

INFECÇÃO URINÁRIA NA GRAVIDEZ

URINARY TRACT INFECTION IN PREGNANCY

Anne Catherine V. Calixto¹; João Gabriel G. Meleipe¹; Maria Carolina P. Bacelar¹; Paula Graziela Gonçalves¹; Pedro Henrique M. Jardim¹; Ana Paula V. S. Esteves².

Descritores: bacteriúria; cistite; gestantes; pielonefrite; resistência microbiana a medicamentos.
Keywords: bacteriuria; cystitis; pregnant women; pyelonephritis; drug resistance, microbial.

RESUMO

Introdução: As infecções urinárias representam as infecções bacterianas mais comuns na gestante, associadas à desfechos negativos na gestação como ruptura prematura de membranas ovulares, pré-maturidade e crescimento intrauterino restrito, assim como septicemia materna decorrente da evolução da infecção. O principal agente etiológico é o *Escherichia coli*, que tem desenvolvido cada vez mais resistência aos agentes antimicrobianos empregados em sua terapêutica. **Objetivo:** Identificar a prevalência de ITU em gestantes e quais os fármacos mais efetivos no tratamento, baseado em evidências científicas. **Métodos:** Revisão sistemática da literatura sem metanálise com elaboração da pergunta de pesquisa de acordo com o acrônimo PICO e seleção dos artigos nas bases BVS e HBESCO^{host}, por meio dos descritores verificados na DeCS. **Conclusão:** A fosfomicina possui baixas taxas de resistência e altas taxas de susceptibilidade ao *Escherichia coli*, mostrando-se com melhor custo benefício.

ABSTRACT

Background: Urinary tract infections (UTI) are the most common bacterial infection during pregnancy and are associated with negative outcomes such as premature rupture of membranes, prematurity, intrauterine growth restriction as well as maternal sepsis. The main etiologic agent is *Escherichia coli*, a bacterium that has been growing increasingly resistant to antibiotics routinely used. **Aims:** Quantify the prevalence of UTIs among pregnant women and describe which antibiotics are most effective for its treatment. **Methods:** Systematic review without meta-analysis. The acronym PICO was used in the elaboration of the question and the articles were selected on the databases BVS and HBESCO^{host}, with the use of descriptors verified on DeCS. **Conclusion:** Fosfomicin presents low resistance and high susceptibility rates to *Escherichia coli*, presenting as the most cost-effective option.

¹ Graduando do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

² Prof.^a Dr.^a. do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

INTRODUÇÃO

As infecções urinárias (IU) representam as infecções bacterianas mais frequentes da gravidez.¹ Vários fatores tornam a infecção do trato urinário (ITU) uma relevante complicação do período gestacional, agravando tanto o prognóstico materno quanto o perinatal. Apesar de relativamente benignas na mulher não grávida, o diagnóstico precoce e o tratamento antecipado das infecções urinárias sintomáticas (cistite aguda e pielonefrite aguda) e da bacteriúria assintomática na grávida são imprescindíveis, podendo prevenir complicações graves.¹

As mudanças anatômicas e fisiológicas impostas ao trato urinário durante o período gestacional predisõem o surgimento de infecções do trato urinário.¹ Define-se ITU como, a presença e replicação de bactérias que se aderem nas paredes do trato urinário, provocando danos aos tecidos do sistema urinário e é a terceira maior ocorrência clínica durante o período gravídico, acontecendo em 17% a 20% das gestações.¹

Dentro do espectro bacteriano que pode causar ITU na gestante, a *Escherichia coli* é o uropatógeno mais comum, responsável por aproximadamente 80% dos casos.¹ Outras bactérias aeróbias Gram-negativas contribuem para a maioria dos casos restantes, tais como *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* e bactérias do gênero *Enterobacter*. Embora com baixa prevalência, as bactérias Gram-positivas também causam ITU, destacando-se o *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae* e outros estafilococos coagulase negativos, especialmente em casos de infecções complicadas com litíase.¹ Atualmente, algumas cepas bacterianas se replicam no interior da célula, esclarecendo as dificuldades no tratamento de alguns casos, portanto não é mais aceito o conceito antigo de que a infecção é apenas extracelular.¹

As complicações maternas decorrentes da ITU são secundárias ao dano tecidual causado por endotoxinas bacterianas, que ocorrem principalmente nos quadros de pielonefrite.¹ A bacteremia é demonstrada em 15% a 20% das mulheres com pielonefrite grave, no entanto poucas desenvolvem as manifestações clínicas de choque séptico. A insuficiência respiratória decorre do aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar, resultando em edema pulmonar. A hiper-hidratação e uso de tocolíticos, utilizados para inibição do trabalho de parto pré-termo, pode agravar o quadro clínico. Diversas complicações têm sido associadas à infecção urinária, sendo elas hipertensão gestacional/pré-eclâmpsia, anemia, corioamnionite e endometrite. Em relação as alterações locais, como obstrução urinária, abscesso e celulite perinefrótica, são mais raras e associadas à litíase ou quadros resistentes ao tratamento antimicrobiano.¹

As complicações perinatais das IU com mais frequência são: trabalho de parto e parto

pré-termo, recém-nascidos de baixo peso, ruptura prematura de membranas amnióticas, restrição de crescimento intra-útero, paralisia cerebral/retardo mental e óbito perinatal. O início do trabalho de parto pode ser explicado por resposta inflamatória com a produção de quimiocitocinas e fosfolipase A2 e C, mediadores da produção de prostaglandinas ou pela colonização do fluido amniótico por bactérias procedentes do foco infeccioso urinário, consequentemente deflagrando o trabalho de parto. Gestações complicadas por infecção urinária estão associadas também a aumento de mortalidade fetal.¹

A infecção urinária é uma preocupação relevante e que merece atenção dos profissionais de saúde, responsáveis pela atenção pré-natal destas mulheres, uma vez que a incidência dessa infecção está a cada dia aumentando entre grávidas; as opções terapêuticas antimicrobianas e as possibilidades profiláticas são restritas, devido à resistência bacteriana e ao fato de alguns fármacos serem tóxicos para o embrião/feto.¹

OBJETIVOS

Objetivo Primário:

- Analisar a infecção urinária e a resistência a antimicrobianos em gestantes.

Objetivos Secundários:

- Identificar a prevalência da infecção urinária em gestantes.
- Identificar a prevalência da resistência a antimicrobianos em gestantes.
- Identificar qual a melhor conduta clínica com base nas evidências científicas.

MÉTODOS

Este trabalho procurou desenvolver uma revisão sistemática da literatura existente. Optou-se por este tipo de revisão por caracterizar-se, em uma síntese rigorosa das pesquisas encontradas nas bases e possibilitar descrever a eficácia da intervenção para o questionamento realizado, tratando-se de uma revisão abrangente, imparcial e reproduzível. Esta foi desenvolvida de acordo com as seguintes etapas: (1) elaboração da pergunta de pesquisa de acordo com o acrônimo PICO; (2) busca na literatura definida pelos descritores e operadores booleanos de cada base; elegibilidade dos estudos pela aplicação dos critérios de inclusão e exclusão; (3) avaliação de cada publicação; (4) coleta dos dados; (5) síntese dos dados (sem metanálise); (6) redação e publicação dos resultados.²

Após a identificação dos elementos da pesquisa e intervenção proposta, foram listados os termos-chave obtidos no site Ciências da Saúde (DeCS), verificando cada um destes nas bases de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), EBSCO *host* e Medline. Os artigos a serem revisados, foram selecionados conforme os critérios de elegibilidade descritos em sequência.

Para a elegibilidade dos estudos foram traçados previamente critérios de inclusão que

nortearam a seleção da amostra ao relevar artigos científicos que abordassem o tema que é a infecção urinária e resistência a antimicrobianos em gestantes. Os critérios de exclusão adotados foram para as pesquisas que apresentassem dados não condizentes com o questionamento do estudo. Os artigos selecionados não tiveram a limitação de idiomas, mas tiveram a de data de publicação, no intervalo de 8 anos até o ano referente a este artigo, ou seja, dos anos 2010 a 2018.

Como o presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica e não uma pesquisa direta com seres humanos, não suscitou riscos de qualquer natureza relacionada ao público alvo ou aos profissionais de saúde.

RESULTADOS

A amostra final desta revisão foi constituída por seis artigos científicos, selecionados pelos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Destes, um foi encontrado na base de dados BVS, um na HBESCOhost, três na Medline e outros dois na Pubmed.

Neste contexto abordou-se neste a melhor evidência científica obtida para orientar a conduta de médicos no tratamento da gestante com ITU.

TABELA 1 - Atividades in vitro de agentes antimicrobianos orais prescritos contra *E. coli* isolados de amostras de urina em laboratórios clínicos em todo o Canadá de 2010 a 2013.³

	Agente antimicrobiano	Interpretação	
		Concentração Inibitória Mínima (CIM)	
		% suscetível	% resistente
Todos <i>E. coli</i> (868 amostras)	Fosfomicina	99,4	0,1
	Amoxicilina-clavulanato	81,3	5,7
	Ciprofloxacina	77,4	22,5
	Nitrofurantoína	96,1	1,5
	Trimetoprim-sulfametoxazol	74,7	25,3
Resistente a trimetoprim-sulfametoxazol (219 amostras)	Fosfomicina	99,1	0
	Amoxicilina-clavulanato	67,1	6,4
	Ciprofloxacina	51,6	47,9
	Nitrofurantoína	91,8	3,2
Resistente à ciprofloxacina (195 amostras)	Fosfomicina	97,9	0

	Amoxicilina-clavulanato	66,0	6,7
	Nitrofurantoína	91,3	4,1
	Trimetoprim-sulfametoxazol	45,9	54,1
Produção de β-lactamase de amplo espectro (42 amostras)	Fosfomicina	100	0
	Amoxicilina-clavulanato	33,3	11,9
	Ciprofloxacina	9,5	90,5
	Nitrofurantoína	83,3	4,8
	Trimetoprim-sulfametoxazol	35,7	64,3
Produção de AmpC β-lactamase cromossômica (16 amostras)	Fosfomicina	100	0
	Amoxicilina-clavulanato	6,3	87,4
	Ciprofloxacina	75,0	25,0
	Nitrofurantoína	100	0
	Trimetoprim-sulfametoxazol	75,0	25,0
Resistente a múltiplos fármacos (15 amostras)	Fosfomicina	100	0
	Amoxicilina-clavulanato	13,3	66,7
	Ciprofloxacina	0	100
	Nitrofurantoína	60,0	40,0
	Trimetoprim-sulfametoxazol	6,7	93,3

DISCUSSÃO

Mecanismos de Resistência Antimicrobiana

Lesões de graus variáveis são provocadas pelo crescimento e multiplicação de bactérias dentro do trato urinário. As ITU's podem ser agrupadas em quatro entidades clínicas diferentes, de acordo com a localização anatômica do agravo, todavia, mantendo, relação entre elas: bacteriúria assintomática (BA), uretrite, cistite e pielonefrite.^{1,4}

A BA caracteriza-se pela colonização bacteriana do trato urinário e, não apresenta nenhuma manifestação clínica, necessitando de suporte laboratorial microbiológico para sua caracterização. A BA é confirmada por duas uroculturas consecutivas com mais de 100 colônias/mL de urina, com um único tipo de bactéria. A bacteriúria assintomática é um dos mais importantes fatores predisponentes de pielonefrite em gestantes, sendo também a maior

causa de internação não obstétrica durante a gestação. A partir deste paradigma, observou-se um grande avanço no reconhecimento da importância em diagnosticar precocemente esta forma de infecção no início da gravidez, evitando as complicações da pielonefrite. As gestantes com BA possuem características epidemiológicas semelhantes às de mulheres não-grávidas, atingindo 2 a 10% das gestantes da população geral. Sua frequência aumenta com a atividade sexual, paridade, suscetibilidade individual (diabetes melito, tabagismo, hipertensão arterial), baixo nível socioeconômico e com a idade.¹

A cistite compromete a bexiga urinária (considera-se ITU baixo) com incidência que varia de 1 a 1,5% nas gestantes. O quadro clínico é caracterizado por disúria, polaciúria, urgência miccional, desconforto suprapúbico e urina de odor desagradável, na maioria das vezes sem febre ou comprometimento do estado geral. Lembrar que a disúria e polaciúria são sintomas que podem estar frequentemente presentes em gestantes sem infecção. O agente etiológico principal envolvido na gênese da cistite é a *Escherichia coli*.¹

Por fim, a pielonefrite é a forma mais grave de ITU em gestantes e pode acometer até 2% desse segmento populacional. Seus sinais e sintomas clínicos incluem: dor no flanco (uni ou bilateral) ou abdominal, febre (elevada nas formas agudas e episódios de febrícula nos casos crônicos), mal-estar geral, anorexia, náuseas e vômitos, repetidamente associados a graus variáveis de desidratação, calafrios, cefaleia e taquipneia, podendo vir acompanhado ou não pelos sintomas de cistite. Nos casos de extrema gravidade, relata-se insuficiência respiratória e septicemia. De forma geral, a pielonefrite associa-se aos piores prognósticos ao binômio materno-fetal e sua ocorrência representa relação direta da prevalência de BA entre as gestantes.¹

A *Escherichia coli* é o patógeno mais comum que causa ITU na gestante, responsável por aproximadamente 80% dos casos, como já exposto anteriormente. *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* e bactérias do gênero *Enterobacter* também contribuem para os casos restantes causados por bactérias aeróbias Gram-negativas. Existe também bactérias Gram-positivas capazes de causar ITU (prevalência baixa), dando destaque para *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae* e outros estafilococos coagulase negativos, principalmente em casos complicados por litíase.¹

Qualquer ITU durante a gravidez deve ser considerada como ITU complicada e necessita ser abordada como tal, por isso a escolha do tratamento adequado e o uso eficaz é de extrema importância para evitar a resistência aos antimicrobianos e, por conseguinte, falha do tratamento. A resistência bacteriana aos antibióticos é a causa mais importante para a falha no tratamento.

As bactérias podem desenvolver resistência intrínseca (inerente) ou expressar

resistência adquirida. Está originada a partir de mutações nos próprios genes ou pela aquisição dos genes de resistência de outras bactérias (conjugação: plasmídeo, transposon), via bacteriófagos (transdução) ou via ambiente (transformação), aquela por mecanismos de resistência naturais de um gênero ou espécie bacteriana.⁵

Os mecanismos de resistência antimicrobiana podem ser classificados de acordo com a forma de inativação do antibiótico pela bactéria, sendo eles: redução da permeabilidade da membrana externa; sistemas de efluxo hiperexpressos; alterações do sítio de ligação; produção de enzimas que degradam ou modificam antibióticos; bloqueio ou proteção do sítio alvo do antibiótico.

As enzimas que degradam antibióticos são denominadas betalactamases, tendo então a capacidade de inativar antimicrobianos pela catálise hidrolítica das moléculas componentes dessas drogas. Clinicamente, o espectro/potencial de degradação das beta-lactamases talvez seja o critério mais ilustrativo para classificar essas enzimas: penicilinases, cefalosporinases, cefamicinases, beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) e carbapenemases são as principais representantes e, também, como os próprios nomes dizem, têm espectro/potencial de degradação crescente e associado a cada classe ou subclasse de beta-lactâmico.

As penicilinases são produzidas por uma variedade de bactérias como *Staphylococcus aureus* (cocos gram-positivos), *Haemophilus influenzae* (coco-bacilo gram-negativo) e bacilos gram-negativos em geral. Já as cefalosporinases, cefamicinases, ESBLs (do inglês *Extended Spectrum Beta-Lactamases*) e carbapenemases são produzidas por bacilos gram-negativos tais como enterobactérias (*Klebsiella*, *E. coli*, *Enterobacter*, etc) e bactérias não-fermentadoras (*Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*).

O termo ESBL está relacionado a capacidade que estas beta-lactamases têm de degradação de cefalosporinas de 3^a e 4^a geração (drogas de amplo espectro de ação antimicrobiana) e que também conhecidas como cefalosporinas de “espectro estendido” ou “amplo espectro”. A característica primária de degradar cefamicinas (ex.: cefoxitina) pertence às cefamicinases (ex.: AmpC).

Existem enzimas que modificam antibióticos por transferência de grupos químicos para a molécula da droga, inativando aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina), fenicóis (cloranfenicol) e macrolídeos (eritromicina, azitromicina e claritromicina). As principais enzimas são as modificadoras de aminoglicosídeos (AME, do inglês aminoglycoside modifying enzymes), que alteram a estrutura química destes antibióticos, inativando a sua ligação com as subunidades do ribossomo, que são o alvo deste antimicrobiano na bactéria. Existem diferentes AMEs que conferem resistência aos principais aminoglicosídeos: amicacina, gentamicina, tobramicina e kanamicina.

As bactérias gram-negativas são intrinsecamente menos permeáveis a muitos antibióticos por possuírem membrana externa na constituição de sua parede celular, o que não existe na parede celular de bactérias gram-positivas. Dessa forma, a redução da permeabilidade da membrana externa é um mecanismo de resistência exclusivo de bactérias gram-negativas.

Manejo terapêutico das gestantes com infecção do trato urinário

Ainda que a prevalência de bacteriúria assintomática em mulheres grávidas seja semelhante às mulheres não grávidas⁶, os problemas causados pela infecção são muito mais graves durante o período gestacional, comprovando que a triagem de urina na consulta de pré-natal inicial pode evitar danos tanto para gestante quanto para embrião/feto. Segundo Stenqvist et al.⁶, o surgimento de bacteriúria é maior incidência entre a 9^o e a 17^o semana gestacional e sugeriu a 16^o semana gestacional, como o marco ideal para realização de triagem única para bacteriúria assintomática para evitar as consequências que essa pode causar.

Quando realizado o tratamento antibiótico, nota-se a eficácia na eliminação dos quadros de bacteriúria assintomática, pielonefrite e também da incidência de parto prematuro ou bebês com baixo peso ao nascer. O antibiótico escolhido para tratar a gestante deve ser bem tolerado, experimentalmente conhecido por ser inofensivo para mãe e feto e com baixos níveis de resistência bacteriana. Portanto, ao escolher drogas para uso na gravidez, fármacos bem estabelecidos com propriedades conhecidas são geralmente preferidos para tratamento.

A Sociedade de Doenças Infecciosas da América⁷ (IDSA) recomendam a fosfomicina, nitrofurantoína e trimetoprim-sulfametoxazol como drogas de primeira linha para tratar ITUs não complicadas agudas em mulheres adultas, reservando fluoroquinolonas, amoxicilina-clavulanato e outros β -lactâmicos como drogas de segunda linha.

De acordo com Karlowsky et. Al³, em estudo publicado recentemente, relatou as taxas de resistência antimicrobiana entre *E. coli* isolado de pacientes com infecção urinário. Os resultados obtidos para taxas de suscetibilidade foram: 74,7% para trimetoprim-sulfametoxazol; 77,4% para ciprofloxacina; 81,3% para amoxicilina-clavulanato; 96,1% para nitrofurantoína e 99,4% para fosfomicina. A identificação internacionalmente crescente de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL), tem sido associada com a resistência concomitante à amoxicilina-clavulanato, ciprofloxacina e trimetoprim-sulfametoxazol.

Em um estudo controlado randomizado, Bayrak et.al⁸ comparou a eficácia entre uma dose única de fosfomicina trometamol e axetilcefuroxima no tratamento da ITU assintomática durante o período gestacional. Tanto a fosfomicina quanto axetilcefuroxima são recomendados para o tratamento durante a gravidez e estão na categoria B da Food and Drug

Administration.

O estudo randomizado incluiu 90 mulheres grávidas com BA em dois grupos. No grupo I foi administrada uma dose única de 3g de fosfomicina trometamol e no grupo II 250mg de axetilcefuroxima, duas vezes ao dia, durante 5 dias. A média de idade (entre 25 e 30 anos) e idade gestacional (entre 14 a 20 semanas) foi semelhante aos dois grupos e o uropatógeno *E. coli*, foi o microorganismo mais comum isolado na amostra de urina pré-tratada (mais de 90% em ambos os grupos). Os microorganismos isolados não diferiram estatisticamente entre os grupos quando comparados em proporções. Uma paciente no grupo I e cinco no II não retornaram para análise de urina e Urinocultura e conseqüentemente foram excluídas do estudo, por não estarem de acordo com as regras estabelecidas para o estudo randomizado. Portanto, restaram 44 pacientes no grupo I e 40 no grupo II. O objetivo terapêutico (erradicação bacteriológica de uropatógenos) foi concluído no período de 7 dias em 41 pacientes (93,2%) tratados com fosfomicina *versus* 38 pacientes (95%) tratados com axetilcefuroxima. Conclui-se, que os tratamentos realizados com ambos os antibióticos foram tolerados com apenas efeitos adversos menores.

O estudo mostrou que ambas as pacientes grávidas tratadas para bacteriúria assintomática com dose única de fosfomicina trometamol ou durante 5 dias com axetilcefuroxima teve eficácia igual.

Krcmery et al.⁹ também mostraram que uma dose única de fosfomicina trometamol é igualmente eficaz ao curso de 3 dias de ceftibuteno no tratamento da cistite aguda em mulheres grávidas.

A fosfomicina é derivado do ácido fosfônico, tendo como mecanismo de ação a inibição de piruvil transferase que é uma enzima citoplasmática que catalisa o primeiro passo da biossíntese dos peptidoglicanos. Seu mecanismo é único e distinto de outros inibidores da parede celular bacteriana, como os β -lactâmicos, o que proporciona mínima probabilidade de resistência cruzada.¹⁰

Em relação as suas propriedades químicas, a fosfomicina demonstra pouca ligação às proteínas plasmáticas por ser livremente solúvel em água. Após sofrer seu processo farmacocinético de absorção intestinal, é rapidamente distribuída para os rins, bexiga, próstata e vesículas seminais.¹⁰

A metabolização deste fármaco não ocorre, sendo assim excretada inalterada na urina por filtração glomerular (meia-vida sérica de 5,7 horas). A concentração urinária de fosfomicina acima da MIC₉₀ (concentração mínima necessária para inibir o crescimento em 90% dos isolados) de *E. Coli* (4 μ g/ml) foi avaliado em um período de 80 horas, no entanto as concentrações urinárias desse fármaco permanecem acima de 100 μ g/ml durante 48 horas, o

que mostra eficácia em seu uso.¹⁰

Os efeitos adversos para a fosfomicina são leves e passageiros, como cefaleia, vaginite, diarreia e náuseas. Reações adversas graves são extremamente raras.¹⁰

A fosfomicina faz interação medicamentosa com a metoclopramida, e não foi relatado nenhuma interação com medicamentos comumente usados, como anticonvulsivantes, broncodilatadores, diuréticos, espasmolíticos e analgésicos.¹⁰

A resistência à fosfomicina ocorre mais comumente por mutações cromossômicas que não se propagam facilmente, com alto custo biológico.¹⁰

CONCLUSÕES

A ITU é um evento frequente durante a gravidez, por causa das modificações anatômicas no corpo da mulher e as alterações emocionais que as tornam suscetível a uropatógeno com maior facilidade. Resultados de estudos demonstram que a fosfomicina possui altas taxas de susceptibilidade (99,4%) e baixas taxas de resistência (0,1%) ao *E. coli*, agente etiológico principal das infecções do trato urinário nas mulheres grávidas. Quando utilizada para o tratamento das infecções do trato urinário não complicadas, a fosfomicina é administrada em dose única de 3 gramas, diminuindo custos, reduzindo a ocorrência de candidíase e melhorando a adesão e tolerância da paciente ao tratamento, portanto seu uso proporciona vantagens. Em vista disso, dada as crescentes taxas de resistência antimicrobiana entre os patógenos comuns causadores da IU, é provável que a fosfomicina seja administrada com frequência crescente no tratamento das infecções do trato urinário no segundo trimestre de gestação.

REFERÊNCIAS

1. Montenegro CAB, Rezende Filho J. Rezende Obstetrícia Fundamental. 13^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2016.
2. Nunes CP. Descomplicando a elaboração de um artigo científico. Teresópolis, Rio de Janeiro. Editora UNIFESO (Coleção FESO), 2018.
3. Karlowsky JA, Denisuk AJ, Lagacé-Wiens PRS, Adam HJ, Baxter MR, Hobanet DJ, et.al. In Vitro Activity of Fosfomycin against Escherichia coli Isolated from Patients with Urinary Tract Infections in Canada CANWARD Surveillance Study. AAC Journals ASMorg. 09 December 2013. (?)
4. Duarte G, Marcolin AC, Gonçalves CV, Quintana SM, Berezowski AT, Nogueira AA, et.al. Infecção urinária na gravidez. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2008;30(2):93-100.
5. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. Infectious disease clinics of North America, v. 17, n. 2, p. 367-394, 2003.

6. Stenqvist K, Dahlen-Nilsson, Lidin-Janson G, Lincoln K, Oden A, Rignell S, Svanborg-Eden C. Bacteriuria in pregnancy: frequency and risk of acquisition. *American journal of epidemiology*, v. 129, n. 2, p. 372-379, 1989.
7. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et.al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical infectious diseases*, v. 52, n. 5, p. e103-e120, 2011.
8. Bayrak Ö, Çimentepe E, İnegöl I, Atmaca AF, Duvan CI, Koç A, et.al. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy?. *International Urogynecology Journal*, v. 18, n. 5, p. 525, 2007.
9. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *International journal of antimicrobial agents*, v. 17, n. 4, p. 279-282, 2001.
10. Zhanel GG, Walkty AJ, Karlowsky JA. Fosfomycin: a first-line oral therapy for acute uncomplicated cystitis. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, v. 2016, 2016.