia coli* foi a bactéria mais freqüente (83,3%), seguida da *Klebsiella sp* (10%), *Proteus mirabilis* (3,3%) e *Enterobacter cloacae* (3,3%). Na randomização das pacientes, 11 foram tratadas com norfloxacin, 10 com cefatamet pivoxil e 9 com fosfomicina trometamol. A melhora clínica e erradicação da bacteriúria na cultura de controle 10 dias após o tratamento ocorreu em 8 dos nove pacientes tratados com fosfomicina trometamol (89%), 9 dos 11 pacientes que receberam norfloxacin (82%) e

7 das 10 pacientes tratados com cefatamet pivoxil (70%), diferenças que não foram estatisticamente significativas (tabelas 3 e 4). Se analisarmos a eficácia do tratamento nas 30 pacientes incluídas no estudo, observa-se que o tratamento com dose única foi eficaz em 80% das pacientes.

Na tabela 4, estão sumarizados os efeitos colaterais associados aos antibióticos administrados em dose única. No gru-

po tratado com norfloxacina (11 pacientes), 2 apresentaram desconforto abdominal, 1 queixou-se de tontura e outra de cefaléia. Entre as 10 pacientes com cefatamet pivoxil, 1 relatou tontura e outra cefaléia. O tratamento com fosfomicina trometamol foi o que mais apresentou efeitos colaterais. Houve queixas de diarréia em 6 pacientes, desconforto abdominal em 4, tontura em duas e náusea em 1.

### Tabela 1

Razões de exclusão do estudo

Total de pacientes avaliados = 82

Total de pacientes excluídos = 52 (63,5%)

Motivo da exclusão	n	%
Cultura negativa e/ou prejudicada tecnicamente	34	65,4
Não retornaram para cultura de controle	6	11,5
Infecção urinária por <i>St. saprophyticus</i>	5	9,6
Resistência a um dos antimicrobianos	4	7,7
Uso concomitante de outro antibiótico	2	3,8
Não fez uso do antimicrobiano	1	1,9

### Tabela 2

Prevalência dos microorganismos isolados

Microorganismo	Total isolado (%)
<i>Escherichia coli</i>	25(83,3)
<i>Klebsiella sp</i>	3 (10)
<i>Proteus mirabilis</i>	1(3,3)
<i>E. cloacae</i>	1(3,3)

### Tabela 3

Resposta terapêutica aos antibióticos testados

Antimicrobiano	Nº de pacientes	Sucesso terapêutico (%)
Norfloxacina	11	9 (82) <sup>A</sup>
Cefatamet pivoxil	10	7 (70) <sup>B</sup>
Fosfomicina trometamol	09	8 (89) <sup>C</sup>

A = Norfloxacina vs. Cefatamet pivoxil ( $p > 0,05$ , NS); B = Norfloxacina vs. Fosfomicina trometamol ( $p > 0,05$ , NS); C = Cefatamet pivoxil vs. Fosfomicina trometamol ( $p > 0,05$ , NS). (Teste exato de Fisher - GL = 1)

### Tabela 4

Resposta terapêutica aos antibióticos testados

Antimicrobiano	Sucesso	Insucesso	Total
(1) Norfloxacina	9	2	11
(2) Cefatamet	7	3	10
(3) Fosfomicina	8	1	9
Total	24	6	30

Teste exato de Fisher: (1) x (2) GL = 1 P = 0,63

(2) x (3) GL = 1 P = 0,58

(1) x (3) GL = 1 P = 1,0



**Tabela 5**

Efeitos colaterais mais observados com os antibióticos testados

Efeitos colaterais	Antibióticos		
	Norfloxacina	Fosfomicina trometamol	Cefatamet pivoxil
Diarréia	0/11	6/9	0/10
Desconforto abdominal	2/11	4/9	0/10
Tontura	1/11	2/9	1/10
Cefaléia	1/11	2/9	1/10
Náuseas	0/11	1/9	0/10

## DISCUSSÃO

As ITUs constituem a segunda causa infecciosa mais freqüente de atendimento médico. Felizmente, na grande maioria dos casos, estas infecções não determinam risco de vida para o paciente, embora elas freqüentemente recorram e, em situações muito especiais, podem determinar lesões cicatriciais no rim. Assim, identificar e tratar adequadamente são fatores fundamentais na evolução clínica das infecções urinárias. No tratamento das ITUs é importante sabermos a epidemiologia dos agentes bacterianos envolvidos, empregarmos esquemas terapêuticos eficazes, que facilitem a aderência do paciente e dificultem o desenvolvimento de resistência bacteriana.

No presente trabalho, os autores testaram 3 antibióticos de eliminação renal: a norfloxacina, o cefatamet pivoxil e a fosfomicina trometamol no tratamento da ITU não complicada da mulher. O racional para o emprego do esquema terapêutico proposto baseou-se nos conhecimentos previamente adquiridos de serem estes processos infecciosos restritos à superfície da mucosa da bexiga, que os antibióticos testados atingem altas concentrações urinárias e a constatação clínica de melhora da sintomatologia urinária após as primeiras doses no decorrer da antibioticoterapia prolongada convencionalmente utilizada<sup>(5,7,9,10,12,16,21-23)</sup>. Como antecipado, a *Escherichia coli* foi a bactéria mais freqüentemente isolada nas urinoculturas. Entre os antibióticos empregados, a fosfomicina trometamol foi

a que apresentou maior taxa de erradicação da bacteriúria (89%), seguida da norfloxacina (82%) e cefatamet pivoxil (70%), embora tais diferenças não tenham atingido diferença estatística ( $p > 0,05$ ), talvez decorrente do pequeno número de pacientes em cada grupo. Também pode ser observado que a fosfomicina trometamol, mesmo em dose única, apresentou uma maior freqüência de efeitos colaterais relacionados ao trato gastrointestinal, sendo 6 casos de diarréia e 4 de desconforto abdominal. Por outro lado, o cefatamet pivoxil foi o antibiótico com menos efeitos colaterais, com 1 caso de cefaléia e outro de tontura. A norfloxacina também foi bem tolerada, tendo sido relatado 2 casos de desconforto abdominal, 1 de tontura e outro de cefaléia.

Das 30 pacientes que preencheram os critérios de inclusão no estudo, 24 (80%) responderam ao tratamento com dose única, semelhantemente aos índices descritos na literatura<sup>(5,7,10,23,25)</sup>.

Dentre as razões de exclusão do estudo vale a pena destacar as ITUs por *Staphylococcus saprophyticus*, descartadas pela alta probabilidade de não resposta à dose única com norfloxacina<sup>(18,19,20)</sup>. No nosso material, se desconsiderarmos apenas os 34 pacientes cuja urinocultura foram negativas ou tecnicamente prejudicada, obteríamos 78 episódios de ITUs comprovada por cultura. Destas, em 5 (6,4%) cresceu *Staphylococcus saprophyticus*, um bactéria a ser considerada nos casos de

infecção urinária não complicada da mulher jovem com vida sexual ativa, com leucocitúria à sedimentoscopia e ausência de bastonete gram negativos à bacterioscopia da urina não centrifugada<sup>(5,10,23)</sup>.

Em conclusão, apesar do número limitado de pacientes desta casuística, os resultados sugerem que na presença de ITU não complicada em mulheres jovens, deveríamos considerar o emprego de um antibiótico de eliminação renal, dose única

via oral, que atinja altas concentrações urinárias e com espectro de ação para *Escherichia coli*, agente infeccioso mais provável a ser isolado nestas urinoculturas. Globalmente, tais regimes terapêuticos tiveram uma probabilidade de sucesso de cerca de 80% no que se refere à cura bacteriológica, poucos efeitos colaterais sérios e alta taxa de aderência.



## SUMMARY

### TREATMENT OF UNCOMPLICATED URINARY TRACT INFECTION IN WOMEN WITH SINGLE-DOSE

*The use of antibiotics designed for specific groups of patients with urinary tract infections (UTIs) allow us maximize therapeutic benefits while reducing costs and the incidence of adverse reactions. In this study, the administration per oral of 3.0 g of fosfomicina trometamol or 800 mg of norfloxacin or 1.0 g of cefatamet pivoxil determined bacteriological eradication in 89%, 82%, and 70%, respectively, in women with uncomplicated UTIs. There was no statistical difference ( $P > 0,05$ ) among the antibiotics tested. As whole, the single-dose treatment was efficacious in 80% of patients included in the work. As anticipated, E. coli was the bacteria more frequently cultured in this clinical setting. Treatment with single-dose regimen is effective, inexpensive, well tolerated, and should be considered in the empiric treatment of women with uncomplicated UTIs.*

**KEY WORDS:** Infection, urine, treatment, single-dose.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - BACKHOUSE, C I; MATTHEWS, J A. Single-dose enoxacin compared with 3-day treatment for urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother*, 33: 877-880, 1989.

2 - FIHN, S D; JOHNSON, C; ROBERTS, P L; RUNNING, K; STAMM, W E. Trimethoprim-sulfamethoxazole for acute disuria in women: a single-dose or 10-day course: a double-blind, randomized trial. *Ann Intern Med*, 108: 350-357, 1988.

3 - HALEY, R W; CULVER, D H; WHITE, J W; MORGAN, W M; EMORI, T G. The nationwide nosocomial infection rate: a new need for vital statistics. *Am J Epidemiol*, 121: 159-167, 1985.

4 - HOOTON, T M; JOHNSON, C; WINTER, C. Single-dose and three-day regimens of ofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for acute cystitis in

women. *Antimicrob Agents Chemother*, 35: 1479-1483, 1991.

5 - HOOTON, T M; STAMM, W E. Management of acute uncomplicated urinary tract infection in adults. *Med Clin North Am*, 75: 339-358, 1991.

6 - INTER-NORDIC URINARY TRACT INFECTION STUDY GROUP. Double-blind comparison of 3-day versus 7-day treatment with norfloxacin in symptomatic urinary tract infections. *Scand J Infect Dis*, 20: 619-624, 1988.

7 - IRAVANI, A. Advances in the understanding and treatment of urinary tract infections in young women. *Urology*, 37: 503-511, 1991.

8 - IRAVANI, A. Multicenter study of single-dose and multiple-dose fleroxacin versus ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated urinary tract infections.

Am J Med, 94 (suppl 3A): 895-965, 1993.

9. JOHNSON, J R; STAMM, W E. Urinary tract infections in women: diagnosis and treatment. *An Intern Med*, 111: 906-917, 1989.

10 - NEU, H.C. Urinary Tract Infections. *Am J Med*, 92 (suppl 4A): 63S-70S, 1992.

11 - NORRBY, R. Short term treatment of uncomplicated urinary infections in women. *Rev Infect Dis*, 12: 458-467, 1990.

12 - PAPPAS, P G. Laboratory in the diagnosis and management of urinary tract infections. *Med Clin North Am*, 75:313-25, 1991.

13 - PATTON, J P; NASH, D B; ABROTYN, E. Urinary tract infection; economic considerations. *Med Clin North Am*, 75: 495-513, 1991.

14 - PHILBRICK, J.T.; BRACIKOWSKI, J.P. Single-dose antibiotic treatment for uncomplicated urinary tract infections. *Arch Intern Med*, 145: 1672-1675, 1985.

15 - RAZ, R.; ROTTENSTERICH, E.; HEFTER, H.; KENNES, Y.; POTASMAN, I. Single-dose ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 8: 1040-1042, 1989.

16 - REMIS, R.S.; GURWITH, M.J.; GURWITH, D.; HARGRETT-BEAN, N.T.; LAYDE P.M. Risk factors for urinary tract infection. *Am J Epidemiol*, 126: 685-694, 1987.

17 - RONALD, A.R.; BOUTROS, P.; MOURTADA, H. Bacteriuria localization and response to single-dose therapy in women. *JAMA*, 235:

1854-1856, 1976.

18 - RONALD, A R; PATTULLO, A.L. The natural history of urinary tract infection in adults. *Med Clin North Am*, 75: 299-312, 1991.

19 - RONALD, A R; NICOLLE, L E; HARDING, G K. Standards of therapy for urinary tract infections in adults. *Infection*, 20 (suppl.3): S164-S170, 1992.

20 - SAGINUR, R; NICOLLE, L E; Canadian Clinical Trials Study Group. Single-dose compared with 3-day norfloxacin treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Arch Intern Med*, 152: 1233-1237, 1992.

21 - STAMM, W E. Protocol for diagnosis of urinary tract infection: reconsidering the criterion for significant bacteriuria. *Urology*, 32: 6-12, 1988.

22 - STAMM, W E; COUNTS, G W; RUNNING, K R; FIHN, S; TURCK, M; HOLMES, K K. Diagnosis of coliform infection in acutely acutely dysuric women. *N Engl J Med*, 307: 463-468, 1982.

23 - STAMM, W E; HOOTON, T M. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med*, 329: 1328-1334, 1997.

24 - STEIN, G E; PHILIP, E. Comparison of three-day temafloxacin with seven-day ciprofloxacin treatment of urinary tract infections in women. *J Fam Pract*, 34: 180-184, 1992.

25 - WONG, E S; McKEVITT, M; RUNNING, K; COUNTS, G W; TURCK, M; STAMM W E. Management of recurrent urinary tract infections with patient-administered single-dose therapy. *Ann Intern Med*, 102: 302-307, 1985.