

Infecção Urinária Não-Complicada na Mulher: Tratamento

*Autoria: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
Sociedade Brasileira de Infectologia
Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade
Sociedade Brasileira de Nefrologia*

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Rossi P, Oliveira RB, Ribeiro RM, Castro RA, Tavares W, Lopes HV, Stein AT, Simões R

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, 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 EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidência partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (MeSH terms) agrupadas nas seguintes sintaxes: *(Urinary Tract Infection OR Bacteriuria OR Cystitis OR Vaginal Diseases) AND ((Physical Examination OR Urinalysis) OR (Ciprofloxacin OR Cephalexin OR Fosfomicin OR Sulfamethoxazole OR Trimethoprim OR Tromethamine OR Amoxicillin OR Nalidixic Acid OR Aminopyridines OR Phenazopyridine))*.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- 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.

OBJETIVO:

Apresentar as diretrizes fundamentais para o tratamento das infecções não- complicadas do trato urinário feminino.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 7.

1. EM QUAIS SITUAÇÕES ESTÁ INDICADO O TRATAMENTO EMPÍRICO DA CISTITE NÃO-COMPLICADA?

Há vários tipos de infecção do trato urinário (ITU): uretrite, cistite e pielonefrite. Apesar da referência habitual para o diagnóstico de ITU ser o isolamento de pelo menos 10^5 unidades formadoras de colônia (UFC) por mililitro de urina de um único uropatógeno, em mulheres com sintomas de cistite (ITU baixa), o valor de corte é 10^2 UFC/ml. Infecção do trato urinário não-complicada refere-se a indivíduos que apresentam trato urinário normal e ausência de comorbidades clínicas (diabetes mellitus, nefrolitíase, imunossupressão).

Os sintomas de ITU não-complicada são disúria (dor ou sensação de queimação à micção), polaciúria (aumento da frequência urinária), urgência miccional e hematória (sangue na urina). Tais sintomas aumentam significativamente a probabilidade de ITU, ao contrário da presença de sinais de infecção vaginal ao exame clínico. Mulheres com sintomas de cistite têm grande probabilidade de ITU; em outras palavras, mulheres com disúria associada à polaciúria, na ausência de leucorreia e irritação vaginal, apresentam alta probabilidade de estar com ITU (razão de verossimilhança de 22,6). Dessa maneira, mulheres com quadro clínico típico de ITU podem ser tratadas empiricamente¹(A)²(B).

Recomendação

O tratamento empírico está indicado em mulheres com disúria e polaciúria, na ausência de leucorreia e irritação vaginal, devido à elevada probabilidade de infecção urinária.

2. DEVEM SER TRATADAS MULHERES COM DISÚRIA E EXAME DE URINA (DIPSTICK, BIOQUÍMICA E SEDIMENTO, URINA I, ELEMENTOS ANORMAIS E SEDIMENTO, ROTINA) NEGATIVO?

Disúria, polaciúria e urgência miccional são sintomas de ITU baixa, porém nem sempre estão associados a uroculturas positivas.

Avaliando-se mulheres com idade de 16 a 50 anos com sintomas de ITU não-complicada (disúria e polaciúria) e com tira reagente (*dipstick*) negativa para leucócitos e nitrito, submetidas a tratamento empírico para ITU com trimetoprim 300 mg/dia pelo período de três dias, observou-se tempo médio inferior para a resolução dos sintomas, quando comparado ao não tratamento (resolução dos sintomas em 3 e 5 dias, respectivamente, com $p=0,002$)^{3(A)}.

Recomendação

Mulheres com disúria se beneficiam do uso de tratamento empírico com antimicrobiano, mesmo com resultado negativo para leucócitos e nitrito em tiras reagentes (*dipsticks*).

3. O TRATAMENTO POR PERÍODO DE TRÊS DIAS DA CISTITE NÃO-COMPLICADA EM MULHERES NA MENACME E NÃO-GRÁVIDAS É TÃO EFICAZ QUANTO O TRATAMENTO MAIS PROLONGADO? E O TRATAMENTO EM DOSE ÚNICA?

Para o tratamento da ITU não-complicada na mulher, grande variedade de agentes antimicrobianos tem sido utilizada com diferentes taxas de cura e eventos adversos associados^{4-7(A)}. Como em muitos outros processos infecciosos, dúvidas ainda persistem quanto ao período ótimo necessário de administração do tratamento visando atingir a cura bacteriológica e a melhora clínica referida pela paciente^{8(A)9(D)}. Estudos com antibióticos betalactâmicos e sulfonamidas administrados em regime terapêutico, tanto em dose única quanto em três doses, a mulheres com ITU não-complicada, demonstraram resposta favorável de cura. Entretanto não foi observado o mesmo resultado em outros trabalhos, principalmente quando da administração em dose única^{10(A)11(D)}.

Em ensaio clínico aleatorizado, mulheres com idade entre 18 e 65 anos e queixa de disúria, polaciúria e urgência miccional nas últimas 24 horas foram submetidas a tratamento com norfloxacino em dois regimes (800 mg/dia por três dias ou 800 mg/dia por 7 dias). Uma semana após o tratamento observou-se taxa de cura (correspondente à eliminação da bactéria por meio de análise de exame de urocultura) semelhante entre os dois regimes (92% e 95% para os regimes de três e sete dias, respectivamente). Resultados semelhantes entre os dois regimes, correspondentes a taxa de cura, também foram observados após período de seis semanas do término do tratamento (82% e 88% para três e sete dias, respectivamente)^{12(A)}.

Importante ainda salientar que o emprego da terapia antimicrobiana por curto prazo oferece uma série de vantagens, tais como conveniência, pela facilidade posológica, possibilitando melhor adesão ao tratamento, menos eventos adversos gastrointestinais, menos potencial de emergência de resistência bacteriana e menores custos associados^{13(D)}. Revisão sistemática com meta-análise, comparando regimes terapêuticos de três dias a regimes terapêuticos prolongados (mais de cinco dias), concluiu que o risco de desenvolver qualquer evento adverso relacionado ao medicamento nos regimes terapêuticos de curto prazo (três dias) apresentou-se 17% menor (RR= 0,83 com IC95%: 0,79 a 0,91)^{14(A)}.

Com relação ao tratamento em dose única, a fosfomicina trometamol, devido a suas características farmacológicas, é o antibiótico mais indicado para o tratamento da cistite não-complicada. Após uma dose oral, a fosfomicina é excretada na urina pelo período de 48 a 72

horas acima da concentração inibitória mínima para *E.coli*¹⁵(D). Avaliando-se mulheres com média etária de 30 anos e disúria associada à polaciúria com leucocitúria e urocultura positiva (10^5 UFC/ml), o uso de fosfomicina trometamol em dose única de 3g apresentou taxas de cura clínica precoce (1 a 2 dias após o tratamento) semelhantes ao uso de norfloxacino 800 mg/dia por 7 dias (92% para a fosfomicina trometamol e 96% para o norfloxacino)¹⁶(B). Seis semanas após a terapia, observou-se semelhante taxa de cura da infecção (65% para ambos os tratamentos)¹⁶(B). O mesmo foi observado na comparação entre a cefalexina 2g/dia durante cinco dias e fosfomicina trometamol em dose única de 3g¹⁷(A). Avaliações clínicas e microbiológicas demonstraram que a eficácia foi similar no 5º dia após o início da terapêutica, persistindo por 30 dias¹⁷(A). Outros estudos igualmente demonstraram a elevada eficácia da fosfomicina trometamol e sua boa tolerabilidade em dose única na terapia da ITU não-complicada na mulher não-grávida e na menacme¹⁸(A)¹⁹(B).

O pefloxacino, na dose única de 800 mg, também é uma opção recomendável na terapia da ITU não-complicada na mulher não-grávida e na menacme. A eficácia desse esquema é similar ao tratamento com cotrimoxazol por três dias ou norfloxacino por cinco dias, embora sejam frequentes distúrbios gastrointestinais relacionados com a alta dose do antimicrobiano^{20,21}(A).

Recomendação

O emprego da terapia antimicrobiana para ITU não-complicada por período de três dias apresenta resultados similares com relação à taxa de cura ao tratamento prolongado (cinco ou mais dias), estando ainda relacionado a menor incidência de eventos adversos^{8,14}(A).

Atualmente, a fosfomicina trometamol, na dose de 3g, por via oral, é a droga mais recomendada em dose única para o tratamento de ITU não-complicada em mulheres. O pefloxacino pode ser uma opção, utilizado na dose única de 800 mg. Outros antimicrobianos comumente utilizados para tratamento da cistite não apresentam eficácia equivalente no uso em dose única, não devendo, portanto, serem usados nesse esquema²²(A)²³(D).

4. OS ANALGÉSICOS DO TRATO URINÁRIO, COMO A FENAZOPIRIDINA, TÊM PAPEL NO TRATAMENTO DA CISTITE?

Analgésicos urinários, tais como a fenazopiridina, podem ser administrados por até dois dias a pacientes com disúria intensa, na dose de 200 mg, três vezes ao dia²³(D). Devido a sua potencial toxicidade, a fenazopiridina não deve ser usada associada à antibioticoterapia por período superior a 2 dias. A utilização de fenazopiridina pode provocar alterações em vários exames laboratoriais, incluindo uroanálise, devido à coloração vermelho-alaranjada na urina e nas fezes. As pacientes devem ser advertidas quanto ao risco de descoloração de fluídos e tecidos corpóreos e manchas em lentes de contato. Deve-se evitar sua administração a portadores de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase devido ao risco de hemólise²⁴(D).

Recomendação

Recomenda-se a não utilização de fenazopiridina associada à antibioticoterapia por período superior a dois dias, em virtude de sua potencial toxicidade e por determinar alterações em exames laboratoriais, incluindo a uroanálise.

5. A NITROFURANTOÍNA PODE SER USADA NO TRATAMENTO DA CISTITE NÃO-COMPLICADA? EM QUAIS ESQUEMAS?

A utilização da nitrofurantoína, primeiro antimicrobiano seguro e efetivo para o tratamento da cistite, data de 1953. Trata-se de um antisséptico urinário indicado somente para ITU inferior, na medida em que não penetra adequadamente nos tecidos, nem alcança níveis sistêmicos²⁵(D). Esse antimicrobiano não apresenta ação em pH alcalino e nas infecções por *Proteus sp* e *Pseudomonas aeruginosa*. Não deve ser utilizado em pacientes portadores de insuficiência renal, pois a concentração urinária da nitrofurantoína torna-se insuficiente e pode causar toxicidade sistêmica. Em portadores de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, pode determinar hemólise²⁵(D). Por apresentar mecanismo de ação diferente das outras drogas usadas para o tratamento da cistite, a taxa de resistência bacteriana se mantém baixa ao longo do tempo, geralmente permanecendo em níveis inferiores a 3%²⁶(C). A duração do tratamento com a nitrofurantoína deve ser de sete dias, uma vez que o tratamento de curta duração (três dias) apresenta menor eficácia clínica e microbiológica^{27,28}(A).

Avaliando-se mulheres com diagnóstico de ITU não-complicada e urocultura positiva associada à leucocitúria (*dipstick* positivo ou superior a 10 leucócitos/mm³ em amostra de urina centrifugada), o tratamento com ciprofloxacino, na dose de 200 mg/dia, fracionado de 12/12 horas, por três dias, apresentou-se equivalente à nitrofurantoína monohidratada, na dose de 200 mg/dia, fracionada de 12/12 horas, por sete dias. Demonstra-se, também, que a dose de 400 mg/dia durante sete dias proporciona índice de cura

inferior ao cotrimoxazol (160 mg de trimetoprim com 800 mg de sulfametoxazol) durante três dias²⁹(A).

Recomendação

A nitrofurantoína pode ser utilizada para tratamento da ITU não-complicada, na dose de 100 mg, 6/6 horas por 7 dias, uma vez que tratamentos de menor duração são menos eficazes.

6. A UTILIZAÇÃO DA AMPICILINA OU DA AMOXICILINA NO TRATAMENTO DA CISTITE NÃO-COMPLICADA DEMONSTRA BONS RESULTADOS, LEVANDO-SE EM CONSIDERAÇÃO OS PADRÕES ATUAIS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA? E A ASSOCIAÇÃO SULFAMETOXAZOL-TRIMETOPRIM?

O tratamento da ITU não-complicada na mulher jovem não-grávida alterou-se dramaticamente nos últimos anos, sendo a terapia administrada empiricamente, em muitos casos, e por período reduzido. Tal estratégia tem sido baseada nos agentes etiológicos previsíveis causadores da ITU e sobre o conhecimento das características de resistência antimicrobiana. Entretanto, tem-se observado um significativo aumento na prevalência de resistência bacteriana a vários antimicrobianos comumente utilizados.

A resistência da *E.coli*, principal patógeno envolvido com episódios de ITU, apresenta-se superior a 20% para o tratamento com ampicilina, amoxicilina, cefalotina e sulfametoxazol. Observa-se aumento estatisticamente significativo, no período avaliado de cinco anos, para a resistência da *E.coli* mediante uso da cefalotina e ampicilina ($p=0,002$)^{29,30}(A)³¹(B). O aumento da resistência ao sulfametoxazol-trimetoprim está disseminado por vários países e, no Brasil, a resistência atual

de *E. coli* é 45,4%, o que inviabiliza seu uso no tratamento empírico da cistite³²(B).

Recomendação

A ampicilina e outros β lactâmicos (amoxicilina, cefalexina, cefalotina, entre outros) não devem ser utilizados no tratamento da cistite quando o perfil de sensibilidade antimicrobiana não for conhecido, em virtude da elevada frequência de resistência bacteriana. Entretanto, nas infecções por enterococos, estreptococos β hemolíticos do grupo B e durante a gravidez, a ampicilina, a cefalexina, a amoxicilina e a amoxicilina com clavulanato podem ser opções terapêuticas^{29,30}(A). A associação sulfametoxazol-trimetoprim não está indicada para tratamento empírico devido às altas taxas de resistência bacteriana.

7. NÃO ESTANDO DISPONÍVEL A FOSFOMICINA TROMETAMOL, QUE ESQUEMAS DE TRATAMENTO EMPÍRICO SÃO POSSÍVEIS PARA O TRATAMENTO DA CISTITE COMUNITÁRIA NÃO-COMPLICADA NA MULHER?

Diversos esquemas terapêuticos podem ser utilizados por via oral e com eficácia superior a 90%. A seleção deve ser feita em bases individuais, tais como hipersensibilidade a algum componente, tolerância gastrointestinal e disponibilidade dos medicamentos.

Como já mencionado, o pefloxacin, na dose única de 800 mg, apresenta eficácia similar à fosfomicina trometamol^{20,21}(A). Outros esquemas terapêuticos são recomendados, mas devem ter a duração de três dias. Os disponíveis atualmente no Brasil são:

- Norfloxacin: 400 mg de 12/12 horas^{33,34}(A);
- Ciprofloxacino: 500 mg de 12/12 horas³⁵(A);
- Lomefloxacino: 400 mg em dose única diária^{33,34}(A);
- Levofloxacino: 500 mg em dose única diária^{34,36}(A).

Recomendação

Na indisponibilidade do emprego de fosfomicina trometamol ou do pefloxacin em dose única, tratamento por três dias com norfloxacin, ciprofloxacino, lomefloxacino ou levofloxacino são opções adequadas para o tratamento da ITU não-complicada da mulher jovem.

8. EXISTE UTILIDADE EM ADMINISTRAR VITAMINA C PARA TRATAMENTO DA CISTITE?

A vitamina C (ácido ascórbico) não determina a modificação no pH urinário, mesmo com a ingestão de 4 g/dia, dose muito superior ao recomendado (máximo de 1 g/dia). Não existe evidência de que o uso de vitamina C tenha utilidade no tratamento da cistite¹(A)²(B).

Recomendação

Não existe evidência de que o uso do ácido ascórbico tenha utilidade no tratamento da cistite.

CONFLITO DE INTERESSE

Ribeiro RM: recebeu reembolso por participação em simpósio patrocinado pela empresa Zambon. Castro RA: recebeu honorários para apresentação de conferências patrocinadas pelas empresas Promedon e Zambon.

REFERÊNCIAS

1. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002;287:2701-10.
2. Nazareth I, King M. Decision making by general practitioners in diagnosis and management of lower urinary tract symptoms in women. *BMJ* 1993;306:1103-6.
3. Richards D, Toop L, Chambers S, Fletcher L. Response to antibiotics of women with symptoms of urinary tract infection but negative dipstick urine test results: double blind randomised controlled trial. *BMJ* 2005;331:143.
4. Basista MP. Randomized study to evaluate efficacy and safety of ofloxacin vs. trimethoprim and sulfamethoxazole in treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Urology* 1991;37(3 Suppl):21-7.
5. García Bernal G, Favà Aixendri E, Rubio Carque V, Luna Jarque J. Urinary infections without complications: comparison of a treatment with norfloxacin for 7 days versus norfloxacin for 3 days. *Aten Primaria* 2002;29:62-3.
6. Gordin A, Kalima S, Mäkelä P, Antikainen R. Comparison of three- and ten-day regimens with a sulfadiazine-trimethoprim combination and pivmecillinam in acute lower urinary tract infections. *Scand J Infect Dis* 1987;19:97-102.
7. Henry DC, Nenad RC, Iravani A, Tice AD, Mansfield DL, Magner DJ, et al. Comparison of sparfloxacin and ciprofloxacin in the treatment of community-acquired acute uncomplicated urinary tract infection in women. Sparfloxacin Multicenter Uncomplicated Urinary Tract Infection Study Group. *Clin Ther* 1999;21:966-81.
8. Milo G, Katchman EA, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004682.
9. Norrby SR. Efficacy and safety of antibiotic treatment in relation to treatment time. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990;74:262-9.
10. Osterberg E, Aberg H, Hallander HO, Kallner A, Lundin A. Efficacy of single-dose versus seven-day trimethoprim treatment of cystitis in women: a randomized double-blind study. *J Infect Dis* 1990;161:942-7.
11. Ronald AR, Conway B, Zhanel GG. The value of single-dose therapy to diagnose the site of urinary infection. *Chemotherapy* 1990;36 (Suppl 1):2-9.
12. Trienekens TA, London NH, Houben AW, De Jong RA, Stobberingh EE. Treating acute urinary tract infections. An RCT of 3-day versus 7-day norfloxacin. *Can Fam Physician* 1993;39:514-8.
13. Hooton TM, Stam WE. Management of acute uncomplicated urinary tract infection in adults. *Med Clin North Am* 1991;75: 339-57.

14. Katchman EA, Milo G, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Three-day vs longer duration of antibiotic treatment for cystitis in women: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2005;118:1196-207.
15. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. Fosfomicin trometamino. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs* 1997;53:637-56.
16. Boerema JB, Willems FT. Fosfomicin trometamol in a single dose versus norfloxacin for seven days in the treatment of uncomplicated urinary infections in general practice. *Infection* 1990;18(Suppl 2):S80-8.
17. Elhanan G, Tabenkin H, Yahalom R, Raz R. Single-dose fosfomicin trometamol versus 5-day cephalexin regimen for treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:2612-4.
18. Naber KG, Thyroff-Friesinger U. Fosfomicin trometamol versus ofloxacin/co-trimoxazole as single dose therapy of acute uncomplicated urinary tract infection in females: a multicentre study. *Infection* 1990;18 (suppl 2):S70-6.
19. Lecomte F, Allaert FA. Single-dose treatment of cystitis with fosfomicin trometamol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2,048 patients. *Giorn It Ost Gin* 1997;19:399-404.
20. Petersen EE, Wingen F, Fairchild KL, Halfhide A, Hendrichk A, Links M, et al. Single dose pefloxacin compared with multiple dose co-trimoxazole in cystitis. *J Antimicrob Chemother* 1990;26 (Suppl B):147-52.
21. van Ballen FA, Touw-Otten FW, Melker RA. Single-dose pefloxacin versus five-days treatment with norfloxacin in uncomplicated cystitis in women. *J Antimicrob Chemother* 1990;26(Suppl B):153-60.
22. Iravani A, Tice AD, McCarty J, Sikes DH, Nolen T, Gallis HA, et al. Short-course ciprofloxacin treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women. The minimum effective dose. The Urinary Tract Infection Study Group. *Arch Intern Med* 1995;155:485-94.
23. Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Lobel B, et al. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. *Eur Assoc Urol* 2008;7-115.
24. Green ED, Zimmerman RC, Ghurabi WH, Colohan DP. Phenazopyridine hydrochloride toxicity: a cause of drug-induced methemoglobinemia. *JACEP* 1979;8:426-31.
25. Nickel JC. Management of urinary tract infections: historical perspective and current strategies: Part 2: Modern management. *J Urol* 2005;173:27-32.
26. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl 2):49-52.

27. Pelletier Jr LL, Michalak DP, Carter JZ, Daughtry JD, Madden RA, Barnard L, et al. A comparison of macrobid (nitrofurantoin monohydrate/ macrocrystals) and macrodantin (nitrofurantoin macrocrystals) in the treatment of acute episodes of uncomplicated urinary tract infections. *Adv Ther* 1992;9:32-45.
28. Irvani 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;43 (Suppl A):67-75.
29. 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.
30. 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.
31. Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA* 1999;281:736-8.
32. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008;54:1164-78.
33. The Inter-Nordic Urinary Tract Infection Study Group. Double-blind comparison of 3-days versus 7-days treatment with norfloxacin in symptomatic urinary tract infection. *Scand J Infect Dis* 1988;20:619-24.
34. Nicolle LE, DuBois J, Martel AY, Harding GK, Shafran SD, Conly JM. Treatment of acute uncomplicated urinary tract infection with 3 days of lomefloxacin compared with treatment with 3 days of norfloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37: 574-9.
35. McCarty JM, Richard G, Huck W, Tucker RM, Tosiello RL, Shan M, et al. 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;106:292-9.
36. Klimberg IW, Cox CE 2nd, Fowler CL, King W, Kim SS, Callery-D'Amico S. A controlled trial of levofloxacin and lomefloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. *Urology* 1998;51:610-5.