



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

MARCELO GONZALES FAVORETO

**VALIDAÇÃO INDEPENDENTE DE UM NOMOGRAMA
PREDITOR DO RISCO DE REINFECÇÃO EM MULHERES
COM INFECÇÃO URINÁRIA NÃO COMPLICADA
RECORRENTE**

MARCELO GONZALES FAVORETO

**VALIDAÇÃO INDEPENDENTE DE UM NOMOGRAMA
PREDITOR DO RISCO DE REINFECÇÃO EM MULHERES
COM INFECÇÃO URINÁRIA NÃO COMPLICADA
RECORRENTE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Sílvio Henrique Maia de Almeida

Londrina
2018

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

FAVORETO, Marcelo Gonzales.

Validação independente de um nomograma preditor do risco de reinfecção em mulheres com infecção urinária não complicada recorrente. / Marcelo Gonzales FAVORETO. - Londrina, 2018.

96 f

Orientador: Sílvio Henrique Maia de Almeida.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2018. Inclui bibliografia.

1. Nomograma - Tese. 2. Estudos de validação - Tese. 3. Recidiva - Tese. 4. Infecções urinárias - Tese. I. Almeida, Sílvio Henrique Maia de. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

MARCELO GONZALES FAVORETO

**VALIDAÇÃO INDEPENDENTE DE UM NOMOGRAMA PREDITOR DO
RISCO DE REINFECÇÃO EM MULHERES COM INFECÇÃO
URINÁRIA NÃO COMPLICADA RECORRENTE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Sílvio Henrique Maia de Almeida
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr. Emerson Pereira Gregório
Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR

Profa. Dra. Cintia Magalhães Carvalho Grion
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr. Alexandre J. F. Carrilho
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr. Marco Aurélio de Freitas Rodrigues
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Londrina, 17 de setembro de 2018.

Ainda que eu falasse as línguas dos homens e dos anjos, e não tivesse amor, seria como o metal que soa ou como o sino que tine. E ainda que tivesse o dom de profecia, e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência, e ainda que tivesse toda a fé, de maneira tal que transportasse os montes, e não tivesse amor, nada seria.

1ª epístola do Apóstolo Paulo aos Coríntios
13:1,2

AGRADECIMENTOS

Durante anos, dias e mais dias me esforçando para concluir este trabalho, sempre me vinham à mente todas as minhas amadas pessoas, das quais me afastei para dedicar o tempo necessário para a conclusão do meu mestrado. A todos que, porventura, tenham me ausentado da presença em suas vidas, eu agradeço pela compreensão e pelo amor a mim dedicados, sabendo que devo tudo a eles, às pessoas amadas que me amam, que souberam me apoiar nessa travessia. A vocês, família, amigos, pais e filhos, meus agradecimentos. Principalmente a vocês, meus pais, João e Nilsen, que sempre estiveram ao meu lado, sempre presentes em minha vida e a quem devo tudo o que sou e tenho.

Ao meu mestre e orientador, Dr. Sílvio Henrique, obrigado pela confiança depositada em meu trabalho. Sem você, nada seria possível. Em nosso país, sabemos o quanto a pesquisa e a ciência são abandonadas por nossos governantes, e é somente com pessoas como você que outras como eu podem concluir seus sonhos. Espero poder ajudar outros em suas caminhadas, como você me ajudou.

Ao querido amigo e educador Dr. Horácio Alvarenga, a quem agradeço profundamente por todo o estímulo e atenção a mim dedicados, desde os primeiros momentos, quando o conheci, até os dias de hoje, um grande estimulador e um verdadeiro professor, meu muito obrigado.

Ao grande amigo e professor Dr. Carlos Edmundo, por toda a fé transmitida e apoio para a conclusão de minha pós-graduação.

Agradeço profundamente aos membros da banca, em particular ao Dr. Emerson Gregório, pela presença e sabedoria que tive a honra de compartilhar, sempre aprendendo e melhorando com seus ensinamentos. Pessoas como vocês, que tanto me ensinaram, sempre me remetem àquele velho ditado que diz “só sei que nada sei”. Nunca sabemos o bastante. Por fim, agradeço a Deus, o grande arquiteto do universo, pela saúde e paz para poder dedicar-me a este trabalho.

FAVORETO, Marcelo Gonzales. **Validação independente de um nomograma preditor do risco de reinfecção em mulheres com infecção urinária não complicada recorrente**. 2018. 89 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2018.

RESUMO

Introdução: Apesar da Infecção urinária (ITU) não complicada em mulheres ser muito frequente, com alto custo para a saúde pública, elevada morbidade e significativo impacto na qualidade de vida, existem poucos parâmetros para predizer seu risco de recorrência.

Objetivo: Validar o nomograma LUTIRE para predizer o risco de reinfecção em uma população feminina brasileira, com história de ITU não complicada recorrente.

Métodos: Estudo retrospectivo longitudinal para validação do nomograma LUTIRE (*Lower Urinary Tract Infection Recurrence Risk*). Aplicou-se o nomograma em 81 mulheres com idade entre 18 e 65 anos, triadas de uma clínica urológica particular e que apresentaram quadro de ITU recorrente não complicada. Pela revisão do arquivo clínico digital, as pacientes tiveram suas probabilidades de recorrência calculados no nomograma. Obteve-se as variáveis através das informações dos últimos 12 meses anteriores ao estudo. A partir da inclusão e estabelecimento da probabilidade preditiva de recorrência, os históricos das pacientes foram acompanhados por um ano quando assintomáticas, (desfecho: a ausência de reinfecção); ou até a recorrência (desfecho). O desfecho foi comparado à probabilidade originalmente estabelecida no nomograma e a acurácia do instrumento foi calculada. As variáveis contínuas foram estudadas pelo Teste de Mann-Whitney U e pelo teste T; as variáveis qualitativas pelo Teste do Qui-quadrado. Posteriormente, as seis variáveis do nomograma foram incluídas em um modelo de regressão logística e o tempo para recorrência foi avaliado por curva de Kaplan-Meier. Uma curva ROC (*Receiver Operator Characteristic*) foi construída para demonstrar graficamente as sensibilidades e especificidades das diferentes probabilidades de recorrência de infecção urinária calculadas pelo nomograma. Assim determinou-se o melhor ponto de corte e a área sob a curva ROC (ASC) com sua respectiva acurácia.

Resultados: A média da idade das pacientes foi 42,8 anos. Cinquenta e sete mulheres (70,37%) apresentaram recorrência. As variáveis independentes com significância estatística na análise univariada e multivariada foram bactéria gram negativa, (OR 18,38; $p= 0,03897$) e número de ITU nos últimos 12 meses (OR 25,11; $p= 0,00006$). A acurácia do nomograma foi de 82,6% (IC 95% = 72,5-90,1).

Conclusão: O nomograma LUTIRE apresentou uma boa acurácia entre as mulheres de uma população brasileira.

Palavras-chave: Nomograma. Estudos de validação. Recidiva. Infecções urinárias. Prognóstico.

FAVORETO, Marcelo Gonzales. **Independent validation of a nomogram predicting the risk of reinfection in women with recurrent uncomplicated urinary tract infection.** 2018. 89 p. Thesis (Master degree in Health Science), Londrina, 2018.

ABSTRACT

Introduction: Although uncomplicated urinary tract infections (UTI) in women are very common, with a high cost to public health, high morbidity, and a significant impact on quality of life, there are few parameters to predict the risk of recurrence.

Objective: To validate the LUTIRE nomogram to predict the risk of reinfection in a Brazilian female population with a history of recurrent uncomplicated UTIs.

Methods: The LUTIRE (*Lower Urinary Tract Infection Recurrence Risk*) nomogram was applied to 81 women aged between 18 and 65 years, who were screened from a private urological clinic and presented with uncomplicated recurrent UTIs. From the review of the digital clinical files (a retrospective longitudinal study), the recurrence probabilities of the patients were calculated using the nomogram. The variables were obtained through information on the 12 months prior to the study. After inclusion and establishment of predictive probability of recurrence, the patient histories were followed for one year when asymptomatic, (outcome: no reinfection); or until recurrence (outcome). The outcome was compared to the probability originally established in the nomogram and the accuracy of the instrument was calculated. The continuous variables were evaluated by the Mann-Whitney U test and T-test; and the qualitative variables by the Chi-squared test. Subsequently, the six nomogram variables were included in a logistic regression model and the time for recurrence was assessed by Kaplan-Meier curve. An ROC curve (*Receiver Operator Characteristic*) was constructed to graphically demonstrate the sensitivities and specificities of the different odds of recurrence of a urinary tract infection calculated by the nomogram. Thus, the best cut-off point and area under the ROC curve (ASC) were determined with their respective accuracy.

Results: The mean age of the patients was 42.8 years. Fifty-seven women (70.37%) presented recurrence. The independent variables with statistical significance in the univariate and multivariate analyses were gram-negative bacteria (OR 18.38, $p=0.03897$) and number of UTIs in the previous 12 months (OR 25.11, $p=0.00006$). The accuracy of the nomogram was 82.6% (95% CI = 72.5-90.1).

Conclusion: The LUTIRE nomogram demonstrated good accuracy among women from a Brazilian population.

Keywords: Nomogram. Validation studies. Recurrence. Urinary infections. Prognosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadros

Quadro 1 – Terapia antibiótica recomendada de acordo com as Diretrizes da European Association of Urology	26
--	----

Figuras da dissertação

Figura 1 – Fluxograma de tratamento de cistites não complicadas, de acordo com diretrizes da Infectious Diseases Society of America	27
Figura 2 – Fluxograma do processo de seleção, inclusão e acompanhamento das pacientes	43
Figura 3 – Nomograma Lower Urinary Tract Infection Recurrence Risk (LUTIRE).....	46
Figura 4 – Tabela Excel para cálculo da probabilidade de recorrência de infecção urinária.....	47

Figuras do artigo

Figura 1 – Flowchart of the process of selection, inclusion, and follow-up of the patients.....	67
Figura 2 – ROC curve of nomogram predictive probability for recurrence of infection in Brazilian women with recurrent urinary tract infection.....	68
Figura 3 – Kaplan-Meier curve for time to recurrence of urinary tract infection in 12 months, dichotomized for a calculated probability obtained by the nomogram for recurrence of urinary tract infection.....	68

LISTA DE TABELAS

Tabelas da dissertação

Tabela 1 – Análise univariada e multivariada dos fatores de risco para recorrência de infecção urinária no grupo de 768 pacientes para construção original do nomograma LUTIRE	39
---	----

Tabelas do artigo

Table 1 – Characteristics of women with or without urinary tract infection recurrence in a 12-month follow-up period.....	65
Table 2 – Multivariate logistic regression model of risk factors for recurrence of urinary tract infection in 12 months	66
Table 3 – Probability of recurrence of urinary tract infection by the nomogram in a 12-month follow-up period.....	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC	Área sob a curva ROC
CBIV	Colônias bacterianas intravesicais
CCIH	Comissão de Controle de Infecções Hospitalares
CNF1	Fator 1 de necrose celular
EAU	<i>European Association Urology</i>
EBCF	Escala de Bristol para Consistência das Fezes
ESBL	<i>Extended spectrum βlactamase</i>
ESCMID	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>
GR	Grau de recomendação
HlyA	Alfa-hemolisina
IBCs	Comunidades bacterianas intracelulares
ICUD	<i>International Consultation on Urological Diseases</i>
ICUD	<i>International Consultation on Urological Diseases</i>
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
ITU	Infecção do trato urinário
ITUr	Infecção do trato urinário recorrente
LE	Nível de evidência clínica
LUTIRE	<i>Lower Urinary Tract Infection Recurrence Risk</i>
MRLM	Modelo de regressão logística multivariada
PAC	Proantocianina
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
SIRS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
SMT	Sulfametoxazol
TLR	<i>Toll like receptors</i>
TMP	Trimetoprima
UFC	Unidades formadoras de colônias
UPEC	<i>Escherichia coli</i> uropatogênica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	CLASSIFICAÇÃO DAS INFECÇÕES URINÁRIAS	15
1.2	PATOGÊNESE DAS CISTITES RECORRENTES	17
1.2.1	Uropatógenos	17
1.2.2	Fatores bacterianos virulentos	18
1.2.3	Fatores do hospedeiro	20
1.2.3.1	Sistema Imune.....	20
1.2.3.2	Fatores de Risco Comportamentais e Anatômicos.....	21
1.2.3.3	Fatores de Risco em Mulheres na Fase Pós-menopausa.....	22
1.2.3.3.1	<i>Atrofia Vaginal Devido à Deficiência de Estrógeno</i>	22
1.2.3.3.2	<i>Alterações Funcionais e Anatômicas Vesicais</i>	23
1.3	SUSCETIBILIDADE BACTERIANA E RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS.....	23
1.4	TRATAMENTO DE CISTITES NÃO COMPLICADAS	25
1.5	PROFILAXIA DA CISTITE NÃO COMPLICADA RECORRENTE	28
1.5.1	Profilaxia antibiótica	28
1.5.2	Profilaxia não antimicrobiana	30
1.5.3	Profilaxia imunoativa	33
1.6	ASPECTOS RELACIONADOS À DECISÃO DE TRATAMENTO.....	35
1.7	NOMOGRAMAS.....	35
1.7.1	Sobre o nomograma em validação neste estudo	38
2	JUSTIFICATIVA	40
3	OBJETIVOS	41
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL.....	41
3.2	OBJETIVO SECUNDÁRIO	41
4	MATERIAIS E MÉTODOS	42
4.1	DELINEAMENTO	42
4.2	RECRUTAMENTO E CRITÉRIOS DE SELEÇÃO.....	42
4.3	NOMOGRAMA LUTIRE	45

4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	48
5	RESULTADOS	50
5.1	ARTIGO: INDEPENDENT VALIDATION OF A NOMOGRAM PREDICTING THE RISK OF REINFECTION IN WOMEN WITH RECURRENT UNCOMPLICATED URINARY TRACT INFECTION.....	51
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
	REFERÊNCIAS	70
	ANEXOS	76
	ANEXO 1 - COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO PROJETO NO COMITÊ DE ÉTICA.....	77
	ANEXO 2 – NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NO INTERNATIONAL JOURNAL OF UROLOGY	80

1 INTRODUÇÃO

Infecção do trato urinário (ITU) é uma das mais frequentes doenças encontradas em ambulatorios e hospitais em todo o mundo (1). Cerca de 80% delas atingem mulheres adultas e podem ser classificadas como não complicadas, quando não existe uma anormalidade anatômica ou funcional das vias urinárias; ou complicadas, quando existem alterações que provoquem um agravamento do episódio infeccioso (1-3).

As ITU em mulheres adultas ocorrem na forma de cistite ou pielonefrite. Os sintomas mais comuns de cistite são disúria, polaciúria e urgência miccional. Em menor frequência, outros sintomas incluem dificuldade para urinar (referidas como sensação de esvaziamento incompleto ou outras queixas de esvaziamento), dor pélvica ou lombar baixa, hematúria e incontinência urinária. As manifestações podem variar muito em grau de intensidade, sendo referidas por alguns pacientes como pouco relevantes, levando mesmo a uma resolução espontânea sem a procura do médico, bem como episódios extremamente sintomáticos, com redução importante na qualidade de vida. Pacientes com pielonefrite apresentam-se mais comumente com dor em flanco ou febre, acompanhadas ou não de sintomas de cistite (4) e com variável risco de evolução para sepse.

A ITU não complicada em mulheres pode ser repetitiva, sendo denominada recorrente quando ocorrem, no mínimo, dois episódios em seis meses ou três infecções em um ano (2). Caso a paciente apresente persistência dos sintomas ou uma recrudescência do quadro clínico, ocorre um relapso (5). Reinfecção é definida como um novo episódio, no mínimo duas semanas após a cura inicial, preferencialmente com negativação de urocultura colhida após esse período. O patógeno pode ser o mesmo do episódio inicial ou outro micro-organismo. Iremos considerar neste estudo o termo recorrência como reinfecção. Não iremos abordar o quadro clínico do relapso ou persistência da infecção.

O diagnóstico de cistite é predominantemente clínico. Mulheres com sintomas de disúria e polaciúria, acompanhadas ou não por outras queixas compatíveis com quadro clínico de cistite não complicada, sem achados sugestivos de anormalidades do trato urinário e sem sintomas de irritação ou corrimento vaginal de início súbito, apresentam alta probabilidade de cistite não complicada (2).

O exame padrão para detecção de ITU é o exame microscópico da urina com a cultura e pesquisa de sensibilidade aos antibióticos. Alguns autores sugerem a utilização do teste rápido *dipstick* como substituto para análise laboratorial de urina, já que, na prática clínica, a solicitação e realização de urina I e urocultura demandam, no mínimo, 24 horas para o resultado. Os testes de *dipsticks* constituem uma ferramenta útil pela rapidez do resultado e pequena demanda de equipamentos (2). Embora ainda que incluído nas

diretrizes de sociedades de especialidades, seu uso é controverso e os resultados são contraditórios (2,3).

A presença de achados positivos de leucócitos e nitritos, juntamente com o quadro clínico compatível com cistite não complicada, pode ser suficiente para diagnóstico e início de terapia antibiótica empírica (5), com resultado de tratamento comparáveis com a coleta clássica e estudo microbiológico. Alguns autores defendem o tratamento empírico dessas pacientes, sem a necessidade de confirmação bacteriológica e testes de sensibilidade (4).

Nos casos de suspeita de infecções complicadas, são necessários exames complementares para o correto tratamento, incluindo testes laboratoriais e exames de imagem.

Entretanto, o exame mais sensível e específico para o diagnóstico de ITU consiste na urocultura com teste de sensibilidade (2,6). O exame demonstra a quantidade de bactérias detectadas na urina que são quantificadas através do número de unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC). A presença de bacteriúria significativa confirma a ocorrência de cistite não complicada, quando associada a quadro clínico compatível. O conceito de bacteriúria significativa (acima de 10^5 UFC) foi inicialmente criado por Kass em 1960 para diferenciar a presença de alguns micro-organismos que, em determinada concentração, seriam compatíveis com contaminação da urina coletada por bactérias encontradas na uretra e vagina.

Posteriormente, Stamm *et al.* demonstraram que contagens de bactérias a partir de 10^2 UFC por ml de determinados patógenos eram compatíveis com quadro de ITU baixa (7). Na realidade, não existe um consenso sobre o número mínimo de contagem de bactérias para considerar uma cultura positiva para todos os uropatógenos (6). A diretriz da *European Association of Urology* (EAU) considera o valor de 10^3 UFC por ml como adequado para considerar bacteriúria positiva numa amostra de jato urinário médio (2). Essa contagem chega a 10^5 UFC para ITU complicada. A ausência de definição de um padrão de contagem mínimo deriva da impossibilidade de excluir uma contaminação da amostra da urina durante a coleta do jato médio.

As amostras de urina coletadas por punção suprapúbica normalmente apresentam ausência de bacteriúria, confirmando o princípio de que a urina deveria ser primordialmente estéril. A presença de piúria estéril (leucócitos com cultura negativa em urina colhida no jato urinário) é questionada por diversos autores, que defendem a ideia de que a ausência de bacteriúria significativa traduz apenas a limitação do método diagnóstico em detectar o uropatógeno presente na urina em casos de infecção urinária (8). O uso do sequenciamento metagenômico é capaz de identificar patógenos na urina estéril de culturas aeróbicas rotineiras e é um dos métodos diagnósticos recentes capazes de reconhecer uropatógenos em concentrações menores (2).

A noção de que o resultado da urocultura deve ser analisado de acordo com o tipo do patógeno identificado na urina leva à necessidade de mudanças no limite de corte do que seria considerada ausência de crescimento bacteriano. Muitos laboratórios utilizam um valor de corte de 10^5 UFC por mililitro para definir uma cultura como positiva. Abaixo desse valor o resultado aparece como ausência de crescimento bacteriano. Outros adotam uma escala na qual contagens de bactérias menores que 10^3 são consideradas negativas, valores de 10^3 a 10^4 são duvidosos e valores acima de 10^5 são considerados positivos. Como demonstrado, existe uma grande variação de interpretação nos resultados disponíveis para exames complementares.

Hooton *et al.* defendem que a contagem bacteriana deve levar em conta o uropatógeno identificado na urocultura. No caso de *Escherichia coli*, contagem bacteriana de até 10^3 UFC é compatível com infecção (6). Quando outros patógenos são identificados, como *Streptococcus* do grupo B ou *Enterococcus sp.*, os valores de corte para confirmar bacteriúria deveriam ser aumentados para contagens acima de 10^5 UFC, caso haja suspeita clínica com sintomatologia compatível com cistite (6).

1.1 CLASSIFICAÇÃO DAS INFECÇÕES URINÁRIAS

As ITU acometem tanto homens como mulheres. Porém, não é objetivo deste texto a discussão sobre infecções urinárias masculinas e pediátricas. Deste modo, iremos discutir as infecções urinárias em mulheres adultas, tanto no período fértil como na fase pós-menopausa.

A divisão como ITU complicada, não complicada e urosepse foi desenvolvida pelo Centro Americano de Prevenção e Controle de Doenças em 1988, com posteriores atualizações pela *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) em 1992, e pela *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) em 1993 (8). Embora essa classificação tenha por objetivo facilitar o tratamento, não é abordado didaticamente nessa estratificação o amplo espectro de manifestações das ITUs complicadas. Visando melhorar essa abordagem, a EAU, em conjunto com a *International Consultation on Urological Diseases* (ICUD) e outras associações, lançou uma nova classificação em 2010, visando um melhor manejo e diagnóstico das ITU em mulheres (9).

As ITU em mulheres podem ser divididas em relação ao nível anatômico da infecção, grau de severidade e fatores agravantes (2):

- A: uretrites - quando os sintomas acometem somente uretra, resultam em sinais mais comumente relacionados com doenças sexualmente transmissíveis, referidas como descarga vaginal, sintomas vaginais irritativos e dor uretral contínua.

- B: cistite - graus variados de disúria, polaciúria, urgência, dor pélvica e abdominal, hematúria, incontinência urinária. Outras queixas referidas compreendem odor fétido, sintomas de dificuldade para esvaziamento e outras manifestações mais esporádicas.
- C: pielonefrite - dor no flanco, febre, vômitos e náuseas.
- D: síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) - febre, calafrios, hipotensão com taquicardia, além dos sintomas de cistite ou pielonefrite.
- E: urosepse - insuficiência circulatória e de órgãos associada aos sintomas infecciosos urinários.

A mesma classificação utilizada pela EAU gradua os sintomas numa escala de 1 a 6 e adota fatores de risco que auxiliam na decisão terapêutica dos casos de ITU enquadradas como complicadas. A simples classificação entre infecção não complicada e complicada pode não abranger todos os aspectos importantes para tomada de decisões frente a um caso suspeito de pielonefrite com fatores agravantes (9). Tal divisão adota uma regra mnemônica abaixo descrita, com as iniciais em inglês formando a palavra ORENUC:

- **O- *no known risk factors***: ausência de fatores de risco conhecidos.
- **R- *Recurrent urinary tract infection risk factors***: fatores de risco comportamentais e clínicos, que podem influenciar em recidiva de ITU, como: quantidade de líquido ingerido, comportamento sexual, uso de contraceptivos e diabetes controlada.
- **E- *Extra urogenital risk factors***: fatores de risco fora do sistema urogenital com chances de complicações mais relevantes incluindo gestação, sexo masculino, diabetes descompensada, estados de imunossupressão relevantes, doenças do tecido conjuntivo, prematuridade, recém-nascidos.
- **N- *Nefropaty***: doenças renais avançadas como insuficiência renal e outras nefropatias crônicas com risco maior de complicações.
- **U- *Urogenital diseases***- doenças urogenitais, como obstrução urinária, malformações, doenças neurológicas com acometimento urinário, uso temporário de sondas e cateteres urinários e cirurgias urológicas.
- **C- *Catheter***: uso de cateter urinário permanente e doenças urológicas não resolvidas (uso de sondas urinárias permanentes, obstruções urinárias persistentes e bexigas neurogênicas de difícil controle).

Os quadros de ITU não complicados limitados à bexiga em mulheres saudáveis interessam ao escopo desta dissertação e serão considerados a seguir. As demais infecções não serão abordadas neste estudo.

As cistites na mulher podem se manifestar de duas formas: o episódio agudo, sintomático e esporádico, e o quadro recorrente. Após a resolução do quadro agudo, o clínico pode se deparar com duas situações (10,11):

- A – Persistência da bactéria na urina ou retorno dos sintomas em alguns dias após início do tratamento, definidos como relapso ou persistência bacteriana e causados pela mesma cepa ou bactéria desencadeante do quadro inicial. Nesses casos, a infecção pode ser resultante de uma cepa resistente ao antibiótico usado ou a um fator de manutenção de infecções ativas (cálculos renais ou outras alterações funcionais e anatômicas do trato urinário).
- B – Reinfecção: após o desaparecimento dos sintomas e cultura de urina negativa dentro de 15 dias após o término do tratamento, uma nova infecção manifesta-se, podendo ser outra cepa bacteriana ou a mesma bactéria causadora da infecção inicial, sendo denominadas recorrentes.

Considera-se como ITU recorrente a ocorrência de duas infecções nos últimos seis meses ou três infecções no último ano, sintomáticas e comprovadas por análise de urina microscópica e cultura (12). Doravante, iremos denominar as ITU não complicadas de repetição como cistites recorrentes e toda a discussão será baseada nesta definição.

1.2 PATOGÊNESE DAS CISTITES RECORRENTES

Os episódios de cistites de repetição têm classicamente como origem reinfecções ascendentes de bactérias que colonizam a uretra e vagina derivadas do reservatório intestinal (13-15). Bactérias provenientes do intestino ascendem à bexiga por uma conjunção de fatores relacionados com propriedades bacterianas e com a resistência do hospedeiro. Mais recentemente (16), a permanência de focos de bactérias viáveis dentro da bexiga após infecção inicial, dando origem a novas reinfecções passou a ser demonstrada *in vivo*. Inicialmente, as primeiras pesquisas começaram a demonstrar esses focos em estudos em ratos, sendo as bactérias originalmente denominadas *Escherichia coli* uropatogênicas (UPEC). Os micro-organismos invadem o epitélio urinário e formam comunidades bacterianas intracelulares (IBCs) (17). Posteriormente, essas bactérias começaram a ser demonstradas em células esfoliativas da bexiga em humanos e os focos intravesicais de bactérias começaram a ser amplamente estudados (18).

1.2.1 Uropatógenos

Os micro-organismos mais frequentes causadores de ITU não complicadas são as enterobactérias gram-negativas, sendo a mais comum a *Escherichia coli*. Essas bactérias

são denominadas uropatógenos primários e estão relacionadas às cistites não complicadas. Outras bactérias, ditas uropatógenos secundários, fazem parte da flora comensal e habitam a região periuretral, podendo causar infecções em pacientes com diminuição das defesas e alterações estruturais e anatômicas do trato urinário.

A maior parte das infecções é causada por apenas uma espécie de bactéria. O achado de mais de uma espécie pode acontecer nas colonizações por *Enterococcus* e bactérias gram-negativas, principalmente nos casos associados a doenças sexualmente transmissíveis. Culturas com vários micro-organismos sugerem contaminação da urina e novos exames são necessários, exceto em pacientes com cateteres de demora e sondas ou pacientes com fístulas vesico-intestinais.

A *Escherichia coli* responde por 70% a 95% dos casos de cistites recorrentes. A seguir o *Staphylococcus saprophyticus* com 5% a 10% e algumas *Enterobacteriaceae* (*Proteus mirabilis* e *Klebsiella spp*) podem ser isoladas ocasionalmente. O espectro de uropatógenos incluiu também *Citrobacter spp*, *Enterobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa* e algumas espécies gram positivas como *Enterococcus spp* e outros *Staphylococcus spp* (2).

Os mecanismos pelos quais as ITU se desenvolvem são variados e existem muitos pontos controversos no reconhecimento do papel dos fatores virulentos envolvidos na recorrência. Iremos analisar primeiro os fatores que participam na infecção aguda e todos esses mecanismos podem estar atuando, de alguma maneira, facilitando a recidiva da cistite. O grau de desencadeamento da resposta pelo uropatógeno pode variar em cada paciente. O equilíbrio entre uma resposta imune do hospedeiro e os fatores de virulência pode levar desde o quadro de bacteriúria assintomática, onde a bactéria não provoca sintomas, passando pela cistite não complicada, com aumentos leves das interleucinas 6 e 8 (IL-8 e IL-6) e piúria, até a pielonefrite, com aumento intenso da piúria e disparo acentuado do gatilho das interleucinas (18).

1.2.2 Fatores bacterianos virulentos

Fatores bacterianos são as propriedades bacterianas que permitem a aderência ao epitélio, desenvolvimento da infecção e permanência da bactéria dentro da bexiga, causando persistência ou recorrência. Incluem também as propriedades bacterianas que levam a alterações na resposta imune do hospedeiro, inibindo ou diminuindo a resposta inflamatória. Esses fatores virulentos são codificados nos genes agrupados na área bacteriana denominada ilhas de patogenicidade, e o resultante desse código genético atua de forma variada no mecanismo da ITU (18).

A capacidade de adesão da UPEC é um mecanismo fundamental no desencadeamento da cistite e está intimamente ligada à recorrência infecciosa. Uma vez

que a cepa com essa propriedade atinja o urotélio, ela é capaz de se ligar às células do hospedeiro. A adesividade da *Escherichia coli* é mediada por organelas externas da cápsula bacteriana (presentes, em particular, nas UPECs), as fímbrias, sendo as mais importantes aquelas do tipo P e tipo I. Outras formas de fímbrias podem estar relacionadas às infecções, mas seu papel patogênico não foi bem estudado até o momento (19).

As fímbrias tipo I são codificadas em cepas de UPEC, através da via da *chaperone-ushe*r. Essas fímbrias possuem em suas extremidades adesinas que reconhecem receptores específicos celulares para conectar-se e concluir a adesão bacteriana ao urotélio (20). Elas são expressas em praticamente todas as cepas de *Escherichia coli*. A adesina das fímbrias tipo I, denominadas de Fim H, tem a propriedade de ligar-se a glicoproteínas manósídeos (21,22). Após a adesão, essas bactérias têm a propriedade de formar as colônias bacterianas intravesicais (CBIVs), que podem permanecer viáveis dentro do epitélio (21) e estar intimamente ligadas a episódios de recorrência ou persistência bacteriana, inclusive com resistência ao uso de antimicrobianos (22). As colônias bacterianas foram demonstradas em ratos, mas as pesquisas em humanos apresentam resultados controversos, carecendo de estudos mais aprofundados para a definição do seu papel exato na patogênese e controle das cistites recorrentes.

Outro tipo de fímbria ligada à virulência bacteriana é a fímbria P, codificada na área genética bacteriana denominada Papg. A adesina Papg está relacionada com o desencadeamento de respostas no sistema imune do hospedeiro e ocorre em cerca de 90% das pielonefrites. A presença de cepas produtoras de Papg está relacionada também com bacteriúria assintomática (presente em 20% dos casos) e cistites (30%).

O desenvolvimento de cistites de repetição se relaciona a outras propriedades bacterianas além das fímbrias. Os flagelos, lipopolissacarídeos da membrana externa das bactérias gram-negativas, liberam muitas endotoxinas que interagem com outros fatores virulentos bacterianos. O biofilme é uma comunidade bacteriana envolvida por uma matriz polimérica que é capaz de resistir à ação dos antimicrobianos e está relacionado à presença de corpos estranhos nas vias urinárias, como cateteres e sondas de demora.

Algumas cepas de *Escherichia coli* são capazes de produzir uma toxina denominada alfa-hemolisina (HlyA). Cerca de 30% a 50% das UPEC produzem essa toxina, bem como algumas colônias da flora intestinal. Sua presença é observada em 5% a 15% dos casos de bacteriúria assintomática. As toxinas são capazes de inibir a fagocitose e estimular a resposta inflamatória apoptótica, protegendo a bactéria do sistema imune do hospedeiro (23). O fator 1 de necrose celular (CNF1) é produzido por algumas cepas de *Escherichia coli* fecais comensais e também é observado em 14% dos casos de bacteriúria assintomática causadas por algumas cepas desse micro-organismo. Do mesmo modo que a HlyA, também afeta as defesas do hospedeiro (24).

Sistemas siderófilos são mecanismos envolvidos na virulência bacteriana e também estão envolvidos na patogenia da recorrência infecciosa. A bactéria necessita de ferro para desempenho de seu metabolismo e para ativação de seus fatores virulentos. A urina é pobre em íons ferro e os micro-organismos necessitam de sistemas sofisticados de retirada de ferro do meio ambiente para atender suas necessidades metabólicas. Algumas UPEC apresentam esses mecanismos desenvolvidos obtendo ferro mesmo em condições adversas na urina, estando presentes em 50% dos casos de ITU sintomática. Os sistemas siderófilos mais conhecidos produzidos por UPEC compreendem a *salmochelín*, *yersiniabactin* e *aerobactin* (25).

1.2.3 Fatores do hospedeiro

Iremos primeiro estudar os fatores relacionados ao sistema imune do hospedeiro e, posteriormente, os fatores de risco gerais e específicos para cistite recorrente.

1.2.3.1 Sistema Imune

A resposta do sistema de defesa do organismo começa após a adesão da bactéria no urotélio, o que desencadeia as respostas inflamatórias com início da transcrição dos genes envolvidos no mecanismo e liberação das proteínas efetoras da resposta imune. A resposta humoral com liberação de imunoglobulinas e linfócitos T e B desempenha alguma função na resposta à infecção, mas em pequena escala. Os receptores mais comumente envolvidos são os denominados *toll like receptors* (TLR), sendo o TLR4 o mais ativo durante as infecções urinárias. O TLR4 ativado leva as células à liberação das citocinas e quimocinas, com produção de interleucina 6 e 8, que, por sua vez, ligam-se aos receptores CXCR1 e CXCR2. Essa combinação provoca, então, a grande migração de neutrófilos para a região afetada para destruição da bactéria invasora (18).

Diversos estudos têm demonstrado uma desregulação na função do sistema imune causada por UPEC (18-20). Pesquisas em ratos demonstraram que, na ausência dos receptores TLR4, não se observou uma resposta inflamatória quando em contato com UPEC (20). O quadro encontrado era compatível com bacteriúria assintomática, reforçando o papel dos receptores TLR4 no desencadeamento da resposta imune. Também estudos em humanos têm demonstrado o papel desses receptores (18-20).

As pacientes com bacteriúria assintomática podem se encontrar em um estado comensal ou mesmo protetor por parte das bactérias que, de algum modo, desregulam o

sistema imune, levando a uma diminuição ou mesmo ausência dos gatilhos inflamatórios (26).

Variações genéticas ligadas à expressão de antígenos de superfície relacionados ao grupo sanguíneo ABO, fatores de Lewis e antígenos relacionados ao sistema do complexo maior de histocompatibilidade têm sido considerados fatores de risco para recidiva de cistite em mulheres. As pacientes podem apresentar um perfil secretor ou não secretor em relação ao grupo ABO e aos demais antígenos. As mulheres não secretoras de fatores de histocompatibilidade sintetizam receptores glicolipídicos que facilitam a aderência de uropatógenos para as fímbrias da *Escherichia coli*, predisõem a um aumento da colonização periuretral e, teoricamente, aumentam as chances de recidiva de ITU.

A correlação entre o fenótipo secretor ABO e cistite de repetição tem sido contestada, ainda que alguns trabalhos demonstrem a ligação entre o *status* secretor e a relação com recorrência da cistite (10,18,27).

Hopkins *et al.*, em um ensaio clínico randomizado, analisaram a relação entre a recorrência de cistite em mulheres e o fenótipo secretor ABO, fator de Lewis e os componentes do complexo maior de histocompatibilidade. Os resultados deste estudo não demonstraram uma maior incidência de cistite nas pacientes consideradas de risco em relação a esses fenótipos secretores (28). Assim, considera-se necessária uma maior investigação para estabelecer uma conexão entre a recorrência de cistite e o perfil secretor das mulheres afetadas pelas infecções recidivantes.

1.2.3.2 Fatores de Risco Comportamentais e Anatômicos

Vários estudos não demonstram uma clara associação entre certos hábitos comportamentais e o risco aumentado de cistite recorrente (2,16,29). Entre esses comportamentos, destacamos: quantidade de líquido ingerido, retardo na micção por retenção intencional, quantidade de líquido ingerido após relações sexuais ou demora em urinar após o intercurso, limpeza anal após defecar no sentido póstero-anterior, uso de roupas apertadas, duchas genitais e índice de massa corpórea. Apesar de amplamente difundidas como medidas comportamentais para redução de ITU, tais orientações carecem de comprovação científica. Os resultados conflitantes em muitos estudos se devem a que os padrões comportamentais podem, de alguma maneira, ter sido alterados pela própria paciente, antes mesmo de enquadramento em algum estudo comparativo.

Outros fatores de risco independentes são bem estabelecidos em estudos e estão relacionados à recorrência de infecção em mulheres. Alguns desempenham papel em qualquer fase da vida, enquanto outros assumem maior relevância no período fértil ou na menopausa.

O intercuro sexual é o mais importante fator de risco para desencadeamento de ITU aguda e recorrência em mulheres jovens saudáveis (2). A premissa é que a relação sexual aumenta a colonização bacteriana periuretral e isso facilita a ascensão e adesão de uropatógenos dentro da bexiga, aumentando a chance de ITU (30-33). O risco de uma nova cistite é de 2,6 e 9 vezes maior, respectivamente, em mulheres jovens que tiveram relações em três e em todos os dias da última semana, quando comparadas a mulheres que não tiveram intercuro sexual no mesmo período (30).

A relação entre a colonização periuretral e ascensão de uropatógenos após relação sexual está bem estabelecida em trabalhos randomizados, porém a recorrência pode acontecer em mulheres que não tiveram relações sexuais recentes. A cistite nem sempre acontece em mulheres ativas sexualmente, mesmo em pacientes com elevado número de intercursos, não sendo claro ainda o mecanismo envolvido na recidiva das ITUs em relação a essa variável de risco (34).

O número de diferentes parceiros sexuais é considerado, por alguns autores, como um fator de risco para recorrência de cistite não complicada (2,6,29). Mulheres com intercuro sexual com mais de um parceiro no mesmo período ou com uma variação do companheiro no último ano apresentam maiores chances de recidiva de cistite quando comparadas com mulheres monogâmicas ou sem atividade sexual no mesmo intervalo temporal. Os mecanismos envolvidos são o aumento da colonização periuretral por bactérias ou a transmissão de novos uropatógenos do reservatório intestinal.

ITU antes dos 15 anos ou mãe com história de cistites também são fatores de risco fortes e independentes para recorrência em mulheres na fase pré-menopausa (29). Pacientes que apresentam história positiva têm um risco 2 a 4 vezes maior de um novo episódio de cistite quando comparadas com mulheres sem esses antecedentes. Os achados sugerem a presença de fatores hereditários relacionados ao sistema imune.

1.2.3.3 Fatores de Risco em Mulheres na Fase Pós-menopausa

1.2.3.3.1 *Atrofia Vaginal Devido à Deficiência de Estrógeno*

As reduções dos níveis circulantes de estrógeno na menopausa são um fator de risco para cistite recorrente (2). A prevalência de bacteriúria assintomática entre mulheres na fase pós-menopausa com idade de 65 a 70 anos é de 10% a 15%, enquanto que em mulheres acima de 80 anos atinge valores de 20% a 50%, níveis bem acima dos encontrados em mulheres na fase pré-menopausa, ao redor de 5% (35).

Os mecanismos envolvidos na relação entre queda hormonal e aumento dos riscos de cistite recorrente não são totalmente conhecidos. Sabe-se que a queda dos níveis de

estrógeno está relacionada à diminuição da colonização vaginal pelos lactobacilos. A microbiota vaginal, sobre influência dos estrógenos, facilita a proliferação das bactérias da flora probiótica, que diminuem a colonização periuretral pelas *Enterobacteriaceae*. A sua ação ocorre pela diminuição do pH vaginal através do desdobramento dos glicopeptídeos vaginais em ácido láctico, o que diminui a quantidade de uropatógenos. A diminuição dos níveis hormonais leva também a alterações funcionais no assoalho pélvico como relaxamento ligamentar e muscular, facilitando a ocorrência de cistoceles, aumento do resíduo urinário e incontinência urinária de esforço, que também são condições que predispõem à recorrência de cistite (36).

1.2.3.3.2 Alterações Funcionais e Anatômicas Vesicais

Diversas disfunções miccionais têm sido associadas com aumento de risco para cistite recorrente. As presenças de cistocele, incontinência urinária e resíduo pós-miccional aumentado têm sido consideradas fatores de risco independentes para recidiva de cistite (36). As alterações funcionais e anatômicas podem estar relacionadas à dificuldade no esvaziamento vesical, levando à diminuição do *clearance* vesical e proliferação bacteriana com aumento de cistites.

Outras disfunções também foram estudadas e consideradas situações de risco para nova infecção urinária. A diminuição da distância entre ânus e vagina foi fator de risco fortemente relacionado com infecções de repetição em estudo prospectivo de Hooton *et al.*, que consideraram uma distância menor que 4,5 cm entre os dois orifícios como fator prevalente nas pacientes com risco aumentado de recorrência (37).

Disfunções miccionais em mulheres sem alterações neurológicas ou anatômicas também têm sido implicadas em recorrência de cistite. O mecanismo exato dessas relações não é bem conhecido, podendo representar algum hábito adquirido desde a infância, como retardo voluntário na micção, bem como algum tipo de incoordenação vesico-esfincteriana, que leve a um aumento na pressão miccional, e alterações no epitélio que favoreçam a colonização bacteriana. Tais disfunções acometem também pacientes jovens e são observadas por estudos de videourodinâmica (38,39).

1.3 SUSCETIBILIDADE BACTERIANA E RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS

A cistite recorrente é uma condição frequente na prática clínica e o seu manejo será abordado por uma avaliação dos dilemas envolvendo o tratamento das ITU.

O fenômeno de resistência bacteriana aos antibióticos sempre ocorreu, mas a quantidade de novos produtos lançados no mercado superava a emergência de bactérias

resistentes, sempre havendo uma nova opção para um eventual aparecimento de resistência a um determinado antimicrobiano. A situação, contudo, piorou. No início do século XXI, a indústria farmacêutica não conseguiu mais lançar novos produtos com a mesma velocidade dos anos anteriores e observou-se o surgimento de cepas bacterianas progressivamente mais resistentes aos diversos tipos de antimicrobianos, chegando ao ponto de ausência de medicamentos eficazes contra alguns tipos de bactérias de ampla resistência.

O uso de antimicrobianos empiricamente ou sem a utilização de protocolos e diretrizes começou a ser regulamentado pela comunidade científica e pelos órgãos de saúde pública, devido ao crescente fenômeno de resistência bacteriana, sendo esta considerada uma séria ameaça à saúde pública global pela Organização Mundial da Saúde. Nos Estados Unidos e Suécia, aproximadamente 15% de todos os antibióticos prescritos foram utilizados no tratamento de infecções urinárias (40).

O mecanismo de resistência bacteriana está intimamente relacionado com o uso incorreto ou abuso de prescrição de antimicrobianos. Estudos demonstram que cerca de 20% a 50% desses medicamentos são utilizados de forma inadequada nos Estados Unidos para pacientes internados por doenças agudas (41). Uma vez que determinada bactéria é exposta repetidamente ao mesmo antibacteriano, progressivamente algumas cepas adquirem capacidade de sobreviver em níveis sanguíneos terapêuticos outrora adequados para determinado medicamento.

No Brasil, a implementação de programas de controle de uso racional de antimicrobianos pelas Comissões de Controle de Infecções Hospitalares (CCIHS) ocorreu a partir da Portaria nº 2.616-MS, de 12 de maio de 1998. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) lançou oficialmente a Diretriz Nacional para o Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde em 2016. Várias diretrizes vêm sendo adotadas pelas sociedades médicas, e o uso de antimicrobianos em ITU, pela sua incidência elevada e crescente fenômeno de resistência bacteriana, tornou-se uma preocupação internacional, levando a uma ampla discussão das suas indicações e uso.

Outro conceito importante no manejo das ITU é o princípio do dano colateral causado pelo uso de antibióticos. O equilíbrio da flora bacteriana do hospedeiro é um dos fatores protetores contra as recidivas de infecções do trato urinário e a preservação da flora bacteriana é um dos objetivos do tratamento. O uso de antimicrobianos de maneira inadequada altera esse equilíbrio na microbiota feminina e esse resultado vem sendo denominado dano colateral (41).

Em muitos casos o manejo da cistite não complicada ocorre inicialmente empiricamente, baseada nos padrões conhecidos de resistência bacteriana local, bem como nos fatores de risco de cada paciente analisados pelo clínico (2,15). Após o começo do

tratamento, o médico guia os resultados de acordo com padrões de cultura obtidos no exame de urina solicitado antes do início da terapia.

Deste modo, a maioria dos autores recomenda o tratamento da cistite recorrente com o auxílio da urocultura, devido ao padrão irregular de resistência bacteriana observada na comunidade (42). Como a *Escherichia coli* responde por mais de 70% dos casos de cistite não complicadas, a escolha do antibiótico inicial deve sempre levar em consideração esse patógeno (43).

Estudos de suscetibilidade *in vitro* dos uropatógenos deveriam ser realizados localmente como rotina para auxílio no tratamento das infecções (2). A variação dos resultados é muito grande, como demonstra a revisão de quatro grandes estudos de sensibilidade em uroculturas realizados nos Estados Unidos e Europa (44-47). A resistência bacteriana, de modo geral, é maior nos Estados Unidos e em Portugal e Espanha, quando comparados respectivamente com Canadá e outros países da Europa (43).

A resistência à ampicilina é maior que 20% em todas as regiões, e também são encontrados índices de resistência ao sulfametoxazol e trimetoprin acima de 20% em muitos locais estudados. A taxa de resistência às fluoroquinolonas é menor que 10% na grande maioria das regiões analisadas, mas observa-se uma crescente resistência em relação aos anos anteriores, sendo que em algumas regiões as quinolonas apresentam uma taxa de resistência bacteriana acima de 20%. Em relação às cefalosporinas de segunda e primeira geração, bem como à amoxicilina-clavulonato, de maneira geral, as taxas de resistência ainda são menores que 10%. Em todos os países, a resistência contra nitrofurantoína, fosfomicina e mecilinam é baixa, razão pela qual essas categorias de antibióticos são consideradas como primeira linha em várias diretrizes para tratamento de cistite recorrente não complicada em mulheres (2,43).

1.4 TRATAMENTO DE CISTITES NÃO COMPLICADAS

A criação de protocolos e diretrizes pelas diversas sociedades e entidades de saúde pública tem o objetivo de padronizar seu uso e diminuir o surgimento de resistência bacteriana, bem como atenuar os danos colaterais com o uso de antimicrobianos. As diretrizes mais importantes na literatura são:

- **A – Diretrizes da EAU para o tratamento das cistites não complicadas em mulheres.** A terapia antibiótica recomendada em cistite aguda não complicada em mulheres saudáveis está descrita no Quadro 1.

Quadro 1 – Terapia antibiótica recomendada de acordo com diretrizes da *European Association of Urology*.

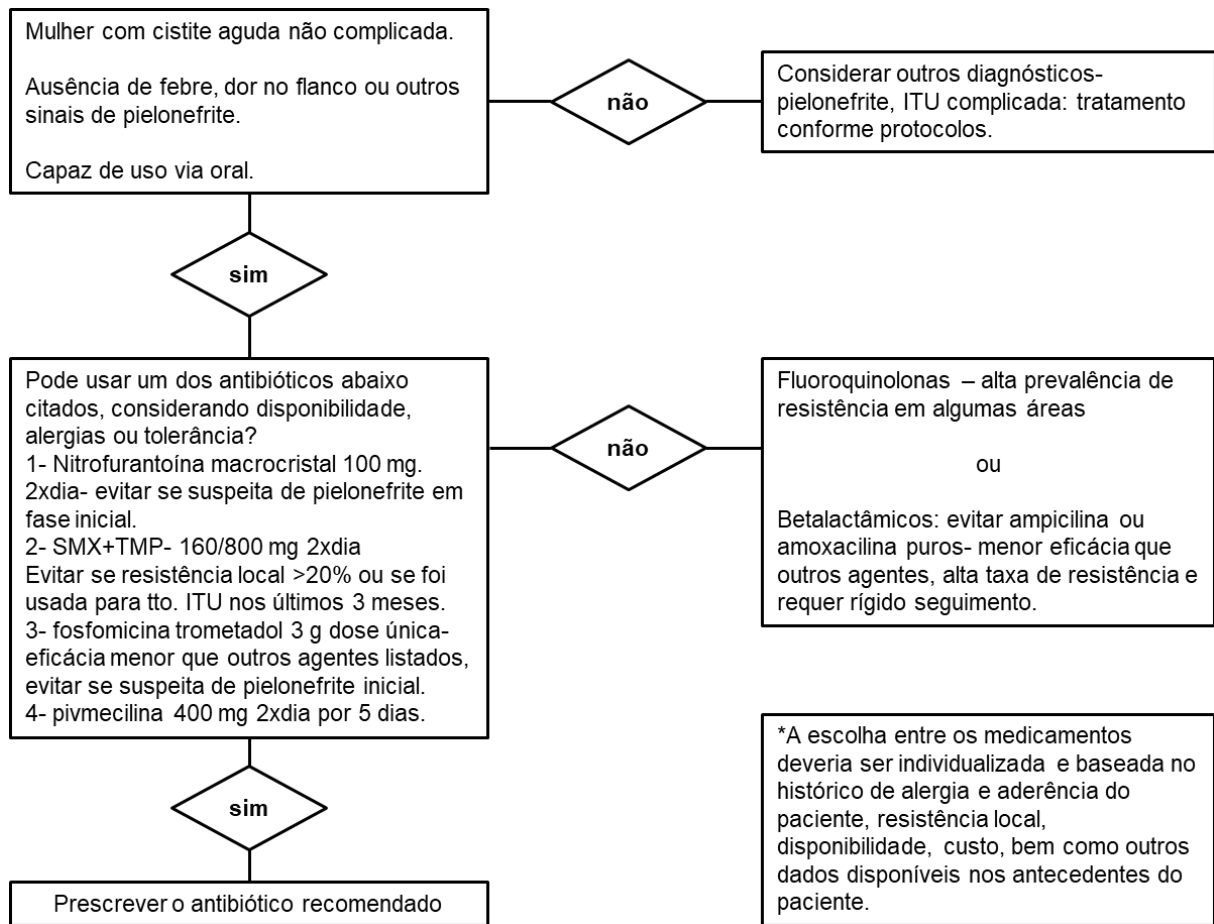
Antibióticos	Dose Diária	Duração da Terapia	Comentários
Nitrofurantoína macrocristal	100 mg 2xdia	5 dias	Evitar em deficiência de G6PD
Fosfomicina trometamol	3 g DU	1 dia	
Pivemecilina	400 mg 2xdia	3 dias	
Alternativas			
Ciprofloxacino	250 mg 2xdia	3 dias	Não usar em gestantes
Levofloxacino	250 mg 1xdia	3 dias	Não usar em gestantes
Ofloxacino	200 mg 2xdia	3 dias	Não usar em gestantes
Cefalosporinas (p.e., cefadroxil)	500 mg 2xdia	3 dias	Outros antibióticos do grupo- Cefaclor; amoxicilina+clavulanato
Padrão de resistência local é conhecido (E.coli resistentes <20%)			
TMP	200 mg 2xdia	5 dias	Não usar no primeiro trimestre da gestação
TMP-SMX	160/800 mg 2xdia	3 dias	SMX não usar no último trimestre da gestação

Legenda: DU = dose única; G6PD = glicose-6-fosfato desidrogenase; TMP = trimetoprin; SMX = sulfametoxazol.

Fonte: Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, *et al.* Guidelines on urological infections. Arnhem (NL): European Association of Urology; 2015. 86 p. Disponível em: http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf. Updated 2015. (Adaptação do autor).

- **B – Diretrizes da IDSA.** De acordo com o painel da IDSA, as fluoroquinolonas deveriam ser drogas de segunda linha devido ao aumento de resistência bacteriana, bem como ao potencial dano colateral ao hospedeiro. As quinolonas deveriam ser drogas de primeira linha apenas em infecções complicadas (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma de tratamento de cistites não complicadas, de acordo com diretrizes da *Infectious Diseases Society of America*.



Legenda: TMP= trimetoprin; SMX= sulfametoxazol.

Fonte: Gupta K, Hooton TM, Naber KG, *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. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e103-20. (Tradução do autor).

Os Beta-lactâmicos, como o cefaclor e amoxicilina-clavulanato, podem ser usados como droga de segunda linha em tratamentos de três a sete dias. Outras cefalosporinas de primeira geração, como a cefalexina e cefdroxila, e as de segunda geração, incluindo a acetilfuroxima, também podem ser usadas. Os Beta-lactâmicos apresentam mais efeitos colaterais, razão pela qual seu uso deve ser mais restrito, quando empregados para tratamento de cistites não complicadas. Amoxicilina e ampicilina não deveriam ser usadas devido à elevada resistência bacteriana (43).

1.5 PROFILAXIA DA CISTITE NÃO COMPLICADA RECORRENTE

1.5.1 Profilaxia antibiótica

Não existe padronização ou protocolos quanto ao momento indicado para o início da terapia profilática antibiótica, e a decisão de implementar o tratamento é avaliada de acordo com as condições clínicas de cada paciente. Características particulares das pacientes, bem como tipo de patógenos, devem ser levadas em conta para definição de quais mulheres poderiam se beneficiar e em que momento a terapia deveria ser iniciada. Alguns autores advogam o começo do tratamento antibiótico profilático após o segundo episódio em seis meses ou história de três cistites em um ano (2). O uso deveria ser iniciado sempre após as tentativas de redução de recorrência por meio de mudanças comportamentais, como aumento de ingestão hídrica, diminuição do tempo entre as micções e mudanças em alguns fatores de risco identificáveis, do uso de diafragma e espermicidas nas relações sexuais (2).

O antibiótico profilático pode ser empregado de maneira contínua e diariamente, de modo intermitente após relação sexual, ou então através do autotratamento, com a própria paciente iniciando a terapia. O uso contínuo de antibiótico consiste no emprego do antibacteriano em doses baixas por um tempo geralmente ao redor de seis meses. Várias publicações relatam uma diminuição nas recorrências em até 95% com o uso contínuo em baixas doses por seis meses (5,6,10). A recidiva após a interrupção chega a 50% e alguns autores advogam reiniciar o tratamento por um tempo até mesmo maior (dois anos ou mais) (35).

Estudos confirmam os bons resultados com o uso profilático contínuo de antibiótico visando a redução de recorrências. Uma revisão da *Cochrane Database of Systematic Reviews* de 2004 analisou 18 pesquisas com um total de 1.120 mulheres e concluiu que, durante a profilaxia, a chance de recorrência era de 0 a 0,9 cistites por paciente-ano no grupo tratado e de 0,8 a 3,6 por paciente-ano no grupo placebo (48). Ensaio clínico de Rudenko *et al.* concluiu que profilaxia com fosfomicina na dose de 3 g a cada dez dias apresentou uma incidência de recorrência de 0,14 por paciente-ano em comparação com o grupo placebo, com 2,97 por paciente-ano (49).

O uso de antibióticos profiláticos deve levar em conta os mesmos princípios do tratamento da infecção aguda, considerando-se o dano colateral, os padrões de resistência local e eventuais efeitos adversos ou alergias nas pacientes que serão tratadas (1). Os antibióticos mais comumente usados são:

- A – Nitrofurantoína, de 50 mg a 100 mg diárias (macrocrystal). O uso prolongado desse agente suscita o risco raro de sequelas pulmonares e hepáticas. Importante lembrar que a forma macrocrystal monohidratada não está disponível para uso

comercial no Brasil. A apresentação de nitrofurantoína disponível no mercado nacional é a de 100 mg.

- B – Fosfomicina, dose de 3 gramas a cada dez dias.
- C – Sulfametoxazol, 200 mg + trimetoprima 40 mg diariamente ou a cada três dias. O crescente padrão de aumento de resistência levanta questões em relação à sua efetividade em longo prazo na recorrência de cistite.
- D – Cefaclor, 250 mg dia.
- E – Cefalexina, 125 mg dia, sendo principalmente indicada em pacientes gestantes.
- F – Norfloxacin, 200 mg dia ou ciprofloxacino 125 mg dia: seu uso levanta questões em relação aos danos colaterais e crescente padrão de aumento de resistência às quinolonas, com uso restrito a situações clínicas específicas.

Em todos os casos, o uso profilático deve ser iniciado após negativação da urocultura de controle duas semanas após o tratamento inicial (5).

O uso intermitente de antibacteriano pode ser feito, ocasionalmente, por autoadministração. Pacientes selecionadas e bem-informadas, com quadro clínico característico, podem iniciar tratamento por conta própria, através de medicações pré-autorizadas por seus respectivos médicos (50). Tais pacientes devem ser estritamente aderentes às orientações de seus clínicos, bem motivadas e com um bom relacionamento médico-paciente. Não há concordância na literatura quanto ao número máximo de episódios de cistite que poderiam ser tratados nessa modalidade num período específico. A paciente, frente ao início da sintomatologia, inicia o tratamento empírico, baseado nos exames anteriores de suscetibilidade bacteriana e todos os demais parâmetros considerados no uso racional de antibióticos.

Na realidade, o autotratamento não deve ser considerado uso profilático de antibacterianos (51). Alguns estudos demonstram uma boa correlação entre o diagnóstico feito pela própria paciente e a comprovação com urocultura colhida antes do início do tratamento (50). O tempo de tratamento é similar ao preconizado pelas diversas diretrizes disponíveis para tratamento de cistite não complicada.

A antibioticoterapia pós-coito profilática tem se revelado uma estratégia terapêutica útil naquelas pacientes nas quais uma relação causal pode ser estabelecida entre a relação sexual e o início dos sintomas. Como em certas situações essa conexão não pode ser devidamente estabelecida, o emprego do antibacteriano nessa modalidade tem seu uso mais restrito. Pacientes com várias relações sexuais durante a semana necessitam do uso de antibacteriano de modo quase semelhante ao uso profilático diário (52).

Um estudo randomizado controlado comparou o uso de ciprofloxacino 125 mg em dois grupos, um de modo contínuo e outro após relação sexual durante um ano, observando

uma taxa de recorrência semelhante nos dois grupos (0,33 e 0,38 episódios ano), quando comparada aos níveis de recorrência no ano anterior sem tratamento profilático. O estudo concluiu que a aderência e os efeitos colaterais foram menores no grupo tratado com profilaxia pós-coito (52).

Os benefícios do uso nessa modalidade estão relacionados à frequência do ato sexual e, nos casos de mais de uma relação sexual diária, o antibiótico é usado apenas uma vez ao dia (50,54).

A antibioticoterapia profilática pós-coito pode ser indicada para gestantes com a finalidade de diminuir as infecções urinárias, mais frequentes durante a gestação, em pacientes com história de cistites de repetição (2).

1.5.2 Profilaxia não antimicrobiana

As medidas de profilaxia não antibiótica podem ser usadas em pacientes com quadro de cistite recorrente, após orientações sobre mudanças comportamentais e tratamentos de fatores de risco (2). Não existe um consenso do momento em que tais medidas deveriam ser empregadas e em quais pacientes elas poderiam ser mais efetivas. Parece claro que o objetivo de redução dos episódios de cistite deve levar em conta uma análise multifatorial de diversos elementos envolvidos no tratamento, incluindo o custo das terapias e preferências individuais de pacientes e médicos envolvidos no tratamento.

O uso de produtos à base de cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) ocorre há décadas porém não existe evidência clínica do benefício na prevenção da recorrência de infecções urinárias, razão pela qual seu uso diário não deve ser recomendado com esse intuito (2,16). O cranberry é uma fruta vermelha, de sabor azedo, originária de países da América do Norte, comercializada no Brasil em várias apresentações, como sachês, sucos, cápsulas e frutas *in natura*, sem padronização de concentrações e doses. A possível ação do cranberry não é bem compreendida, mas estudos sugerem que seu efeito esteja relacionado a diminuição da adesão das bactérias uropatogênicas no epitélio urinário. Os mediadores desse efeito parecem ser os polifenóis que, de alguma maneira, interferem na adesão das fímbrias tipo P das UPEC (55). O fenol mais importante na ação do cranberry é a proantocianina (PAC), em particular a PAC tipo A, presente em grande quantidade nessa fruta, muito superior a qualquer outro produto de origem vegetal. A substância permanece na forma ativa em quantidade significativa mesmo após o processamento do produto nas diversas formas de comercialização (56). Esse fenol apresenta propriedades antioxidantes em concentrações 20 vezes maiores que em outros vegetais. A dose mínima diária de PAC considerada efetiva para a ação é ao redor de 36 mg (10).

A principal dificuldade na análise da efetividade do cranberry reside na enorme variabilidade de apresentações desse produto para o uso clínico. Essa falta de padronização na concentração mínima da substância ativa PAC, bem como a falta de estudos abordando as diversas variáveis envolvidas na recorrência de cistite, tornam conflitante a análise da efetividade do uso do cranberry.

Em uma recente revisão sistemática do uso do cranberry para diminuição das recorrências de ITU, Luis A *et al.* concluíram que o seu uso tem ação eficaz na redução das recidivas (56). Vinte e oito estudos abrangendo 4.947 pacientes foram analisados nessa revisão. Por outro lado, outra meta-análise incluindo 24 estudos com 4.473 pacientes não demonstrou efetividade na redução de recorrência de maneira efetiva nos seguintes subgrupos analisados: crianças com ITU, idosos e mulheres com ITU complicadas (gestantes, pacientes com câncer, portadoras de bexiga neurogênica ou sequela de trauma raquimedular) (57).

Entre as apresentações contendo cranberry disponíveis, os *tablets* com altas concentrações de PAC são mais bem tolerados em relação ao suco, com uma maior aderência ao tratamento (18). O alto custo com o uso de cranberry quando comparado ao uso profilático de antibióticos, deve ser considerado na decisão terapêutica. A taxa de abandono de tratamento é alta com a utilização por vários meses (57).

A deficiência de estrógenos está relacionada ao aumento na chance de recidiva de ITU em pacientes no período pós-menopausa (2). A reposição de estrógeno diminui o número de recorrências de cistite pelo aumento na quantidade de lactobacilos e diminuição do *pH* vaginal, o que leva à redução da colonização periuretral pelas enterobactérias uropatogênicas. Em um estudo randomizado, Raz *et al.* demonstraram que a reposição de estrógenos via vaginal diminuiu os episódios de cistite (0,5 episódios ao ano no grupo estriol contra 5,9 episódios ao ano no grupo placebo). A dose utilizada foi 0,5 mg de estriol diariamente por duas semanas, seguida de uma aplicação em dois dias da semana pelos oito meses seguintes (58). O uso de estriol via vaginal não altera os níveis séricos de estrógenos, razão pela qual os efeitos secundários são mínimos e limitam-se à irritação local com prurido e desconforto vaginal.

O uso de reposição oral hormonal não tem efeito na prevenção de recorrência e o uso com esse objetivo carece de comprovação clínica (12). Algumas revisões sistemáticas (59,60) salientam a dificuldade na análise dos resultados dos estudos comparativos no uso de estrógenos via vaginal, não havendo consenso no tempo e dose necessários para obtenção dos efeitos desejados, bem como ausência de seguimento num longo prazo devido a dificuldades de acompanhamento das pacientes. Os níveis de evidência em revisão sistemática de Rahn *et al.* definem o uso de estrógeno vaginal como grau moderado de evidência científica (59).

Poucos trabalhos comparam o uso profilático da reposição hormonal na prevenção da recorrência de ITU em relação ao uso de profilaxia antimicrobiana. Raz *et al.* (61) compararam o uso de nitrofurantoína macrocristal 100 mg dia com estriol 0,5 mg em pessário vaginal aplicado duas vezes por semana. As pacientes foram acompanhadas por nove meses e a probabilidade de recorrência foi maior no grupo tratado com estriol, não se observando melhora na colonização com lactobacilos ao final do tratamento. A taxa de recidiva foi menor no grupo que foi submetido à reposição de hormônio quando comparada com o mesmo período de seguimento observado antes do início do estudo.

O uso de concentrados de lactobacilos para profilaxia de recorrência de cistites em mulheres na fase pós-menopausa é controverso. De acordo com a diretriz da EAU (2), somente as apresentações vaginais contendo *Lactobacillus rhamnosus* GR1 e *Lactobacillus reuteri* RC-14 apresentam alguma efetividade clínica (nível de evidência / LE: 4, grau de recomendação/ GR: C), podendo ser usadas em uma ou duas aplicações semanais. De acordo com as mesmas diretrizes, a apresentação vaginal do *Lactobacillus crispitatus* tem ação na diminuição de recorrência em mulheres pré-menopausadas, podendo ser utilizada em situações específicas (LE: 1b, GR: B). O mesmo painel não recomenda o uso rotineiro de lactobacilos para a prevenção de recorrência, salientando que mais estudos são necessários para estabelecer sua efetividade clínica.

Várias aplicações e variedades de lactobacilos têm sido analisadas, não havendo consenso sobre qual a forma e tempo de tratamentos adequados. O mecanismo exato da ação dos lactobacilos na prevenção de cistite está longe de ser determinado (13), mas algumas cepas parecem interferir nos mecanismos de patogenicidade das bactérias envolvidas nas infecções recorrentes.

Um ensaio clínico randomizado duplo cego, com 252 pacientes no período da menopausa com história de cistites recorrentes selecionou o uso de lactobacilos e antibióticos profiláticos, em dois grupos. O primeiro grupo recebeu doses de *L. rhamnosus* GR-1 e *L. reuteri* RC-14 em cápsulas contendo 10^9 unidades formadoras de colônias, duas vezes ao dia. O segundo grupo recebeu 480 mg dia de sulfametoxazol-trimetoprim (SMT-TMP). As medicações foram administradas durante 12 meses (62). O número médio de infecções sintomáticas nos dois grupos no ano anterior ao início do estudo era respectivamente 6,8 e 7,0 episódios por ano. No período de acompanhamento, a média de infecções sintomáticas foi, respectivamente, de 3,3 e 2,9 no grupo lactobacilo e no grupo que recebeu SMT-TMP. Os autores observaram um aumento importante da resistência bacteriana aos antibióticos nas culturas de *Escherichia coli* realizadas nas fezes e urina do grupo tratado com profilaxia antibiótica convencional, enquanto que no grupo lactobacilo não houve alterações no perfil de sensibilidade aos antibióticos (62).

A profilaxia com a D-manose tem sido advogada por alguns autores como útil para o tratamento profilático não antibiótico para as cistites recorrentes. De acordo com as diretrizes da EAU, sendo baixo o nível de evidência clínica comprovada, seu uso deveria ser restrito aos protocolos de pesquisas (2). Em um ensaio clínico randomizado duplo cego em 2013, Kranjcec *et al.* compararam o uso de D-manose (2 gramas dia) com a profilaxia convencional com nitrofurantoína macrocristal (50 mg dia). Um terceiro grupo recebeu placebo. Após o término do estudo, os autores concluíram que a D-manose foi igualmente efetiva em relação à nitrofurantoína na prevenção de cistites recorrentes e superior ao placebo (63). Os resultados não foram confirmados em estudos posteriores e, até o momento, não existem evidências que suportem o uso rotineiro da D-manose na prevenção de cistite recorrente (13).

A acidificação da urina tem sido estudada há décadas, mas o mecanismo de ação para a diminuição da proliferação bacteriana e a profilaxia de cistites ainda não foi bem compreendido. A hipótese de que os uropatógenos teriam menor capacidade de aderência em urina com pH ácido, principalmente naqueles pacientes com cateteres urinários de demora, não é totalmente aceita, visto que a proliferação bacteriana também ocorre em meios ácidos, tanto na urina como nas secreções vaginais.

Diversos produtos foram estudados para acidificar urina, mas a capacidade de diminuir o pH é limitada, não sendo obtidos valores muito baixos de acidificação por tempo prolongado e com efetividade comprovada (64). Cloridrato de amônia, ácido adípico, acidol pepsina e altas doses de vitamina C (acima de 1 grama três vezes ao dia) não podem ser usados por tempo prolongado devido à baixa tolerância ao tratamento e elevada taxa de efeitos adversos. A L-metionina tem sido recomendada em alguns estudos com a finalidade de diminuir o pH urinário por um tempo prolongado e, conseqüentemente, como agente profilático (3). A dose é de 0,5-1 grama três vezes ao dia e as contraindicações incluem hiperuricemia, acidose metabólica, insuficiência hepática e história de cálculos renais de ácido úrico ou de cistina. Alguns estudos randomizados demonstraram redução do número de ITU em pacientes com sequelas neurológicas e distúrbios vesicais neurogênicos (15).

O uso de acidificação urinária como medida profilática para cistites não complicadas não é recomendado por falta de comprovação de eficácia e tolerabilidade.

1.5.3 Profilaxia imunoativa

O extrato OM-89 (Uro-vaxom®) é um lisado bacteriano de componentes imunoestimulantes, obtido a partir de 18 serotipos de *Escherichia coli* inativados pelo calor. O composto é administrado via oral e atua ativando a fagocitose de neutrófilos e macrófagos, bem com estimulando receptores específicos que reconhecem os antígenos

presentes na parede celular das UPECs e outras bactérias gram-negativas. O uso do OM-89 diminuiu o número de recidivas de ITU em gestantes, crianças, pacientes portadores de sequelas neurológicas e mulheres no período fértil e na menopausa (65). O extrato bacteriano OM-89 tem demonstrado *in vivo* um aumento nos níveis séricos de IgA e IgG específicas e do nível total de IgA. Os mecanismos envolvidos em sua ação não são completamente compreendidos, mas o seu papel na redução dos episódios de recorrência tem sido documentado em vários estudos e revisões sistemáticas (2, 13, 65-67).

O produto encontra-se na fórmula de cápsulas contendo 6 gramas de extrato liofilizado. Em um estudo randomizado duplo cego, Bauer *et al.* compararam o uso de OM-89 com placebo na avaliação do risco de recidiva de cistite não complicada em mulheres de 18 a 65 anos. O extrato foi administrado diariamente por três meses, seguidos por um intervalo de três meses sem medicação e uma dose de reforço nos dez primeiros dias de cada mês subsequente (mês 7, 8 e 9). As pacientes foram acompanhadas por um período de um ano, incluindo o intervalo de tratamento, e os autores observaram uma redução de 34% no número de ITU no grupo que recebeu tratamento em comparação ao grupo placebo (65).

O efeito em outros grupos de risco carece de estudos para a sua comprovação e várias questões necessitam ser abordadas por pesquisas posteriores. As pacientes foram acompanhadas entre seis meses a um ano, não sendo possível inferir sua eficácia em períodos superiores ao observado (65-67).

Wagenhlnner *et al.* compararam dois grupos em um ensaio clínico randomizado demonstrando não haver diferença na recorrência entre pacientes submetidas a tratamento com OM-89 e placebo (68), reforçando a necessidade de estudos complementares para uma melhor avaliação da efetividade do medicamento na prevenção de ITU. O perfil de segurança da medicação foi comprovado com eventos adversos semelhantes ao placebo na maioria das revisões (67).

A vacina vaginal Urovac foi estudada na prevenção das cistites, mas sua eficácia não pode ser comprovada (2,15). Alguns estudos demonstraram um aumento no tempo livre de infecção e o produto parece reduzir levemente o risco de recorrência da infecção (67). Algumas formas parenterais têm sido estudadas, e o uso das vacinas StroVac® e SolcoUrovac® está em ensaios na fase 2 (16).

Huttener *et al.* publicaram a fase 1 de um estudo duplo cego, randomizado, comparando o uso intramuscular de um lisado de extrato bacteriano denominado ExPEC4V. O produto é obtido a partir de quatro cepas contendo antígenos "O" de *Escherichia coli*. Os autores analisaram o uso da vacina em comparação com grupo controle placebo. Resultados preliminares sugerem uma diminuição na intensidade da infecção, com a

possibilidade de uma ação benéfica na redução dos episódios de infecções complicadas (69).

Mais recentemente, a vacina Uromune® foi testada em dois estudos prospectivos (70,71). Esse imunomodulador consiste de quatro tipos de bactérias inativadas, sendo administrado via sublingual na forma de spray. O produto contém amostras em igual quantidade de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, and *Enterococcus faecalis*. Os resultados demonstram uma redução na recorrência de infecção no seguimento de 12 meses, mas o número de pacientes foi pequeno e estudos complementares estão em andamento para avaliação de sua efetividade.

1.6 ASPECTOS RELACIONADOS À DECISÃO DE TRATAMENTO

Além de não haver nítida superioridade de um método de tratamento profilático, também não existe um consenso do momento em que esses diferentes métodos de tratamento e prevenção das cistites recorrentes devam ser empregados e em quais pacientes eles podem ser mais efetivos. Parece claro que o objetivo de redução dos episódios de infecções deve levar em conta uma análise individualizada e multifatorial de diversos elementos envolvidos no tratamento, desde o custo das terapias às preferências individuais de pacientes e critérios médicos envolvidos. Essa análise na prática é exercida de modo subjetiva, não havendo instrumentos analíticos para a tomada de decisão.

Também a repetição dos quadros infecciosos e o uso repetitivo de antibióticos levam ao crescimento contínuo das cepas bacterianas resistentes, tornando essencial a busca de instrumentos que possam racionalizar seu uso.

1.7 NOMOGRAMAS

O uso de instrumentos na prática clínica que auxiliem na decisão terapêutica levou ao estudo e criação de um nomograma por Cai *et al.*, denominado LUTIRE, que analisa seis fatores de risco (função intestinal, status hormonal, número de parceiros sexuais no último ano, história de tratamento de bacteriúria assintomática, uropatógeno gram-negativo ou positivo, número de infecções não complicadas no último ano). Esse nomograma foi criado e validado em uma população italiana, mostrando-se útil no auxílio da determinação de risco para recorrência na adoção de medidas terapêuticas complementares, diminuindo a frequência de efeitos adversos (72).

Nomogramas são instrumentos estatísticos construídos através de algoritmos matemáticos e, quando utilizados na prática clínica, funcionam como ferramentas para prever um desfecho para uma variável em estudo (73). Os nomogramas podem ser de

dois tipos: os de predição, quando construídos com a finalidade de prever o resultado de uma doença ou conduta sem considerar um intervalo de tempo conhecido, e os de prognósticos, quando levam em conta uma variável de tempo determinada (74).

Os nomogramas são utilizados largamente na medicina e podem ser úteis para várias finalidades (74,75). A construção desse instrumento começa com a escolha da variável de desfecho a ser estudada e o reconhecimento dos vários fatores de risco conhecidos sobre aquela variável. O instrumento é criado e depois validado interna e externamente para definir sua precisão em determinar uma probabilidade de desfecho para a variável para a qual foi construído. Os nomogramas têm limitações quanto à população avaliada, sendo proposto para uma faixa populacional específica com aquelas variáveis identificadas, não podendo assim ser estendido automaticamente para todos os indivíduos de risco.

Uma ferramenta de predição necessita ser validada cumulativamente em diversos locais com diferentes perfis de miscigenação e hábitos, com a finalidade de ampliar sua validade para aplicação em locais onde não tenha sido validado. Um nomograma construído e calibrado em um grupo de pacientes específico, não pode ser aplicado automaticamente em um ambiente diferente sem diversos estudos consecutivos de validação externa (73). De acordo com Justice *et al.*, os modelos preditivos são construídos a partir de duas propriedades fundamentais, a acurácia e a capacidade de generalização. Entende-se por acurácia os processos de calibração e discriminação, enquanto que a generalização envolve a transportabilidade e reprodutibilidade. Desse modo, o nomograma deve apresentar uma capacidade de ser transportado e estudado em populações completamente diversas daquela em que foi criado e ser reproduzido com resultados semelhantes em populações diferentes do estudo original.

Um sistema de classificação da hierarquia dos sistemas preditivos foi sugerido por Justice *et al.* (73). De acordo com essa classificação, os autores propõem uma graduação dos níveis de validação de um nomograma preditor, que começa com a primeira etapa, a criação e validação interna do instrumento, até a fase final, que compreende múltiplos estudos de validação externa independente com diferentes períodos de seguimento dos pacientes. A classificação consiste nas seguintes etapas:

- I. Nível 0 - validação interna, com estudos de generabilidade na população na qual o nomograma foi calibrado.
- II. Nível 1 - validação prospectiva, geralmente realizada pelos criadores do instrumento, na mesma instituição e com população com as mesmas características. Introduce-se uma pequena variação no período histórico no qual o nomograma foi criado, testando

seu valor preditivo com uma variação pequena no tempo (por exemplo, alguns meses após a validação interna).

- III. Nível 2 - validação independente externa na qual o instrumento é testado por pesquisadores diferentes, com populações e regiões distintas da coorte original. Pode apresentar variações na metodologia e diferenças maiores no momento histórico do estudo.
- IV. Nível 3 - múltiplos estudos de validação independente em diversas regiões com diferentes pesquisadores e populações. Ampla variação no espectro de indivíduos estudados, podendo apresentar, inclusive, diferenças nas características da própria doença em análise.
- V. Nível 4 - múltiplos estudos de validação independente com as mesmas características do nível 3, mas com diferentes períodos de seguimento. Como exemplo, citamos um nomograma construído originalmente para prever um desfecho num período de 1 ano e que apresenta a mesma capacidade preditiva quando o seguimento ocorre por cinco anos.

O uso de nomogramas em medicina aumentou muito nos últimos anos, sendo empregados em diversas situações clínicas, desde a predição de resultados de procedimentos cirúrgicos, passando por riscos de eventos adversos e probabilidade dos resultados de tratamentos empregados (74). Inúmeros nomogramas foram criados, por exemplo, na oncologia, sendo aplicados e incorporados na prática clínica (75).

O câncer de próstata é um bom exemplo da aplicabilidade desse instrumento preditivo. Lughezzani *et al.* realizaram uma revisão sistemática sobre nomogramas em neoplasias prostáticas e selecionaram 16 modelos de predição e 22 modelos prognósticos que julgaram ter aplicabilidade clínica e que poderiam ser validados em outras populações (75). Os mesmos autores definiram alguns fatores que podem alterar a validade desses instrumentos: a) ausência de trabalhos de validação externa; b) carência de novas variáveis; c) impossibilidade de comparação da cirurgia com outros métodos de tratamento curativo para a doença prostática localizada; d) pouca flexibilidade dos modelos de nomograma.

A principal aplicação de um nomograma consiste na facilitação da comunicação entre o médico e o paciente na discussão da doença em questão, do prognóstico e dos resultados esperados para o tratamento a ser empregado. A dificuldade de fornecer informações simplificadas aos pacientes, com variados níveis de cognição, torna-se uma tarefa árdua. Como explicar a um indivíduo leigo, ocasionalmente iletrado e observando suas particularidades, que ele tem uma probabilidade de cura de 75% em cinco anos se submeter-se, por exemplo, a uma determinada cirurgia? O nomograma facilita essa comunicação, permitindo ao médico utilizar um instrumento de fácil compreensão por parte

do paciente, muitas vezes por meio de interface digital. Desse modo, o paciente pode compreender as diversas variáveis envolvidas na decisão terapêutica, desde o prognóstico, caso o tratamento não seja implementado, até a probabilidade de sofrer efeitos adversos e os seus resultados, no caso da decisão por submeter-se a um determinado tratamento.

Quando consideramos as ITU recorrentes não complicadas, o médico encontra-se num dilema. Como definir a paciente, baseado em sua impressão clínica, que apresenta uma alta probabilidade de reinfecção? Como obter a aderência da paciente no seguimento de protocolos de tratamento e profilaxia, explicando empiricamente os riscos de sua eventual recorrência? Como discutido anteriormente, a adesão às medidas antimicrobianas e não antimicrobianas implica em altos custos, eventuais efeitos adversos, seguimento de exames de controle e um vínculo médico-paciente bem estabelecido, sendo possível então, atuar na diminuição da recorrência infecciosa. Um instrumento que demonstre à paciente a sua probabilidade de reinfecção, em números e com uma interface digital, de modo rápido e assertivo, pode auxiliar no estabelecimento de uma relação médico-paciente efetiva.

1.7.1 Sobre o nomograma em validação neste estudo

Em 2014, Cai *et al.* desenvolveram um nomograma para o estudo da probabilidade de recorrência de ITU em 12 meses em mulheres (72). O trabalho foi realizado em pacientes na Itália através da revisão dos prontuários nos arquivos de dois hospitais de referência em uroginecologia. Inicialmente, um grupo de 768 mulheres foi selecionado nos atendimentos realizados entre janeiro de 2005 e dezembro de 2009. A primeira fase consistiu na criação do nomograma com definição das variáveis de interesse e calibração do instrumento. Posteriormente, um novo grupo de 373 pacientes foi selecionado retrospectivamente, entre janeiro de 2010 e junho de 2012, para a validação interna do nomograma.

Na primeira fase do estudo, as pacientes com história de ITU não complicada recorrente com dois ou mais episódios nos seis meses anteriores foram selecionadas pelos critérios de inclusão e exclusão. Elas foram submetidas a exames para extração de DNA e reação de cadeia de polimerase para detecção de infecção concomitante por *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, Herpes vírus 1 ou 2 e HPV (*Human papillomavirus*). Os microorganismos considerados uropatógenos foram os bastonetes entéricos gram-negativos, *enterococcus spp*, *Staphylococcus saprophyticus* e estreptococos do grupo B.

Na análise univariada inicial estudou-se os fatores de risco independentes para ITU: número de parceiros sexuais, estado hormonal, tipo de patógeno envolvido na infecção, função intestinal, tratamento prévio de bacteriúria assintomática, número de infecções urinárias anteriores. O uso de anticoncepcionais, ingestão de água e paridade foram

associados com um risco de recorrência no modelo univariado ($P = 0.02$; $P = 0.03$; $P = 0.01$), mas não foram confirmados na análise multivariada (Tabela 1). O uso de suplementos como cranberry e outros foi excluído devido à alta variabilidade de produtos e dosagens existentes no mercado.

Tabela 1 – Análise univariada e multivariada dos fatores de risco para recorrência de infecção urinária no grupo de 768 pacientes para construção original do nomograma LUTIRE.

Variáveis	Análise univariada (P) †	Análise multivariada (P) †
	HR (95% CI)	HR (95% CI)
Idade	0.76 (HR 0.81; 95% 0.17-1.23)	0.76 (HR 0.81; 95% 0.17-1.23)
Status marital	0.26 (HR 0.72; 95% 0.15-1.43)	0.65 (HR 1.01; 95% 0.54-1.41)
Número de relações sexuais por semana	0.09 (HR 1.22; 95% 0.67-1.98)	0.07 (HR 1.10; 95% 0.64-1.77)
Número de parceiros	0.01 (HR 3.06; 95% 2.00-3.99)	0.003 (HR 2.97; 95% 1.50-3.67)
Uso de contraceptivos	0.02 (HR 1.80; 95% 1.16-2.21)	0.12 (HR 1.61; 95% 0.87-1.79)
Status hormonal	0.03 (HR 4.52; 95% 3.10-5.65)	0.001 (HR 5.97; 95% 4.11-6.51)
Fumo	0.08 (HR 0.81; 95% 0.14-1.33)	0.76 (HR 0.90; 95% 0.34-1.45)
Uso de álcool	0.56 (HR 1.04; 95% 0.50-1.75)	0.07 (HR 1.32; 95% 0.07-1.01)
Paridade	0.01 (HR 0.91; 95% 0.17-1.94)	0.09 (HR 0.71; 95% 0.07-1.01)
Número de infecções por ano	0.03 (HR 2.16; 95% 1.98-2.77)	0.003 (HR 3.17; 95% 2.54-3.88)
Função intestinal	0.02 (HR 2.96; 95% 2.11-4.07)	0.001 (HR 3.44; 95% 2.81-89)
Tipo de patógeno (gram-positivo ou gram-negativo)	0.01 (HR 3.11; 95% 2.32-4.78)	0.001 (HR 3.91; 95% 2.66-4.35)
Ingesta de água	0.03 (HR 2.12; 95% 1.87-3.02)	0.11 (HR 2.22; 95% 1.57-3.09)
Tratamento prévio por bacteriúria assintomática	0.03 (HR 4.96; 95% 3.54-6.69)	0.001 (HR 5.44; 95% 3.51-7.81)
Resposta a terapia com uso de antibióticos via oral	0.55 (HR 0.61; 95% 0.25-1.08)	0.87 (HR 0.99; 95% 0.21-1.44)

† P-valor foram calculados usando teste log-rank pareados.

Fonte: Cai T, Mazzoli S, Migno S, *et al.* Development and validation of a nomogram predicting recurrence risk in women with symptomatic urinary tract infection. *Int J Urol.* 2014;21:929-34. (Tradução do autor).

Após a definição das variáveis no modelo multivariado, o nomograma foi então construído e aplicado nas 768 pacientes do grupo de calibração. Posteriormente, um novo grupo foi selecionado para a validação interna, com 373 mulheres. A ASC (área sob a curva Receiver Operating Characteristic) nessa validação foi de 0,85 (IC 95% 0,79- 0,91).

2 JUSTIFICATIVA

A falta de protocolos e uniformidade de condutas, frente ao quadro de ITU recorrente, levam a necessidade de instrumentos que auxiliem na tomada de decisões terapêuticas. O nomograma LUTIRE é o único instrumento encontrado na literatura para a determinação da probabilidade de risco de recorrência de cistite não complicada feminina. Entretanto, ainda não foi validado em outros grupos além daquele avaliado originalmente nos estudos de Cai *et al.* (72). Dessa forma, esse nomograma deve ser validado também em outras populações, para ser útil nas mulheres brasileiras.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Validar um nomograma para triagem ambulatorial do risco de desenvolver reinfecção, em mulheres brasileiras com história de ITU não complicada recorrente.

3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Avaliar a acurácia de um instrumento preditor de ITU de repetição em mulheres.

Analisar as variáveis preditoras do nomograma LUTIRE em uma população brasileira.

Determinar um ponto de corte na probabilidade de recorrência a partir do qual as medidas profiláticas poderiam ser implementadas.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO

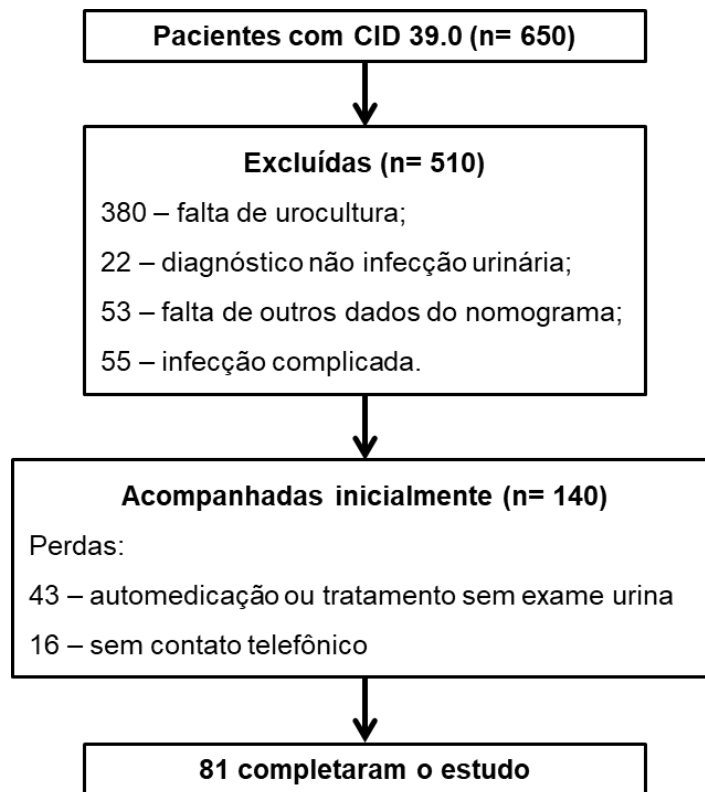
Estudo retrospectivo longitudinal para validação do nomograma LUTIRE numa população brasileira. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética para Estudos em Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, de acordo com a resolução vigente 466/2012 e com o parecer número 20.040.882, aprovado em 02/05/2017.

O cálculo amostral foi realizado com base na área sob a curva ROC (ASC) encontrada no grupo de validação externa do nomograma italiano (72) composto por 373 mulheres. Neste estudo a ASC foi de 0,85 e a taxa de recorrência de ITU em 12 meses foi de 33,9%. Considerando um erro tipo I (α) de 0,05, um erro tipo II (β) de 0,20, o valor da hipótese nula da ASC de 0,50 e a ASC do nomograma italiano de 0,85; o tamanho da amostra mínima calculado foi de 21 mulheres no grupo que teve recorrência e 21 mulheres no grupo sem recorrência. Entretanto, levando-se em conta que a taxa de recorrência de ITU em 12 meses no estudo referência foi de 33,9%, o tamanho de amostra mínimo calculado foi de 21 mulheres no grupo que teve recorrência da infecção urinária e 41 mulheres no grupo que não teve recorrência, totalizando 62 pacientes.

4.2 RECRUTAMENTO E CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

A população do estudo foram mulheres adultas, com quadro de ITU não complicada de repetição. Obteve-se a amostra após a triagem do arquivo digital de um serviço de urologia na cidade de Londrina, a partir do atendimento de dez médicos urologistas e tendo como base de pesquisa o CID N39.0 (versão 10). As pacientes foram incluídas em um período compreendido entre janeiro de 2014 e dezembro de 2016. Oitenta e uma pacientes foram inseridas na pesquisa após a avaliação do arquivo do banco de dados e seleção conforme os critérios do estudo, pois apresentavam todas as informações clínicas necessárias para o cálculo da probabilidade de recorrência de ITU pelo nomograma e enquadravam-se no diagnóstico de ITU não complicada recorrente nos últimos seis meses antes da inclusão no estudo (Figura 2).

Figura 2 – Fluxograma do processo de seleção, inclusão e acompanhamento das pacientes.



Fonte: o próprio autor.

Os critérios de inclusão foram: mulheres com idade igual ou maior de 18 anos e menor que 65 anos, com ITU não complicada recorrente com dois ou mais episódios anteriores de cistite nos últimos seis meses, de acordo com os critérios de Wagenlehner *et al.* (12). As pacientes apresentaram sintomatologia compatível com cistites e com comprovação laboratorial através de exames de urina simples com urocultura e teste de sensibilidade aos antibióticos, colhidos antes do início do tratamento (72). A presença de contagem bacteriana acima de 10^5 bactérias por mililitro de urina foi considerada positiva para infecção urinária (6).

Excluíram-se as pacientes que não se enquadraram no quadro clínico de ITU não complicada recorrente. Infecção do trato urinário complicada foi definida como a presença de alterações anatômicas, patológicas ou funcionais que possam alterar o curso clínico da infecção, provocando febre, dor lombar com alterações hemodinâmicas e todos os outros sintomas que fogem do quadro clínico de cistite não complicada. Desse modo, pacientes com doenças crônicas concomitantes como diabetes descompensada, nefropatia ou hepatopatia, anormalidades congênitas ou neoplásicas do trato urinário, cálculos vesicais, hiperatividade detrusora idiopática ou neurogênica, divertículos de bexiga, cálculos renais coraliformes, retenção urinária crônica, uso de cateter vesical de demora ou intermitente e

portadoras de rins policísticos foram excluídas. Pacientes que fizeram uso de antibiótico sem urocultura após sua inclusão no estudo ou que foram tratadas em outra unidade de saúde foram excluídas. Também foram suprimidas as pacientes que apresentaram corrimento vaginal ou sintomas irritativos genitais, devido ao risco de doenças sexualmente transmissíveis associado ao quadro clínico.

Após a inclusão no grupo de pesquisa, as 81 mulheres foram seguidas através da coleta de dados das reconsultas e história clínica do banco de dados até apresentarem reinfecção (grupo considerado recorrente ou com reinfecção) ou por um período de um ano sem sintomas (grupo não recorrente ou sem reinfecção). A recorrência de ITU foi definida como um novo quadro de sintomas miccionais após tratamento adequado e depois de, no mínimo, duas semanas de resolução clínica do episódio inicial. O desenvolvimento da recorrência foi definido como variável de desfecho de cada paciente e o seu acompanhamento foi encerrado após constatada a recidiva da infecção. Uma vez diagnosticada a reinfecção, a paciente seguiu com seu tratamento e acompanhamento convencional de acordo com os protocolos clínicos existentes. O seguimento de um ano ocorreu somente naquelas pacientes que não desenvolveram quadro clínico de infecção não complicada. Após esse período, essas pacientes assintomáticas receberam como variável de desfecho a ausência de recorrência. Não foi estabelecida uma periodicidade de reconsultas. Estas aconteceram conforme necessidade clínica, ou seja, a presença de sintomas. Os dados clínicos do prontuário como número de infecções, ausência de recidiva ou visita a outro serviço foram confirmados por contato telefônico individual após o término do seguimento.

As variáveis de interesse obtidas no arquivo digital foram classificadas do seguinte modo: a) número de diferentes parceiros sexuais no último ano (apenas um, dois parceiros ou mais de dois); b) hábito intestinal (constipadas, diarréicas ou normais de acordo com Escala de Bristol para Consistência de Fezes) (76); c) estado hormonal (período fértil ou menopausadas); d) tipo de patógeno envolvido na infecção (gram-positivo ou gram-negativo); e) episódios de bacteriúria assintomática com tratamento antimicrobiano nos últimos 12 meses; f) número de ITU sintomáticas no últimos 12 meses. A partir dos dados, o cálculo individual da probabilidade de reinfecção naquelas pacientes com história de infecção recorrente foi determinado de acordo com os critérios de pontuação do nomograma de Cai *et al.* (72).

Os uropatógenos considerados na urocultura foram os bastonetes entéricos gram-negativos, enterococos, *Staphylococcus saprohyticus* e estreptococos do grupo B (72). As pacientes foram submetidas aos exames de rotina, como ultrassonografia ou tomografia do aparelho urinário, para descartar os casos considerados como infecção urinária complicada. Elas foram tratadas de acordo com as diretrizes das sociedades médicas para ITU não

complicadas agudas (2,3). O tratamento foi orientado pelo resultado da urocultura e teste de sensibilidade bacteriana.

O critério de cura considerado no acompanhamento foi a remissão dos sintomas com ausência de queixas clínicas, no mínimo, duas semanas após o tratamento. Não houve confirmação de negatização de urocultura após o tratamento do episódio de infecção.

O período de estudo com revisão dos prontuários foi de três anos, a partir de janeiro de 2014 a dezembro de 2016. A população recorrente foi obtida logo nos três anos iniciais do acompanhamento, quando a maioria das pacientes apresentou um novo episódio de infecção e teve seu desfecho final, sendo encerrado seu acompanhamento. Algumas pacientes não apresentaram sintomas e foram seguidas por mais um ano, até dezembro de 2017, quando tiveram como desfecho a ausência de nova infecção e foram classificadas como grupo não recorrente.

4.3 NOMOGRAMA LUTIRE

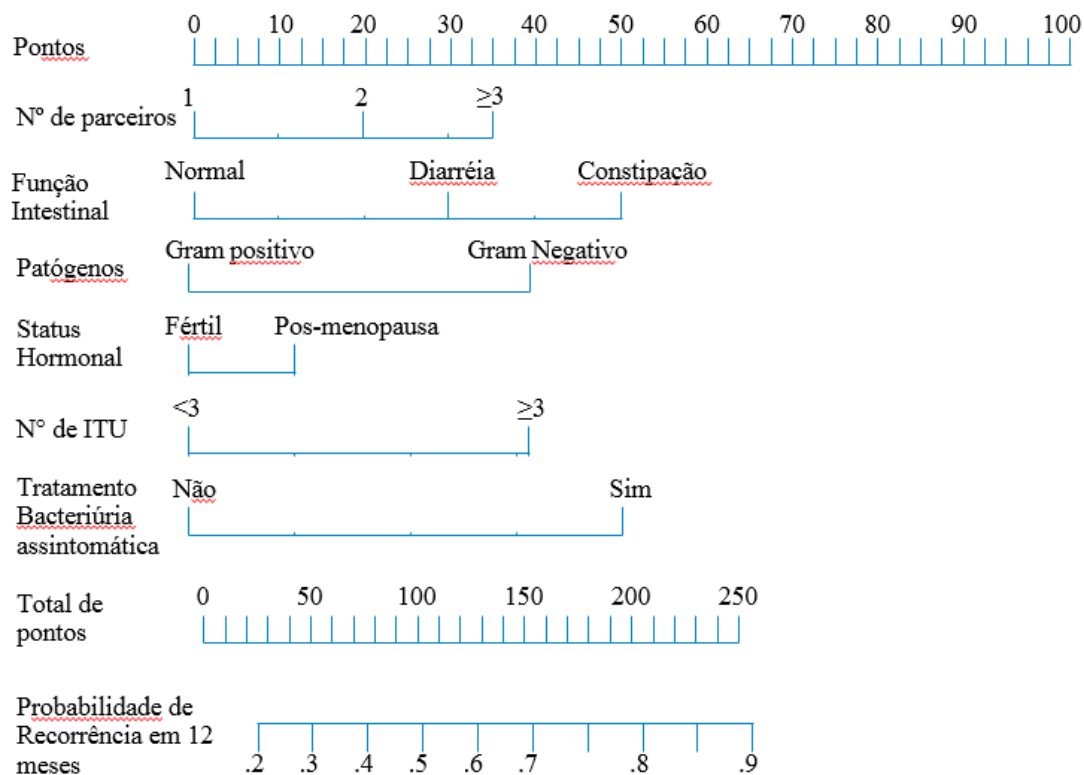
Nomograma proposto para avaliar risco de recorrência em 12 meses de seguimento (Figura 3). Para calcular o risco de recidiva, deve-se identificar os dados das pacientes em cada item do nomograma. Após essa identificação, traça-se uma linha imaginária vertical, reta e em sentido superior, que vai desde o local estabelecido em cada linha do fator de risco até o valor na escala de pontos. Após essa tabulação dos seis fatores de risco e seus respectivos pontos na escala, somam-se os valores encontrados e esta soma é inserida na linha total de pontos (que encontra-se na parte inferior do nomograma). Uma nova linha vertical imaginária é traçada a partir da escala total de pontos em direção a barra de cálculo da probabilidade de recorrência, onde encontra-se a classificação do risco de recidiva da infecção em um período de um ano de seguimento. No respectivo nomograma, as variáveis são assim classificadas:

- 1) Número de parceiros - corresponde ao número de diferentes parceiros sexuais no último ano.
- 2) Função intestinal - normal, constipação crônica ou diarreia crônica. O trabalho de Cai *et al.* (72) define o hábito intestinal como uma das variáveis para cálculo do nomograma, mas não cita como as informações foram obtidas em relação à classificação e como chegaram à definição dos grupos em relação às fezes. Em nosso estudo, os critérios para definição do hábito intestinal serão baseados na Escala de Bristol para Consistência das Fezes (EBCF), um instrumento criado por Lewis *et al.* (76) para classificação do hábito intestinal a partir de uma tabela fotográfica e informativa, que permite aos examinadores classificar os pacientes

quanto ao hábito intestinal em sete grupos de acordo com o formato das fezes. Os grupos 1-2 estão relacionados à constipação, 3-4 são compatíveis com um trânsito intestinal normal e as fezes enquadradas entre os grupos 5 a 7 relacionam-se com evacuações diarreicas. A escala de Bristol foi adaptada para o português e validada para uso em nosso meio (77). A utilização da escala diminuiu os vieses de coleta de informações em relação à classificação da função intestinal (76).

- 3) Patógenos - de acordo com urocultura, sendo classificados como gram-negativos ou gram-positivos.
- 4) *Status* hormonal - período de fase hormonal na qual a paciente encontra-se: menopausa ou período fértil.
- 5) Número de ITU prévias no último ano - para ser incluída no estudo, paciente deve apresentar, no mínimo, duas cistites prévias nos últimos seis meses ou três episódios durante o último ano.
- 6) Bacteriúria assintomática prévia tratada - presença de tratamento com antimicrobiano no último ano em paciente assintomática, com urocultura positiva. As pacientes foram classificadas como positivas ou negativas para uso de antimicrobiano prévio, independente do número de tratamentos.

Figura 3 – Nomograma *Lower Urinary Tract Infection Recurrence Risk* (LUTIRE).



Fonte: Cai T, Mazzoli S, Migno S, *et al.* Development and validation of a nomogram predicting recurrence risk in women with symptomatic urinary tract infection. *Int J Urol.* 2014;21:929-34.

O cálculo do nomograma no trabalho original é feito através de somatória dos respectivos valores de pontuação das variáveis após confecção de uma linha vertical em direção superior, partindo de cada um dos valores atribuídos em cada fator, até o cruzamento com a linha de pontos. Posteriormente, com o total de pontos calculados na linha respectiva na figura 3, é necessário traçar uma linha vertical imaginária em sentido inferior, até a linha da probabilidade de recorrência em 12 meses. Não é possível um cálculo preciso da probabilidade em casa decimais, devido à configuração da linha e ausência de métrica adequada para essa finalidade. Em nosso estudo, criamos uma tabela Excel para a determinação da probabilidade de recorrência para obtenção de uma interface digital simplificada. A pontuação das variáveis foi adaptada em pontuação compatível com o nomograma original de Cai *et al.* (9). Através da digitação dos dados das variáveis obtém-se um valor que posteriormente é reagrupado em 3 faixas de valores de pontuação e o resultado final da probabilidade é obtida. Para exemplificar, consideremos uma hipotética situação de uma paciente que apresente os seguintes dados clínicos: um único parceiro sexual, fértil, hábito intestinal normal, presença de 3 infecções urinárias documentadas no último ano, patógeno gram-positivo nas uroculturas, ausência de uso de antibiótico para tratamento de bacteriúria assintomática. Os dados na tabela e a probabilidade de recorrência seriam visualizadas na tabela final conforme a Figura 4.

Figura 4 – Tabela Excel para cálculo da probabilidade de recorrência de infecção urinária.

Digite o número correspondente a cada opção na janela	Valor	
Número de parceiros sexuais (se 1 digite 0, se 2 digite 10, se 3 ou mais digite 35)	0	pontos
Função intestinal (se normal digite 0, se diarreia digite 30, se constipação digite 50)	0	pontos
Bactéria isolada na urocultura (se gram positiva digite 0 e se gram negativa digite 39)	39	pontos
Estado hormonal da mulher (se fértil digite 0 e se pós-menopausa digite 12)	0	pontos
Número de infecções urinárias no último ano (até 3 digite 0 e se 3 ou mais digite 39)	0	pontos
Tratamento de ITU com antibiótico no último ano (se não digite 0 e se sim digite 50)	0	pontos
Total de pontos:	39	pontos
A soma dos pontos é menor ou igual a 25 pontos (digite 1 se sim ou 0 se não)	0	
A soma dos pontos esta entre 26 e 154 pontos (digite 1 se sim ou 0 se não)	1	
A soma dos pontos é maior ou igual a 155 pontos (digite 1 se sim ou 0 se não)	0	
A probabilidade de recorrência de infecção urinária em 1 ano é de:	25,078 %	

Fonte: o próprio autor.

Nota: Exemplo – probabilidade de recorrência calculada de 25,078 %

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Toda análise estatística foi realizada considerando $p < 0,05$ como estatisticamente significativa e com intervalo de confiança (IC) de 95%. Foi utilizado o programa estatístico *Medcalc for Windows version 9.5.2.0* (Medcalc Software, Mariakerke, Belgium).

Inicialmente foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar se as variáveis contínuas apresentavam distribuição normal. Os resultados das variáveis contínuas que mostraram distribuição normal foram informados em médias e desvios padrão e aquelas que não apresentaram distribuição normal foram informados em medianas e quartis. Os resultados das variáveis categóricas foram indicados em frequência e porcentagens. Diferenças entre os dois grupos (presença ou ausência de recorrência de ITU) foram avaliadas pelo teste T para amostras independentes para variáveis contínuas que apresentaram distribuição normal, pelo teste de Mann-Whitney U para variáveis contínuas que não exibiam distribuição normal e pelo teste do Qui-quadrado para variáveis categóricas. Para variáveis categóricas dicotômicas foi calculada a razão de chances (“*odds ratio*”). O poder estatístico desses testes foi calculado pelo programa estatístico *G*Power version 3.1.9.2* (Franz Faul, Universität Kiel, Germany). Para cálculo do poder estatístico do teste de Mann-Whitney U utilizou-se a distribuição mini ARE (“*Asymptotic Relative Efficiency*” = Eficiência Relativa Assintótica).

A sensibilidade da probabilidade de recorrência da infecção urinária, obtida pelo nomograma, foi calculada, para cada ponto de corte, dividindo-se o número de pacientes com recorrência e que apresentavam probabilidade de recorrência maior do que a do ponto de corte utilizado pelo total de pacientes com recorrência da ITU. A especificidade da probabilidade de recorrência foi calculada, para cada ponto de corte, dividindo-se o número de mulheres que não tiveram recorrência e que apresentavam probabilidade de recorrência menor ou igual do que a do ponto de corte utilizado pelo total de mulheres que não tiveram recorrência da infecção urinária. A capacidade da probabilidade de recorrência calculada pelo nomograma em prever a recorrência foi avaliada por sensibilidade e especificidade. Uma curva ROC foi construída para demonstrar graficamente as sensibilidades e especificidades das diferentes probabilidades de recorrência de infecção urinária calculadas pelo nomograma e assim determinou-se o melhor ponto de corte e a área sob a curva ROC (ASC) da probabilidade de recorrência de infecção urinária calculada pelo nomograma.

Além da ASC (acurácia global), foi utilizado também o escore de Brier para estimar o desempenho preditivo do nomograma. Os escores de Brier foram calculados com base nos desvios quadrados médios entre os resultados previstos (probabilidade calculada pelo nomograma italiano) e os observados (teve recorrência da ITU em 12 meses = 1 e não teve recorrência da ITU em 12 meses = 0) para cada paciente. Escores menores, mais próximos

de zero, indicam melhores previsões. Por outro lado, pontuações no meio, por exemplo 0,44 ou 0,69, podem ser difíceis de interpretar como “boas” ou “ruins”. O escore de Brier para estimar o desempenho preditivo do nomograma foi calculado pela média dos diferentes escores de Brier obtidos para cada paciente. O resultado foi apresentado em média e desvio padrão e foi calculado pelo programa computacional “Excel for Windows”.

Um modelo de análise de regressão logística multivariada (MRLM) foi utilizado para avaliar a capacidade das diferentes variáveis (número de parceiros sexuais, função intestinal, bactéria isolada na urocultura, estado hormonal, número de infecções urinárias no último ano e tratamento de bacteriúria assintomática com antibiótico no último ano), em prever a recorrência da ITU em 12 meses. Como método de seleção das variáveis, utilizou-se a regressão “*stepwise*”, considerando como significativo $p < 0,05$ e remoção da variável do modelo quando $p > 0,20$.

Foram construídas duas curvas de Kaplan-Meier pela dicotomização da probabilidade calculada, obtida pelo nomograma, de recorrência da infecção urinária, utilizando o ponto de corte, fornecido pela curva ROC, que melhor discriminou os dois grupos (maior que 40% e menor ou igual a 40%) considerando como variável de classificação a recorrência da infecção urinária em 12 meses. O desfecho foi o tempo para recorrência da infecção urinária em 12 meses. Pacientes que após 12 meses não tinham apresentado recorrência da infecção urinária foram tratadas como dados censurados. A comparação entre as curvas foi realizada através do teste Log-Rank e o risco “*hazard ratio*” foi calculado.

5 RESULTADOS

The results will be presented in the form of an article submitted to the *International Journal of Urology (Int J Urol.)*.

5.1 ARTIGO: INDEPENDENT VALIDATION OF A NOMOGRAM PREDICTING THE RISK OF REINFECTION IN WOMEN WITH RECURRENT UNCOMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

Marcelo Gonzales Favoreto¹, Silvio Henrique Maia de Almeida¹.

¹Post-graduation Program in Medicine and Health Sciences, Health Science Center, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brazil.

Word count: 3728 words.

ABSTRACT

Objective: To validate the LUTIRE nomogram to predict the risk of reinfection in a Brazilian female population with recurrent uncomplicated urinary tract infection (UTI).

Methods: The LUTIRE (*Lower Urinary Tract Infection Recurrence Risk*) nomogram was applied to 81 women aged between 18 and 65 years, who were screened from a urological clinic and presented with uncomplicated recurrent UTIs. From the review of the digital clinical files (a retrospective longitudinal study), the six variables of the nomogram were obtained through information from the twelve months prior to the study, and the probability of recurrence. The patients were followed for one year when asymptomatic, (outcome: no reinfection); or until recurrence. The accuracy of the nomogram was calculated to discriminate patients who presented a recurrence and the best cut-off point for the staging was obtained. The variables were evaluated by the Mann-Whitney U test, T-test and Chi-squared test. A multivariate logistic regression model was used to assess the ability of the nomogram variables to predict the recurrence of UTI in twelve months. The time to recurrence was calculated by the Kaplan-Meier curve and by the Log-rank test with calculation of the *Hazard ratio*.

Results: The mean age was 42.8 years. Fifty-seven women (70.37%) presented recurrence. The independent variables were gram-negative bacteria (OR 18.38, $p= 0.03897$) and number of UTIs (OR 25.11, $p= 0.00006$). The accuracy of the nomogram to discriminate patients with recurrence was 82.6% (95% CI = 72.5-90.1).

Conclusion: The LUTIRE nomogram demonstrated good accuracy among women from a Brazilian population.

KEY-WORDS: nomogram, validation studies, urinary tract infection, recurrence, prognosis.

Introduction

Urinary tract infections (UTI) are the most common bacterial infection in outpatients, generally targeting adult women.¹⁻³ Approximately 50% of women over the age of 18 years will have a UTI episode during their lives. Of these, up to 30% will have a second episode in the next six months and up to 3% may suffer a third episode in the same period.⁴ In a study with a primary care population, 53% of patients over 55 years of age reported a recurrence of infection after one year of observation, while in the younger group the recurrence rate was 36%.⁵

Recurrent episodes often require the use of therapeutic measures, complementary to the antimicrobial course, however there is no agreement as to the timing and in which patients these measures should be used.^{5-7,8} Although recurrent UTIs result in high indirect costs to the health system and lead to the loss of working days, there are no recognized and available instruments to assess the risk of recurrence.⁹

Cai *et al.* created the nomogram called LUTIRE (Lower Urinary Tract Infection Recurrence Risk), which analyzes six risk factors and establishes a probability of recurrence. This nomogram was validated in an Italian population, proving useful in determining the risk of recurrence.⁹

External validation studies in populations with ethnic, cultural, economic, and religious differences¹⁰ of the initial population provide confidence to a nomogram; making it applicable in different locations and allowing its clinical use with greater security.^{11,12} Thus, the objective of this study was to perform an independent external validation of the LUTIRE nomogram in a Brazilian female population with a history of uncomplicated recurrent UTIs.

Methods

A longitudinal retrospective study approved by the Ethics Committee for Studies in Human Beings of the institution, in accordance with the current resolution 466/2012 and opinion number 20.040.882, approved on 02/05/2017.

The sample calculation was performed based on the area under the ROC curve (AUC) found in the external validation group of the Italian nomogram⁹ composed of 373 women. In this study the AUC was 0.85 and the recurrence rate of UTIs at 12 months was 33.9%. Considering a type I error (α) of 0.05, a type II error (β) of 0.20, the null hypothesis value of the AUC of 0.50, and the AUC of the Italian nomogram of 0.85; the minimum sample size calculated was 21 women in the recurrence group and 21 women in the non-recurrence group. However, considering that the 12-month UTI recurrence rate in the reference study was 33.9%, the minimum sample size calculated was 21 women in the group who had a recurrence of urinary tract infection and 41 women in the group with no recurrence, totaling 62 patients.

The sample was obtained from a private urology service, attended by ten doctors. The patients were included after a review of the database electronic records, using the CID-10 version, code N39.0, in the period between January 2014 and December 2016. A total of 81 patients were included in the study as they presented all the clinical information necessary to calculate the likelihood of recurrence of UTIs using the nomogram and had received a diagnosis of an uncomplicated recurrent UTI in the six months prior to inclusion in the study. Figure 1 presents a flowchart of patient selection.

The inclusion criteria were: women aged equal to or over 18 years and under 65 years who presented recurrent uncomplicated UTIs with two or more previous episodes of cystitis in the previous six months, according to the criteria of Wagenlehner *et al.*¹³ The clinical framework was confirmed by symptoms and positive uroculture (count at or above 10^5 CFU per milliliter of medium jet urine) with an antimicrobial susceptibility test collected before treatment started.^{2,9}

Patients who did not fit into the uncomplicated recurrent UTI clinical framework were excluded; patients with concomitant chronic diseases such as decompensated diabetes, nephropathy, hepatopathy, congenital or neoplastic urinary tract abnormalities, bladder stones, idiopathic or neurogenic detrusor hyperactivity, bladder diverticula, staghorn stones, chronic urinary retention, polycystic kidneys, and use of intermittent or delayed bladder

catheter. Patients who used antibiotics without urine culture after inclusion in the study or who were treated at another health facility were excluded. Patients who exhibited leukorrhea or genital irritative symptoms were also not included in the study due to the risk of sexually transmitted diseases.

After inclusion in the research group and calculation of the likelihood of recurrence for each woman using the nomogram, the clinical histories of these patients were followed and for those that presented a new infection recurrence was recorded as the outcome, whereas those that did not present reinfection in the 12 months of follow-up, were recorded as the absence of recurrence. Finally, the calculated predictive probability of the nomogram at the start of the study was compared with the actual recurrence values of each patient and the accuracy was determined. A periodicity of reconsultations was not established as these occurred according to clinical necessity, that is, the presence of symptoms. The clinical data in the medical records, such as number of infections, absence of recurrence, or visit to another service were confirmed by individual telephone contact after the end of follow-up.

The variables obtained from the digital file to calculate the nomogram were: number of different sexual partners in the previous year, intestinal habit, hormonal status, type of pathogen, episodes of asymptomatic bacteriuria with antimicrobial treatment in the previous 12 months, and number of symptomatic UTIs in the previous 12 months. The uropathogens considered in the uroculture were gram-negative enteric rods, enterococci, *Staphylococcus saprophyticus*, and group B streptococcus.⁹ Patients were treated according to the guidelines of medical societies^{2,3} and underwent complementary examinations on suspicion of complicated infections.

In the article of Cai *et al.*, the 6 factors that compose the nomogram were given points related to their weight in obtaining the probability of recurrence.⁹ In descending order of relevance these are: a) treatment of asymptomatic bacteriuria in the previous year (50 points for previous treatment, zero score for absence of treatment); b) intestinal function (when constipated, 50 points, 30 for diarrhea, and no score for normal habit); c) type of pathogen involved (gram-negative 39 points and gram-positive zero points); d) number of infections in

the previous 12 months before inclusion in the study (≥ 3 episodes received 39 points and 2 episodes received a zero score); e) number of different sexual partners in the previous year (if ≥ 3 , 35 points, two partners, 19 points, one or no sexual activity, zero points); f) hormonal status (if in menopause, received 12 points, fertile, zero points). To calculate the probability, in the original study it was necessary to establish the score of each variable on a scale and, from the sum of the points of each variable, the total score and the corresponding probability of recurrence of urinary infection were obtained. We created a simple digital interface, in an excel spreadsheet, through which the scores of each variable were entered and the final score obtained.

Statistical analysis

All statistical analyzes were performed considering $p < 0.05$ and with a 95% confidence interval (CI). The statistical program *Medcalc for Windows version 9.5.2.0* (*Medcalc Software, Mariakerke, Belgium*) was used.

The Kolmogorov-Smirnov test was applied to evaluate whether the continuous variables presented normal distribution. The continuous variables that indicated normal distribution are reported as means and standard deviations and those that did not present normal distribution are reported as medians and quartiles. The results of the categorical variables are presented as frequency and percentages. Differences between the two groups (presence or absence of recurrence of UTI) were evaluated by the T-test for independent samples for continuous variables which presented normal distribution, the Mann-Whitney U test for continuous variables that did not demonstrate normal distribution, and the Chi-squared test for categorical variables. For dichotomous categorical variables, the odds ratio was calculated ("*odds ratio*"). The statistical power of these tests was calculated by the statistical program *G*Power version 3.1.9.2* (*Franz Faul, Universität Kiel, Germany*). To calculate the statistical power of the Mann-Whitney U test the mini ARE distribution was used ("*Asymptotic Relative Efficiency*").

The sensitivity of the probability of recurrence obtained by the nomogram was calculated for each cut-off point by dividing the number of patients with recurrence and those who presented a probability of reinfection higher than the cut-off point used by the total number of patients with recurrence. The specificity of the recurrence probability of the UTI was calculated for each cut-off point by dividing the number of women who had no recurrence and who had a likelihood of recurrence of UTI less than or equal to the cut-off point used by the total women who did not have a new episode of UTI. The ability of the nomogram to predict a recurrence of UTI was assessed through sensitivity and specificity. A *Receiver Operator Characteristic* (ROC) curve was constructed to graphically demonstrate the sensitivities and specificities of the different odds of recurrence of UTI calculated by the nomogram. In this way, the best cut-off point and area under ROC curve (AUC) were determined with the accuracy of the nomogram.

In addition to the global accuracy (AUC), the Brier score was also used to estimate the predictive performance of the nomogram. The Brier scores were calculated based on the mean square deviations between the predicted results (probability calculated by the Italian nomogram) and those observed (UTI recurrence at 12 months = 1 and no recurrence at 12 months = 0) for each patient. Lower scores, closer to zero, indicate better predictions. On the other hand, scores in the middle of this variation, for example 0.44 or 0.69, can be difficult to interpret as "good" or "bad." The Brier score to estimate the predictive performance of the nomogram was calculated through the mean of the different Brier scores obtained for each patient. The result was presented as mean and standard deviation and calculated by the computational program "Excel for Windows".

A multivariate logistic regression analysis model (MRLM) was used to evaluate the capacity of the different variables (number of sexual partners, intestinal function, bacterium isolated in uroculture, hormonal status, number of UTIs in the previous year, and treatment of asymptomatic bacteriuria with antibiotics in the previous year) in predicting the recurrence of UTIs in 12 months. As a selection method of the variables, *stepwise* regression was used, considering $p < 0.05$ as significant, and removal of the variable from the model when $p > 0.20$.

Two Kaplan-Meier curves were constructed through the dichotomization of the calculated probability of ITU recurrence obtained by the nomogram using the cut-off point provided by the ROC curve, which best discriminated the two groups (greater than 40% and less than or equal to 40%) considering as a classification variable the recurrence of ITU in 12 months. Patients who after 12 months presented no recurrence were treated as censored data. The comparison between the curves was performed using the Log-Rank test and the *hazard ratio* was calculated.

Results

Of the 81 women who participated in the study, 57 (70.37%) presented a recurrence of UTI at 12 months of follow-up. The mean time to recurrence in these 57 women was 3 ± 1.87 months (ranging from 20 days to 10 months).

The nomogram variables, increased by age, are compared in Table 1 between patients with recurrence and those without recurrence.

In the univariate analysis, only the variables "bacteria isolated in uroculture" (Gram-negative or Gram-positive) and "number of UTIs in the previous year" were statistically significant as predictors of recurrence in 12 months. In the multivariate analysis (Table 2) the same result as the univariate analysis was confirmed and only these two variables remained in the multivariate logistic regression model (MRLM).

The mean and standard deviation of the calculated recurrence probability, obtained by the nomogram, are shown in table 3. It was observed that the 57 women who presented recurrence had a mean calculated probability, with a 12-month recurrence rate of approximately $55.89\% \pm 15.3\%$, while the 24 women without recurrence had a mean of calculated probability of approximately $36.44\% \pm 12.81\%$ ($p < 0.0001$).

The AUC of the nomogram in our sample was 0.826 (95% confidence interval and range of 0.725 to 0.901), that is, the calculated probability obtained by the nomogram showed a high and significant overall accuracy ($p < 0.0001$) of 82.6% of predicted recurrence of UTI over a 12-month period. Figure 2 illustrates the sensitivity and specificity for different

values of calculated probability obtained by the nomogram to predict the recurrence of a UTI over a 12-month period. Considering a type I error (α) of 0.05, a type II error (β) of 0.20, the null hypothesis value of the AUC of 0.50, and the AUC obtained by the nomogram of 0.826, the minimum sample size was 24 women in the recurrent group and 24 women in the non-recurrent group. Therefore, the minimum sample size was reached to obtain a power of 80%.

The cut-off point for the calculated probability, which best discriminated the women who presented recurrence at 12 months, was 40%, with a sensitivity of 89.47% and specificity of 70.83% (Figure 2 and Table 3). Women who presented a calculated recurrence probability greater than 40% had a 20.64 times greater chance of recurrence of UTI in 12 months than those who had a probability less than or equal to this value (Table 3).

The Brier score was 0.1971 ± 0.183 and ranged from 0.0344 to 0.5613, indicating good predictive ability of the nomogram.

Figure 3 illustrates the Kaplan-Meier curve for time free of ITU recurrence for women who had a calculated probability greater than 40% and for those who presented a calculated probability less than or equal to 40%. Women who showed a calculated 12-month ITU recurrence probability greater than 40% also presented a shorter time to recurrence of UTI ($p < 0.0001$). The estimated risk (*Hazard Ratio*) for the time free of recurrence probability calculated as 40% was 5.47 (95% confidence interval 2.52 - 8.32).

Discussion

The LUTIRE nomogram demonstrated high accuracy when applied in a Brazilian population with the purpose of discriminating the women with the greatest risk of recurrence of UTIs. Our results are similar to those of Cai *et al.*, with an accuracy of 82.6%, compared to the accuracy in the Italian cohort, which was 85%.⁹

To our knowledge, this is the first study to validate the nomogram in a population different from that analyzed by Cai *et al.*⁹ The external validation of the nomogram by a different group is one of the fundamental steps for the study of implications in clinical practice, raising its classification to level 2 in the scale of studies of hierarchy of predictive

systems, according to Justice *et al.*¹⁰ Another relevant point in our study was obtaining, through analysis of the ROC curve, a cut-off point that better discriminated the women with a greater risk of recurrence. The sensitivity and specificity of the instrument with a probability calculated around 40% was able to better discriminate the patients with a greater chance of reinfection. Once these patients are determined, prophylactic therapeutic measures could be employed with greater assertiveness. Likewise, the instrument could assist the patient in understanding their risk of recurrence and, consequently, increase adherence to treatment.

For application of the nomogram in a Brazilian population, we made small adaptations that, in our view, facilitated its use. The simple digital interface allows the introduction of the score of each variable in an excel® worksheet and the probability is established by the model, making it easily understandable by the patient, added to which it can be accessed by a device connected to the internet.¹² Another modification we adopted was the use of the Bristol scale adapted to Portuguese to obtain the intestinal function. In our opinion, the scale allows a more accurate definition of the intestinal function, through the visual scale of the stool format.^{14,15}

Other authors have also established some models of probability of recurrence. Hooton *et al.* proposed a reinfection chance according to the number of sexual relations in the previous week. The relative risk was 1.9 for those patients who had had sexual intercourse twice in 7 days and 9 times for those who had had daily intercourse when compared with patients who had had no sexual intercourse in the 7 day period.¹⁶ More recently, Garcia-Telo *et al.* created and internally validated a nomogram for the prediction of UTI risk complicated by ESBL bacteria (extended spectrum β -lactamase)¹⁷. To our knowledge, the Cai *et al.* nomogram is the only predictive instrument proposed for assessing the risk of recurrence of uncomplicated UTIs.⁹ Determination of patients with a higher probability of recurrence may be useful in the management of this condition, especially in relation to treatment dilemmas, such as the increased bacterial resistance to antimicrobials and the costs involved in the treatment.¹⁸⁻²³

Although the majority of studies consider the number of sexual relations as the most important risk factor, the number of different sexual partners is also considered by some authors as a risk variable for the recurrence of uncomplicated cystitis.^{2,24} Identification of the number of different sexual partners presents some particularities. We identified an average of only one different sexual partner in our study in 88.9% of the population, while Cai *et al.* found that 42% of patients had one partner.⁹ This finding may be explained in part by bias associated with the method of obtaining the information (retrospective study with interview by a urologist), although it is not possible to evaluate how the authors of the nomogram collected this information in their study. The Italian population presented a mean age and marital status similar to the Brazilian group. Several papers highlight the discrepancy between the information provided by women regarding different approaches to issues related to sexual habits.^{25,26} In general, interviewees report fewer sexual partners when approached by male interviewers, and the method closest to reality is interviews through a digital questionnaire.^{25,26}

During the selection of the sample, we observed great difficulty in the follow-up of patients, mainly in relation to the urine exams before and after the treatment to define the pathogen involved and to confirm the cure. The difficulty in obtaining the uroculture to confirm the clinical cure was even greater, which is why we did not adopt this criterion in our research. However, the absence of confirmatory uroculture examinations of the microbiological cure in some patients did not, in our opinion, cause any detriment to the data analysis. Numerous studies have confirmed the sensitivity of clinical signs as sufficient for the diagnosis of infection and cure, not recommending routine cultures for reliability of results.^{23,27-29}

Another very frequent exclusion factor was the search for care during the infection in another unit, in particular emergency rooms, where there are no protocols for treatment and investigation of UTIs, which is why these patients were not selected.

It is important to highlight the recurrence rate of 70.37%, well above the population in the Italian study (33.9%). Some possible biases, in particular the retrospective nature of the

study and the fact that our unit is a tertiary reference in the specialty of urology may partly explain these findings.

The characteristics of the study sample also present limitations. Patients were selected from a database of a private urological clinic, without patients from the public health service, which limits the effective representativeness of the Brazilian adult female population. In addition, the number of participants, while granting power for the study, was small, and further validations with a larger population are required. Finally, the method of interviews by a urologist to establish the number of different sexual partners could be replaced by a digital instrument that would allow greater privacy in the response obtained. Despite these limitations, the accuracy of the nomogram in our sample was high and similar to that found in Italy.

One of the main aspects related to the use of predictive instruments and their implications in clinical practice is their superiority to clinical judgment when making decisions on the actions to be taken.^{10,11} As a future continuation of the research, we imagine using the nomogram with an easy-to-access interface through the internet and comparing this with a physician's subjective assessment of the risk of recurrence. Or, alternatively, establishing what changes in adherence to treatment can this instrument bring? A prospective longitudinal study with a randomized clinical trial comparing one group with the use of the nomogram and another control group with clinical decisions based solely on the evaluation of a clinician could better define the role of the nomogram in treatment adherence and management of women with recurrent infection.

In conclusion, the LUTIRE nomogram proved to be an instrument with good accuracy for determining the risk of recurrence of UTIs in a Brazilian adult population. The predictive ability was similar to the Italian population, despite numerous ethnic and cultural differences.

Conflicts of interest: none

Financial support: none

References

- 1 Taur Y, Smith MA. Adherence to the Infectious Disease Society of America guidelines in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Clin Infect Dis.* 2007; **44**: 769–74.
- 2 Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE *et al.* Guidelines on urological infections. Arnhem (NL): European Association of Urology; 2015 Mar [cited 2018 Jan 20]. 86 p. Available from: http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf. Updated 2015.
- 3 Gupta K, Hooton TM, Naber KG *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. *Clin. Infect. Dis.* 2011; **52**: e103–e120.
- 4 Geerlings SE, Beerepoot MA, Prins JM. Prevention of recurrent urinary tract infections in women: Antimicrobial and nonantimicrobial strategies. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2014; **28**: 135–47.
- 5 Suskind AM, Saigal CS, Hanley JM *et al.* Incidence and management of uncomplicated recurrent urinary tract infections in a national sample of women in the United States. *Urology.* 2016; **90**: 50-5.
- 6 Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME. UroPathogenic *Escherichia coli* (UPEC) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Front Microbiol.* 2017; **8**: 1566.
- 7 Bartoletti R, Cai T, Wagenlehner FM, Naber K, Johansen TEB. Treatment of urinary tract infections and antibiotic stewardship. *Eur. Urol. Suppl.* 2016; **15**: 81-7.
- 8 Pietrucha-Dilanchian P, Hooton TM. Diagnosis, treatment, and prevention of urinary tract infection. *Microbiol Spectr.* 2016; **4**: UTI-0021-2015.
- 9 Cai T, Mazzoli S, Migno S *et al.* Development and validation of a nomogram predicting recurrence risk in women with symptomatic urinary tract infection. *Int. J. Urol.* 2014; **21**: 929-34.
- 10 Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann. Intern. Med.* 1999; **30**: 515-24.
- 11 Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, DeMatteo RP. Nomograms in oncology. More than meets the eye. *Lancet Oncol.* 2015; **16**: e173-80.
- 12 Lughezzani G, Briganti A, Karakiewicz PI *et al.* Predictive and prognostic models in radical prostatectomy candidates: a critical analysis of the literature. *Eur. Urol.* 2010; **58**: 687-700.
- 13 Wagenlehner FM, Vahlensieck W, Bauer HW, Weidner W, Piechota HJ, Naber KG. Prevention of recurrent urinary tract infections. *Minerva Urol. Nefrol.* 2013; **65**: 9–20.
- 14 Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J. Gastroenterol.* 1997; **32**: 920–4.
- 15 Martinez AP, Azevedo GR. The Bristol Stool Form Scale: its translation to Portuguese, cultural adaptation and validation. *Rev. Lat Am Enfermagem.* 2012; **20**: 583-9.

- 16 Hooton TM, Scholes D, Hughes JP *et al.* A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N. Engl. J. Med.* 1996; **335**: 468–74.
- 17 García-Tello A, Gimbernat H, Redondo C *et al.* Prediction of infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: development of a clinical decision-making nomogram. *Scand. J. Urol.* 2018; **52**: 70-5.
- 18 Brumbaugh AR, Smith SN, Subashchandrabose S *et al.* Blocking yersiniabactin import attenuates extraintestinal pathogenic Escherichia coli in cystitis and pyelonephritis and represents a novel target to prevent urinary tract infection. *Infect Immun.* 2015; **83**: 1443-50.
- 19 Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. The microbiome of the urinary tract - A role beyond infection. *Nat. Rev. Urol.* 2015; **12**: 81–90.
- 20 Gottschick C, Deng ZL, Vital M *et al.* The urinary microbiota of men and women and its changes in women during bacterial vaginosis and antibiotic treatment. *Microbiome.* 2017; **5**: 99.
- 21 Montorsi F, Gandaglia G, Salonia A, Briganti A, Mirone V. Effectiveness of a Combination of Cranberries, Lactobacillus rhamnosus, and Vitamin C for the Management of Recurrent Urinary Tract Infections in Women: Results of a Pilot Study. *Eur. Urol.* 2016; **70**: 912–5.
- 22 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.
- 23 Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. *JAMA.* 2014; **311**: 844–54.
- 24 Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2014; **28**: 1-13.
- 25 Fisher TD, Brunell AB. A bogus pipeline approach to studying gender differences in cheating behavior. *Pers. Individ. Dif.* 2014; **61–62**: 91–6.
- 26 Petersen JL, Hyde JS. A Meta-Analytic Review of Research on Gender Differences in Sexuality, 1993-2007. *Psychol. Bull.* 2010; **136**: 21–38.
- 27 Hooton TM, Roberts PL, Cox ME *et al.* Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 2013; **369**: 1883-91.
- 28 Vahlensieck W, Perepanova T, Johansen TEB, Tenke P, Naber KG, Wagenlehner FME. Management of uncomplicated recurrent urinary tract infections. *Eur. Urol. Suppl.* 2016; **15**: 95–101.
- 29 Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2001; **17**: 259–68.

Table 1: Characteristics of women with or without urinary tract infection recurrence in a 12-month follow-up period.

Variable	Recurrence of urinary tract infection		Statistical analysis
	Yes = 57 (70.37%)	No = 24 (29.63%)	
Number of sexual partners			p=0.2914 [†]
Median (Q2)	01	01	
Q1-Q3	01-01	01-01	
Variation	01-10	00-03	
Intestinal function			p=0.1601 [‡]
Constipation	26 (45.62%)	60 (25.00%)	
Diarrhea	01 (1.75%)	00 (00.00%)	
Normal	30 (52.63%)	18 (75.00%)	
Intestinal function			p=0.0663 [‡]
Constipation or Diarrhea	27 (47.37%)	06 (25.00%)	OR= 2.700
Normal	30 (52.63%)	18 (75.00%)	CI= 0.9352-7.7948
Bacteria isolated in uroculture			p=0.0170 [‡]
Gram-negative	56 (98.25%)	19 (79.17%)	OR = 14.7368
Gram-positive	01 (1.75%)	05 (20.83%)	CI= 1.6179-134.2338
Hormonal Status			p=0.2555 [‡]
Post-menopause	23 (40.35%)	13 (54.17%)	OR=0.5725
Fertile	34 (59.65%)	11 (45.83%)	CI=0.2188-1.4974
Number of urinary infections in the previous year			p<0.0001 [†]
Median (Q2)	03	02	
Q1-Q3	03-04	02-02	
Variation	02-08	02-03	
Number of urinary infections in the previous year			p<0.0001 [†]
Three or more	47 (82.46%)	03 (12.50%)	OR=32.9000
Up to two	10 (17.54%)	21 (87.50%)	CI= 8.2027-131.9585
Treatment of asymptomatic bacteriuria with antibiotics in the previous year			p=0.0611 [‡]
Yes	22 (38.60%)	04 (16.67%)	OR=3.1429
No	35 (61.40%)	20 (83.33%)	CI= 0.9479-10.4210
Age			p=0.6413 [§]
Mean	42.10	43.54	
Standard deviation	12.33	13.30	
Variation	18-64	21-65	

[†] Mann-Whitney U test; [‡] Chi-squared test; [§] T-test for independent samples;

Q1 = first quartile (25% percentile); Q2 = 50% percentile; Q3 = third quartile (75% percentile).

OR = odds ratio; CI = 95% confidence interval.

Table 2 – Multivariate logistic regression model of risk factors for recurrence of urinary tract infection in 12 months

Variable	“Odds Ratio”	95% Confidence Interval	P-value
Bacteria isolated in uroculture	18.3887	1.1588 – 291.8161	0.03897
Number of urinary infections in previous year	25.1112	5.1538 – 122.3495	0.00006

Table 3: Probability of recurrence of urinary tract infection by the nomogram in a 12-month follow-up period.

Variable	Recurrence of urinary tract infection		Statistical analysis
	Yes = 57 (70.37%)	No = 24 (29.63%)	
Recurrence probability (%) greater than 40 calculated by nomogram			p<0.0001†
Yes	51 (89.47%)	07 (29.17%)	OR = 20.6429 IC = 6.0895- 69.9777
No	06 (10.53%)	17 (70.83%)	
Recurrence probability (%) calculated by nomogram			p<0.0001‡
Mean	55.89	36.44	
Standard deviation	15.30	12.81	
Variation	25.07 – 81.45	20.00 – 64.92	

† Chi-squared test; ‡T-test for independent samples.

OR = odds ratio; CI = 95% confidence interval.

Notes:

Sensitivity of the nomogram to predict recurrence of urinary tract infection for a probability greater than 40% calculated by nomogram: **89.47%**.

Specificity of the nomogram to predict recurrence of urinary tract infection for a probability greater than 40% calculated by nomogram: **70.83%**.

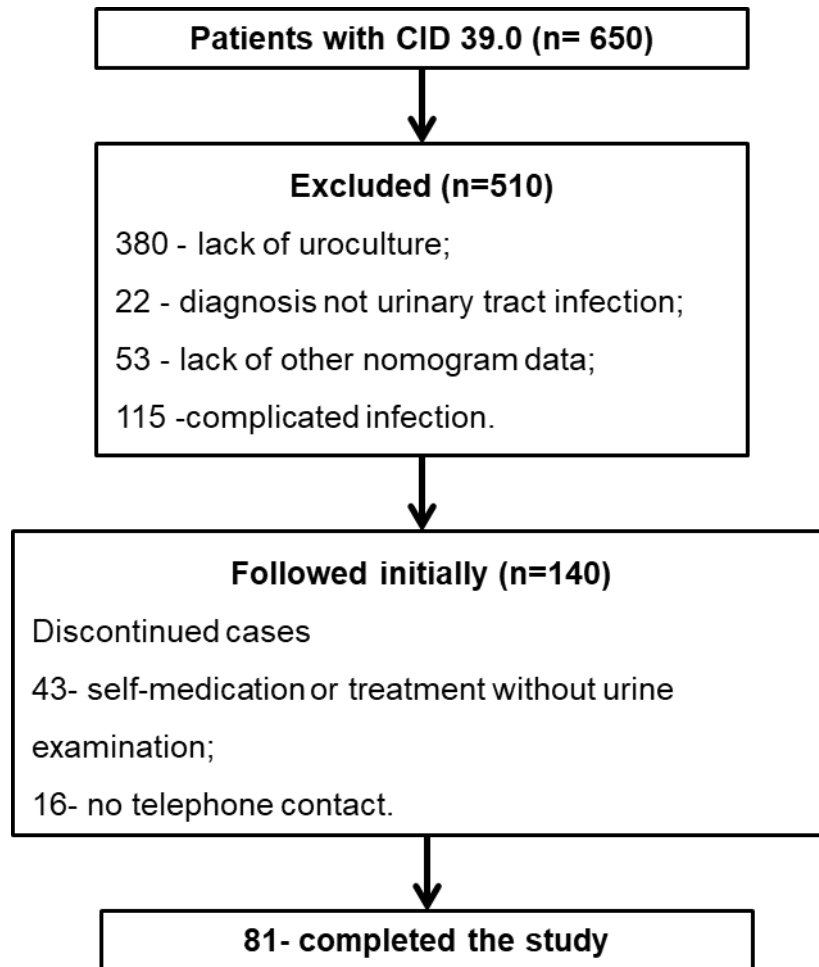


Figure 1- Flowchart of the process of selection, inclusion, and follow-up of the patients.

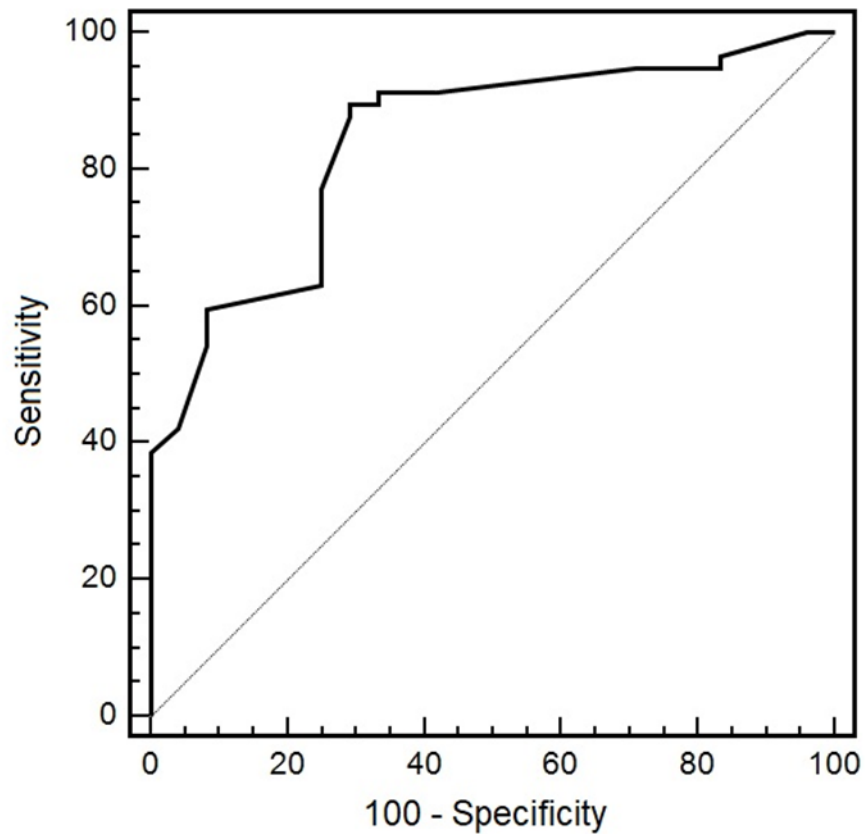


Figure 2: ROC curve of nomogram predictive probability for recurrence of infection in Brazilian women with recurrent urinary tract infection

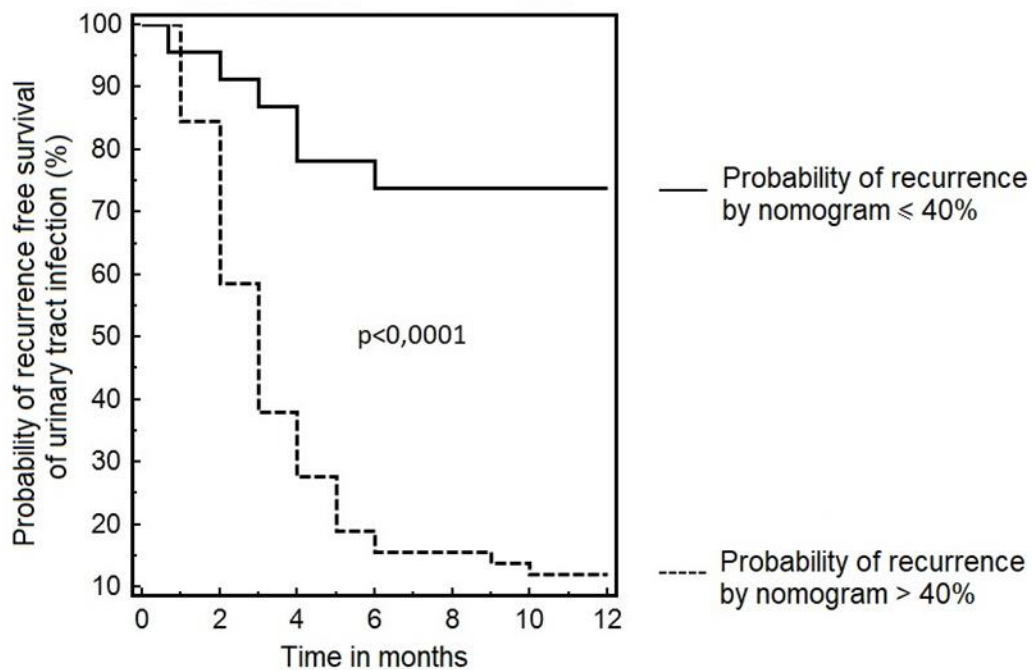


Figure 3: Kaplan-Meier curve for time to recurrence of urinary tract infection in 12 months, dichotomized for a calculated probability obtained by the nomogram for recurrence of urinary tract infection.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O nomograma LUTIRE pode ser empregado numa população feminina brasileira com história de ITU não complicada de repetição para determinar o risco de recorrência. O presente estudo demonstrou que apesar das diferenças entre as populações avaliadas no estudo inicial de criação do nomograma e a brasileira, o instrumento preditivo desenvolvido por Cai *et al.* mostrou acurácia elevada e significativa. Estudos complementares são necessários para validação do nomograma em outras populações, bem como para avaliação de outros fatores de risco que possam estar associados a um risco aumentado de recorrência de ITU.

ITU não complicadas recorrentes em mulheres são muito frequentes e o manejo dessa doença carece de padronização e criação de diretrizes para auxiliar o clínico na abordagem das pacientes. Muitas das opções disponíveis para profilaxia carecem de comprovação de eficácia, com difícil análise da relação custo/benefício até mesmo no sistema de saúde pública brasileira.

O uso de instrumentos preditivos como o nomograma, que possam racionalizar o uso de antimicrobianos e reduzir custos com tratamentos profiláticos deve ser foco de pesquisas complementares. As diretrizes do manejo das ITU estabelecidas pelas sociedades médicas no Brasil foram elaboradas baseadas em estudos que não levaram em conta as peculiaridades da nossa população. Este estudo analisou um importante método auxiliar no tratamento da ITU não complicada recorrente em mulheres brasileiras e acredita-se que novas perspectivas possam ser vislumbradas com a incorporação desse instrumento na prática clínica ambulatorial.

REFERÊNCIAS

1. Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Front Microbiol.* 2017;8:1566.
2. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, *et al.* Guidelines on urological infections. Arnhem (NL): European Association of Urology; 2015. 86 p. Disponível em: http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf. Updated 2015.
3. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, *et al.* Guidelines on urological infections. Arnhem (NL): European Association of Urology; 2012, Bacterial Prostatitis; p. 66-70. Disponível em: https://uroweb.org/wp-content/uploads/18_Urological-infections_LR.pdf.
4. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11:551-81.
5. Geerlings SE, Beerepoot MA, Prins JM. Prevention of recurrent urinary tract infections in women: Antimicrobial and nonantimicrobial strategies. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28:135-47.
6. Hooton TM, Roberts LP, Marsha EC, *et al.* Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med.* 2013;369(20):1883-91.
7. Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med.* 1982;307:463-8.
8. Rubin UH SE, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE, with a modification by a European Working Party (Norrby SR). General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Taukirchen (DE): The European Society of Clinical Microbiology and Infectious diseases;* 1993: 240–310.
9. Johansen TEB, Botto H, Cek M, *et al.* Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38(Suppl):64-70.
10. Silverman JA, Schreiber HL, Hooton TM, Hultgren SJ. From physiology to pharmacy: developments in the pathogenesis and treatment of recurrent urinary tract infections. *Curr Urol Rep.* 2013;14:448-56.
11. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17:259-68.
12. Wagenlehner FM, Vahlensieck W, Bauer HW, Weidner W, Piechota HJ, Naber KG. Prevention of recurrent urinary tract infections. *Minerva Urol Nefrol.* 2013;65:9-20.

13. Beerepoot M, Geerlings S. Non-Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infections. *Pathogens*. 2016;5:36.
14. Fowler JE Jr. Urinary tract infections in women. *Urol Clin North Am*. 1986;13:673-683.
15. Stamey TA. Recurrent urinary tract infections in female patients: an overview of management and treatment. *Rev Infect Dis*. 1987 Mar–Apr;9(Suppl 2):S195-210.
16. Vahlensieck W, Perepanova T, Johansen TEB, Tenke P, Naber KG, Wagenlehner FME. Management of uncomplicated recurrent urinary tract infections. *Eur Urol Suppl*. 2016;15:95-101.
17. Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE, Humphrey PA, Hultgren SJ. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med*. 2007;4(12):e329.
18. Köves B, Wullt B. The roles of the host and the pathogens in urinary tract infections. *Eur Urol Suppl*. 2016;15:88-94.
19. Fischer H, Yamamoto M, Akira S, Beutler B, Svanborg C. Mechanism of pathogen-specific TLR4 activation in the mucosa: fimbriae, recognition receptors and adaptor protein selection. *Eur J Immunol*. 2006;36:267-77.
20. Hagberg L, Jodal U, Korhonen TK, Lidin-Janson G, Lindberg U, Svanborg-Edén C. Adhesion, hemagglutination, and virulence of *Escherichia coli* causing urinary tract infections. *Infect Immun*. 1981;31:564-70.
21. Wright KJ, Seed PC, Hultgren SJ. Development of intracellular bacterial communities of uropathogenic *Escherichia coli* depends on type 1 pili. *Cell Microbiol*. 2007;9:2230-41.
22. Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD, Roth R, Heuser J, Hultgren SJ. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science*. 2003;301(5629):105-7.
23. Koschinski A, Repp H, Unver B, *et al*. Why *Escherichia coli* alpha-hemolysin induces calcium oscillations in mammalian cells — the pore is on its own. *FASEB J*. 2006;20:973-5.
24. Troeger H, Richter JF, Beutin L, *et al*. *Escherichia coli* alpha-haemolysin induces focal leaks in colonic epithelium: a novel mechanism of bacterial translocation. *Cell Microbiol*. 2007;9(10):2530-40.
25. Brumbaugh AR, Smith SN, Subashchandrabose S, *et al*. Blocking yersiniabactin import attenuates extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* in cystitis and pyelonephritis and represents a novel target to prevent urinary tract infection. *Infect Immun*. 2015;83(4):1443-50.

26. Ragnarsdóttir B, Samuelsson M, Gustafsson MC, Leijonhufvud I, Karpman D, Svanborg C. Reduced toll-like receptor 4 expression in children with asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis.* 2007;196:475-84.
27. Gupta K, Stamm WE. Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women. *World J Urol.* 1999;17:415-420.
28. Hopkins WJ, Heisey DM, Lorentzen DF, Uehling DT. A comparative study of major histocompatibility complex and red blood cell antigen phenotypes as risk factors for recurrent urinary tract infections in women. *J Infect Dis.* 1998; 177:1296-301.
29. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis.* 2000;182: 1177-82.
30. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, *et al.* A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med.* 1996;335:468-74.
31. Remis RS, Gurwith MJ, Gurwith D, Hargrett-Bean NT, Layde PM. Risk factors for urinary tract infection. *Am J Epidemiol.* 1987;126:685-94.
32. Foxman B, Chi JW. Health behavior and urinary tract infection in college-aged women. *J Clin Epidemiol.* 1990;43:329-37.
33. Fihn SD, Boyko EJ, Normand EH, *et al.* Association between use of spermicide-coated condoms and *Escherichia coli* urinary tract infection in young women. *Am J Epidemiol.* 1996;144:512-20.
34. Czaja CA, Stamm WE, Stapleton AE, *et al.* Prospective cohort study of microbial and inflammatory events immediately preceding *Escherichia coli* recurrent urinary tract infection in women. *J Infect Dis.* 2009;200:528-36.
35. Minardi D, d'Anzeo G, Cantoro D, Conti A, Muzzonigro G. Urinary tract infections in women: etiology and treatment options. *Int J Gen Med.* 2011;4: 333-43.
36. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, *et al.* Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis.* 2000;30:152-6.
37. Hooton TM, Stapleton AE, Roberts PL, *et al.* Perineal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1600-1.
38. Carlson KV, Rome S, Nitti VW. Dysfunctional voiding in women. *J Urol.* 2001;165:143-7.
39. Kuo HC. Videourodynamic characteristics and lower urinary tract symptoms of female bladder outlet obstruction. *Urology.* 2005;66:1005-9.
40. Bartoletti R, Cai T, Wagenlehner FM, Naber K, Johansen TEB. Treatment of urinary tract infections and antibiotic stewardship. *Eur Urol Suppl.* 2016;15:81-7.

41. Smelov V, Naber K, Bjerklund Johansen TE. Improved classification of urinary tract infection: future considerations. *Eur Urol Suppl.* 2016;15:71-80.
42. Suskind AM, Saigal CS, Hanley JM, *et al.* Incidence and management of uncomplicated recurrent urinary tract infections in a national sample of women in the United States. *Urology.* 2016;90:50-5.
43. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, *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. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e103-20.
44. Naber KG, Schito G, Botto H, *et al.* 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.
45. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS Project. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51:69-76.
46. 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.
47. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, *et al.* Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents.* 2006; 27:468-75.
48. Albert X, Huertas I, Pereiro II, *et al.* Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD001209.
49. Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung.* 2005;55:420-7.
50. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med.* 2001;135:9-16.
51. Hooton TM. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med.* 2012;366(11): 1028-37.
52. Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E, *et al.* Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol.* 1997;157:935-9.

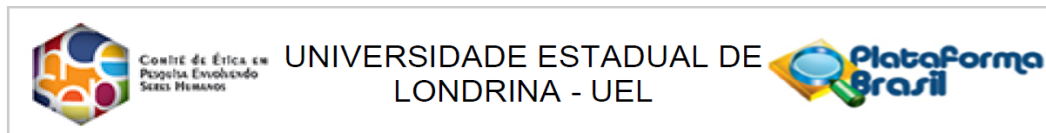
53. Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J.* 2011;5:316-22.
54. Pfau A, Sacks TG. Effective prophylaxis of recurrent urinary tract infections in premenopausal women by post-coital administration of cephalexin. *J Urol.* 1989;142:1276-78.
55. Blumberg J, Camesano T, Cassidy A, *et al.* Cranberries and their bioactive constituents in human health. *Adv Nutr.* 2013;4:618-32.
56. Luis A, Domingues F, Pereira L. Can cranberries contribute to reduce the incidence of urinary tract infections? A systematic review with meta-analysis of clinical trials. *J Urol.* 2017;198:614-21.
57. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(10):CD001321.
58. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med.* 1993;329(11):753-6.
59. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, *et al.* Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2014;124:1147-56.
60. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD005131.
61. Raz R, Colodner R, Rohana Y, *et al.* Effectiveness of estriol-containing vaginal pessaries and nitrofurantoin macrocrystal therapy in the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Clin Infect Dis.* 2003;36(11):1362-8.
62. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, *et al.* Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2012;172:704-12.
63. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J. Urol.* 2014;32:79-84.
64. Bichler K -H, Eipper E, Naber K, *et al.* Urinary infection stones. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19:488-98.
65. Bauer HW, Alloussi S, Egger G, *et al.* A long-term, multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol.* 2005;47:542-8.
66. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33:111-9.

67. Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol*. 2013;190:1981-9.
68. Wagenlehner FM, Ballarini S, Pilatz A, Weidner W, Lehr L, Naber KG. A randomized, double-blind, parallel-group, multicenter clinical study of *Escherichia coli*-lyophilized lysate for the prophylaxis of recurrent uncomplicated urinary tract infections. *Urol Int*. 2015;95:167-76.
69. Huttner A, Hatz C, van den Dobbelen G, *et al*. Safety, immunogenicity, and preliminary clinical efficacy of a vaccine against extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* in women with a history of recurrent urinary tract infection: a randomised, single-blind, placebo-controlled phase 1b trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:528-37.
70. Lorenzo-Gómez MF, Padilla-Fernández B, García-Criado FJ, *et al*. Evaluation of a therapeutic vaccine for the prevention of recurrent urinary tract infections versus prophylactic treatment with antibiotics. *Int Urogynecol J*. 2013;24:127-34.
71. Yang B, Foley S. First experience in the UK of treating women with recurrent urinary tract infections with the bacterial vaccine Uromune®. *BJU Int*. 2018;121:289-92.
72. Cai T, Mazzoli S, Migno S, *et al*. Development and validation of a nomogram predicting recurrence risk in women with symptomatic urinary tract infection. *Int J Urol*. 2014;21:929-34.
73. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):515-24.
74. Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, DeMatteo RP. Nomograms in oncology: more than meets the eye. *Lancet Oncol*. 2015;16:e173-80.
75. Lughezzani G, Briganti A, Karakiewicz PI, *et al*. Predictive and prognostic models in radical prostatectomy candidates: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*. 2010;58:687-700.
76. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32: 920-4.
77. Martinez AP, Azevedo GR. The Bristol Stool Form Scale: its translation to Portuguese, cultural adaptation and validation. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2012 May-Jun; 20: 583-9.

ANEXOS

ANEXO 1

COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO PROJETO NO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: VALIDAÇÃO DE UM NOMOGRAMA PREDITOR DE RISCO DE RECORRÊNCIA DE INFECÇÃO URINÁRIA NÃO COMPLICADA EM MULHERES

Pesquisador: MARCELO GONZALES FAVORETO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 62213816.0.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Stricto sensu

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.040.882

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo de validação de nomograma preditor de infecção urinária de repetição denominado LUTIRE, através da identificação das pacientes com quadro clínico de cistite não complicada. As participantes do estudo serão mulheres com idade igual ou maior de 18 anos, que apresentem quadro de infecção urinária não complicada recorrente com dois ou mais episódios anteriores de cistite nos últimos 6 meses, de acordo com os critérios de Wagenlehner et al. Um total de 200 pacientes serão seguidas por um período de um ano, com um acompanhamento que consiste em reavaliações periódicas naquelas pacientes assintomáticas a cada 6 meses, ou nova consulta em qualquer momento caso apresente sintomas miccionais.

Objetivo da Pesquisa:

Primário - validar um nomograma para triagem ambulatorial das pacientes com probabilidade de desenvolver infecções urinárias de repetição não complicadas.

Secundário- avaliar a aplicabilidade de um instrumento preditor de infecção urinária de repetição em mulheres.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos na participação no trabalho são os riscos inerentes ao próprio tratamento do quadro

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

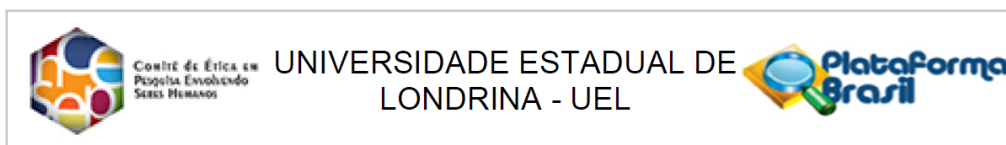
UF: PR

Telefone: (43)3371-5455

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 2.040.882

infecioso tradicional, o qual irá ou não ocorrer independentemente da participação na pesquisa. O tratamento proposto para a infecção e sua recidiva é o mesmo existente nos “guidelines” de tratamento de infecção urinária e envolve os riscos do uso de antimicrobianos por curto espaço de tempo (Projeto Diretrizes AMB-

SBU). A participante não irá usar nenhuma outra medicação ou nenhum outro tratamento que já não faça parte dos “guidelines” de infecção urinária. Não há evidências que possa haver riscos significativos precoce ou tardio para a saúde das pacientes que participarem da pesquisa. Pode-se considerar risco a protelação do uso de tratamentos profiláticos e preventivos nas pacientes que se enquadrem na inclusão para infecção urinária recorrente.

Entretanto, não há instrumentos e protocolos de decisão em quais pacientes e quando essas medidas devem ser implementadas, ficando a eventual demora de tratamento profilático mais pela dificuldade de eleição das pacientes em que essas medidas devem ser empregadas mais precocemente. Para diminuir esse eventual dúvida, todas as pacientes terão livre acesso a equipe pesquisadora e serão prontamente tratadas com as medidas de rotina para infecção urinária em casos suspeitos de progressão do quadro clínico.

Os benefícios esperados são definir quais pacientes apresentam maior risco de um novo quadro de infecção urinária. Esta identificação será útil em definir quais pacientes serão beneficiadas com o uso precoce de medidas terapêuticas que possam diminuir o risco de ter nova infecção de urina no futuro.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo relevante para área pois, espera-se validar o nomograma LUTIRE em uma população brasileira como instrumento útil na prática clínica diária para definição das pacientes em elevado risco de recidiva de cistite não complicada. A classificação do grau de risco permite identificar aquelas pacientes que podem se beneficiar do emprego das medidas terapêuticas profiláticas antibióticas e não antibióticas visando reduzir número de recorrências.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória estão corretos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador respondeu satisfatoriamente as pendências levantadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado (a) Pesquisador (a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

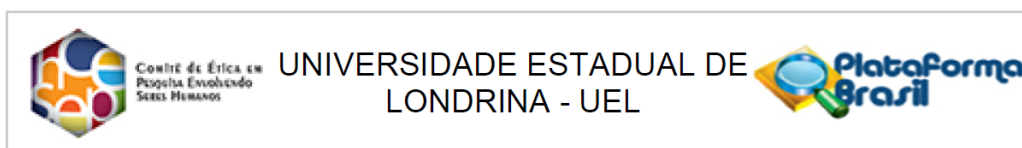
UF: PR

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 2.040.882

Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade imprimi-lo para apresentação aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Coordenação CEP/UEL.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_752117.pdf	21/02/2017 11:19:33		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_doc.docx	12/12/2016 21:41:54	MARCELO GONZALES FAVORETO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_doc.doc	12/12/2016 21:26:52	MARCELO GONZALES FAVORETO	Aceito
Outros	termo_de_confidencialidade.pdf	21/11/2016 14:35:23	MARCELO GONZALES FAVORETO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termo_de_hospital.pdf	21/11/2016 14:34:56	MARCELO GONZALES FAVORETO	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	21/11/2016 14:33:23	MARCELO GONZALES FAVORETO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

LONDRINA, 02 de Maio de 2017

Assinado por:
Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli
(Coordenador)

Endereço: LABESC - Sala 14
Bairro: Campus Universitário
UF: PR **Município:** LONDRINA **CEP:** 86.057-970
Telefone: (43)3371-5455 **E-mail:** cep268@uel.br

ANEXO 2

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NO INTERNATIONAL JOURNAL OF UROLOGY



AUTHOR GUIDE (Updated June 2018)

Please take a moment to consult the following instructions to help you prepare your manuscript, and feel free to contact us with any questions. To ensure fast peer review and publication, manuscripts that do not adhere to the following instructions will be returned to the corresponding author for technical revision before undergoing peer review.

1. ABOUT THE JOURNAL

Scope: IJU is the official English journal of The Japanese Urological Association and Urological Association of Asia. It publishes original research articles dealing with clinical and laboratory urology.

Editor: Masahiro Yao

Frequency: Monthly

ISSN: 0919-8172 (print), 1442-2042 (online)

Impact Factor: 1.941

ISI Journal Citation Reports © Ranking: 2017

Journal abbreviation: Int J Urol

Publisher: Wiley, an imprint of John Wiley & Sons, Inc.

2. EDITORIAL REVIEW AND ACCEPTANCE

The acceptance criteria for all papers are the quality and originality of the research and its significance to our readership. Except where otherwise stated, manuscripts are single-blind peer reviewed by two or more anonymous reviewers and the Editor. The Editorial Board reserves the right to refuse any material for publication and advises that authors should retain copies of submitted manuscripts and correspondence as material cannot be returned. Final acceptance or rejection rests with the Editorial Board.

All manuscripts should be written so that they are intelligible to the professional reader who is not a specialist in the particular field. They should be written in a clear, concise, direct style. Where contributions are judged as acceptable for publication on the basis of urologic content, the Editor and the Publisher reserve the right to modify manuscripts to eliminate ambiguity and repetition and improve communication between author and reader. If extensive alterations are required, the manuscript will be returned to the author for revision. Authorship must be finalized during the submission process. Please ensure that all authors are listed and in the correct order, because changes are not permissible once the accepted manuscript goes into production.

3. MANUSCRIPT CATEGORIES

(1) ORIGINAL ARTICLES

Word limit: 3,000 words including abstract but excluding references, tables and figures.

Abstract: 250 words maximum, structured (subheaders): Objectives, Methods, Results, Conclusions.

References: Up to 30 in total.

Description: Full-length reports of current research in either basic or clinical science. Arrange text as follows: Introduction, Methods, Results, Discussion, Acknowledgment, References, and when relevant, Supplementary Material.

(2) REVIEW ARTICLES [BY INVITATION OF EDITORS]

Word limit: 5,000 words including abstract but excluding references, tables and figures.

Abstract: 250 words maximum, structured or unstructured.

References: No limit.

Figures/tables: Minimum 1 image or figure.

Description: Reviews are comprehensive analyses of specific topics. They are submitted upon invitation by the Editor. Proposals for reviews may be submitted; however, in this case authors should only send an outline of the proposed paper for initial consideration. Both solicited and unsolicited review articles will undergo peer review prior to acceptance.

(3) UROLOGICAL NOTES

Word limit: 700 words excluding references, figure/table legend.

Authors: Maximum six authors.

Abstract: No abstract.

References: Up to 7 in total.

Figures/tables: Up to 1 (multi panel figures allowed). Additional tables/figures should be submitted as supporting Information.

Description: Urological Notes are concise reports, in particular, techniques used to overcome problems, skills or problems to be aware of which can be of great interest to the clinician. Also accept papers which have new finding derived from small data set, or new findings that will substantially and immediately affect research or clinical practice. It should not include a detailed report or discussion. Text should be unstructured no use of subheading.

(4) LETTERS TO THE EDITOR

Word limit: 500 words.

Authors: Maximum three authors.

Abstract: No abstract.

References: Up to 4 in total.

Figures/tables: Up to 1 (multi panel figures allowed).

Description: Letters commenting on recently published papers in IJU can be submitted to the Editor and they may be subjected to peer-review. Submissions may be edited for length, grammatical correctness, and journal style. Authors will be asked to approve editorial changes that alter the substance or tone of a letter or response. Letters that offer perspective on content already published in IJU can use an arbitrary title, but a response from authors must cite the title of the first letter: e.g. Response to [title of Letter]. This ensures that readers can track the line of discussion.

(5) PERSPECTIVES IN UROLOGY [BY INVITATION OF EDITORS]

Word limit: 500 words.

Abstract: No abstract.

References: Up to 10 in total.

Figures/tables: Up to 2 (multi panel figures allowed).

Description: Scientific views including opinions which may oppose to the general and standard ones yet have potentiality to open up a new view. There is no specific format for this article type. Video clips may be submitted as supporting information.

(6) EDITORIAL COMMENTS [BY INVITATION OF EDITORS]

Word limit: 550 words including references.

References: Up to 5 in total.

(7) EDITORIALS [BY INVITATION OF EDITORS]

Word limit: 1,600 words.

Abstract: No abstract.

References: Up to 5 in total.

Description: Proposals for Editorials may be submitted; however, in this case authors should only send an outline of the proposed paper for initial consideration.

(8) GUIDELINES

[If you wish to submit Guidelines to IJU, please contact the IJU Editorial Office (IJUEO@wiley.com) before submission. Final acceptance or rejection of the

Guidelines will rest with the Editorial Board]

Word limit: The final paper should be within 13 typeset pages including tables, figures and references (i.e. 1 average page incl. figures and tables: 800 words).

Abstract: 250 words, unstructured (no use of subheaders).

References: Up to 100 in total. All references must be collated at the end of the text.

Description: Statements designed to help clinicians make decisions about appropriate diagnosis and treatment for specific circumstances.

(9) MEETING REPORT/ABSTRACT [BY INVITATION OF EDITORS]

Word limit: To be determined in consultation with Editors.

Preface: 250 words, unstructured (no use of subheaders).

References: No limit.

Description: These are authoritative proceedings of specific topics in urology that are usually solicited by the Editors. Proposals for these articles may be submitted; however, in this case authors should only send an outline of the proposed paper for initial consideration. Both solicited and unsolicited articles will undergo peer review prior to acceptance.

4. DISCLOSURE

Conflicts of interest: Authors should declare relationships that may pose any conflicts of interest as a Conflict of Interest statement in the CONFLICTS OF INTEREST section within the manuscript.

Financial support: Authors are required to identify explicitly all sources of funding. If the research reported in the manuscript has received partial or complete funding from commercial sponsors, the authors must also include a statement to that effect. The existence of financial support is not an impediment to publication; however, the disclosure of funding is mandatory and should be indicated in the ACKNOWLEDGEMENT section within the manuscript.

5. AUTHORSHIP

IJU follows the recommendations formulated by the International Committee of Medical Journal Editors regarding criteria for authorship. Accordingly, each person listed as an author or co-author for a submitted manuscript must meet all four criteria. An author or co-author shall have:

- 1) Substantial contributions to the conception or design of the work, or acquisition, analysis or interpretation of data for the work;
- 2) Drafting the work or revising it critically for important intellectual content;
- 3) Final approval of the version to be published;
- 4) Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Meeting these criteria should provide each author with sufficient knowledge of and participation in the work that he or she can accept public responsibility for the report.

Person who does not meet the above 4 criteria should be mentioned in the acknowledgment section.

6. ETHICAL CONSIDERATIONS**ETHICAL CONSIDERATIONS**

Authors must state that the protocol for the research project has been approved by a suitably constituted Ethics Committee of the institution within which the work was undertaken and that it conforms to the provisions of the Declaration of Helsinki (as revised in Fortaleza, Brazil, October 2013), available at: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>. Any experiments involving animals must be demonstrated to be ethically acceptable and where

relevant conform to national guidelines for animal usage in research. IJU retains the right to reject any manuscript on the basis of unethical conduct of either human or animal studies.

REGISTRY OF RESEARCH STUDIES INVOLVING HUMAN SUBJECTS

As shown in the Declaration of Helsinki (Fortaleza, Brazil, October 2013), every research study involving human subjects must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject. Thus any research project that assigns human subjects to intervention or comparison groups to study the cause-and-effect relationship between a medical intervention and a health outcome must be registered. The above policy applies to every research study which began with enrollment of patients after November 1st 2013 (If authors are considering submitting a non-registered prospectively designed research study, please explain the reason why it has not been registered. Registration of retrospective studies is not required, but must have official approval from an appropriate ethical committee at submission of the study).

7. CLINICAL TRIALS REGISTRY

We strongly recommend, as a condition of consideration for publication, registration in a public trials registry. Trials register at or before the onset of patient enrollment. This policy applies to any clinical trial starting enrollment after January 1, 2006. For trials that began enrollment before this date, we request registration by April 1, 2006, before considering the trial for publication. We define a clinical trial as any research project that prospectively assigns human subjects to intervention or comparison groups to study the cause-and-effect relationship between a medical intervention and a health outcome. Studies designed for other purposes, such as studies on pharmacokinetics or major toxicity (e.g., phase 1 trials), are exempt.

We do not advocate any particular registry, but registration with a registry should meet the following minimum criteria: **(1)** accessible to the public at no charge; **(2)** searchable by standard, electronic (Internet-based) methods; **(3)** open to all prospective registrants free-of-charge or at minimal cost; **(4)** validate registered information; **(5)** identify trials with a unique number; and **(6)** include information on the investigator(s), research question or hypothesis, methodology, intervention and comparisons, eligibility criteria, primary and secondary outcomes measured, date of registration, anticipated or actual start date, anticipated or actual date of last follow-up, target number of subjects, status (anticipated, ongoing or closed) and funding source(s).

Registries that currently meet these criteria include:

- (1)** registry sponsored by the United States National Library of Medicine (<https://clinicaltrials.gov/>);
- (2)** International Standard Randomized Controlled Trial Number Registry (<http://www.controlled-trials.com/>);
- (3)** Australian Clinical Trials Registry (<https://www.australianclinicaltrials.gov.au/clinical-trial-registries/>);
- (4)** Chinese Clinical Trials Register (<http://www.chictr.org.cn/enIndex.aspx>);
- (5)** Clinical Trials Registry India (<http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/login.php>); and
- (6)** University hospital Medical Information Network (UMIN) (<http://www.umin.ac.jp/ctr/>)

8. RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Reporting of randomized controlled trials should follow the guidelines of The CONSORT Statement: <http://www.consort-statement.org>

9. COPYRIGHT

Papers accepted for publication in IJU become copyright of The Japanese Urological Association. Papers need to be submitted with a signed Author Submission Requirement Form that includes transfer of copyright. In signing the Author Submission Requirement

Form, it is assumed that authors have obtained permission to use any copyrighted or previously published materials. All authors must read and agree to the conditions outlined in the Author Submission Requirement Form, and must sign the Form or agree that the corresponding author can sign on their behalf. Acceptance of a manuscript is contingent upon receipt of a signed Author Submission Requirement Form, available at the journal submission site under instructions and forms, please click [here](#).

NIH Public Access Mandate: For those interested in our policy on the NIH Public Access Mandate, please consults our policy statement: <http://www.wiley.com/WileyCDA/Section/id-321171.html>

10. STYLE OF MANUSCRIPTS

Manuscripts must follow the style detailed in the International Committee of Medical Journal Editors' revised 'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication', as presented at: <http://www.ICMJE.org/>

Spelling: The Journal uses US spelling and authors should therefore follow the latest edition of the *Merriam–Webster's Collegiate Dictionary*.

Units: All measurements must be given in SI or SI-derived units. For more information about SI units, please go to the Bureau International des Poids et Mesures (BIPM) website at: <http://www.bipm.fr>

Abbreviations & acronyms: Must be used sparingly – only where they ease the reader's task by reducing repetition of long, technical terms. Abbreviations and acronyms are not allowed in the article title and abstract. For the main text, author can use abbreviations and acronyms, and must provide a list of abbreviated words in the manuscript. This is not applicable for Editorials, Editorial Comment, Letters to the Editor articles.

Trade names: Drugs should be referred to by their generic names. If proprietary drugs have been used in the study, refer to these by their generic name, mentioning the proprietary name, and the name and location of the manufacturer, in parentheses.

11. STRUCTURE OF MANUSCRIPTS

The length of manuscripts must adhere to the specifications under the section Manuscript Categories.

Manuscripts should be presented in the following order: (i) title page, (ii) abstract and key words, (iii) text, (iv) acknowledgments, (v) conflicts of interest, (vi) references, (vii) supporting information, (viii) figure legends, (ix) tables (each table complete with title and footnotes) and (x) figures. Footnotes to the text are not allowed and any such material should be incorporated into the text as parenthetical matter.

TITLE PAGE

The title page should contain (i) title of the paper, (ii) full names of the authors and (iii) addresses of the institutions at which the work was carried out together with (iv) the full postal and email address, plus facsimile and telephone numbers, of the author to whom correspondence about the manuscript should be sent, and (v) a word count.

The present address of any author, if different from that where the work was carried out, should be supplied in a footnote. In keeping with the latest guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors, each author's contribution to the paper is to be quantified. The title should be short, informative and contain the major key words so that readers and in particular online users will discover the article easily during online search. Do not use abbreviations in the title. A short running title (less than 40 characters) should also be provided. The running title is the short title found at the top right-hand corner of the article to help article search.

ABSTRACT AND KEYWORDS

The length of abstracts must adhere to the specifications under the section Manuscript

Categories. Please note that the requirements differ between manuscript types. The abstract should not contain abbreviations or references. Five key words, for the purposes of indexing, should be supplied below the abstract, in alphabetical order, and should be taken from those recommended by the US National Library of Medicine's Medical Subject Headings (MeSH) browser list at: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>

TEXT

Please note that the requirements differ between manuscript types. Please refer to Manuscript Categories for individual requirements.

ACKNOWLEDGMENTS

Sources of financial grants and other funding must be acknowledged, including a frank declaration of the authors' industrial links and affiliations. The contribution of colleagues or institutions should also be acknowledged. Thanks to anonymous reviewers are not appropriate.

CONFLICTS OF INTEREST

Authors are required to disclose any conflicts of interest. The statement should be the same as on the Author Submission Requirement Form. The absence of any interest to disclose must also be stated.

REFERENCES

The Vancouver system of referencing should be used (examples are given below). In the text, references should be cited using super-script Arabic numerals in the order in which they appear. If cited in tables or figure legends, number according to the first identification of the table or figure in the text. In the reference list, cite the names of all authors when there are six or fewer; when seven or more, list the first three followed by et al. Do not use *ibid.* or *op cit.* Reference to un-published data and personal communications should not appear in the list but should be cited in the text only (e.g. Smith A, 2000, un-published data). All citations mentioned in the text, tables or figures must be listed in the reference list. Names of journals should be abbreviated in the style used in Index Medicus. Authors are responsible for the accuracy of the references.

Standard journal article:

1. Furuya R, Takahashi S, Furuya S, Takeyama K, Masumori N, Tsukamoto T. Chlamydial seminal vesiculitis without symptomatic urethritis and epididymitis. *Int. J. Urol.* 2006; 13: 466–7.

Standard journal article using DOI; articles published online in advance without volume, is-sue, or page number. The DOI will remain valid and allow an article to be tracked even after its allocation to an issue. (More information about DOIs: <http://www.doi.org/faq.html>):

1. Furuya R, Takahashi R, Furuya S et al. Is urethritis accompanied by seminal vesiculitis? *Int. J. Urol.* 2009; doi: 10.1111/j.1442-2042.2009.02314.x

Books: 2. Ernstoff M. *Urologic Cancer*. Black-well Science, Boston, 1997

Chapter in an edited book: 3. Gilchrist RK. Further commentary: Continent stroma. In: King LR, Stone AR, Webster GD (eds). *Bladder Reconstruction and Continent Urinary Diversion*. Year Book Medical, Chicago, 1987; 204-205

TABLES

Tables should be self-contained and complement, but not duplicate, information contained in the text. Number tables consecutively in the text in Arabic numerals. Type tables on a separate page with the legend above. Legends should be concise but comprehensive the table, legend and footnotes must be understandable without reference to the text. Vertical lines should not be used to separate columns. Column headings should be brief, with units of measurement in parentheses; all abbreviations must be defined in footnotes. Footnote symbols: †, ‡, §, ¶, should be used (in that order) and *, **, *** should be reserved for P-

values. Statistical measures such as SD or SEM should be identified in the headings. If tables have been reproduced from another source, a letter from the copyright holder (usually the Publisher), stating authorization to reproduce the material, must be attached to the Author Submission Requirement Form.

FIGURES

All illustrations (line drawings and photographs) are classified as figures. Figures should be cited in consecutive order in the text. Magnifications should be indicated using a scale bar on the illustration. If figures have been reproduced from another source, a letter from the copyright holder (usually the Publisher), stating authorization to reproduce the material, must be attached to the Author Submission Requirement Form. Size: Figures sizes to fit within the column (82 mm), intermediate (118 mm) or the full text width (173 mm).

Resolution: Figures must be supplied as high resolution saved as .eps or .tif. Halftone figures 300 dpi (dots per inch), color figures 300 dpi saved as CMYK, figures containing text 400 dpi, line figures 1000 dpi.

Color figures: Files should be set up as CMYK (cyan, magenta, yellow, black) and not as RGB (red, green, blue) so that colors as they appear on screen will be a closer representation of how they will look in the Journal.

Line figures: Must be sharp, black and white graphs or diagrams, drawn professionally or with a computer graphics package.

Text sizing in figures: Lettering must be included and should be sized to be no larger than the journal text or 8 point (should be readable after reduction – avoid large type or thick lines).

Line width: Between 0.5 and 1 point.

Figure legends: Type figure legends on a separate page. Legends should be concise but comprehensive – the figure and its legend must be understandable without reference to the text. Include definitions of any symbols used and define/explain all abbreviations and units of measurement. More help on preparation of illustrations can be found at: https://authorservices.wiley.com/asset/photos/electronic_artwork_guidelines.pdf

EQUATIONS

Equations should be numbered sequentially with Arabic numerals; these should be ranged right in parentheses. All variables should appear in italics. Use the simplest possible form for all mathematical symbols.

12. SUPPORTING INFORMATION

Supporting Information is provided by the authors to support the content of an article but they are not integral to that article. They are hosted via a link on Wiley Online Library, but do not appear in the print version of the article. Supporting Information must be submitted together with the article for re-view; they should not be added at a later stage. They can be in the form of tables, figures, appendices and even video footage. Reference to Supporting Information in the main body of the article is allowed. However, it should be noted that excessive reference to a piece of Supporting Information may indicate that it would be better suited as a proper reference or fully included figure/table. The materials will be published as they are supplied and will not be checked or typeset in any way. All Supporting Information files should come with a legend, listed at the end of the main article. Each figure and table file should not be larger than 5MB, although video files may be larger. Prior to submission, please check the guidelines at: <http://authorservices.wiley.com/bauthor/suppmat.asp>

13. SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts must be submitted online at: <http://mc.manuscriptcentral.com/iju> Authors must supply an email address as all correspondence will be by email.

GENERAL

All articles submitted to the Journal must comply with these instructions. Failure to do so will result in return of the manuscript and possible delay in publication.

- Submissions must be double-spaced.
- All margins should be at least 30 mm.
- All pages should be numbered consecutively in the top right-hand corner, beginning with the title page.
- Do not use 'Enter' at the end of lines within a paragraph.
- Turn the hyphenation option off; include only those hyphens that are essential to the meaning.
- Specify any special characters used to represent non-keyboard characters.
- Take care not to use l (ell) for 1 (one), O (capital o) for 0 (zero) or ß (German esszett) for β (Greek beta).
- Use a tab, not spaces, to separate data points in tables. If you use a table editor function, ensure that each data point is contained within a unique cell (i.e. do not use carriage returns within cells).
- Each figure should be supplied as a separate file, with the figure number incorporated in the file name. For submission, low-resolution figures saved as .jpg or .bmp files should be uploaded for ease of transmission during the review process.

COVERING LETTER

Submitting a cover letter is not mandatory, but it is helpful if the author provides any information which may facilitate the editorial process. The Editors encourage the authors to explain in the cover letter why their paper should be published in IJU.

EDITORIAL POLICY

Author Submission Requirement Form

Completion and inclusion of the Author Submission Requirement Form is obligatory with the submission of all categories of article. If the form is not included or complete, the manuscript will not be considered for peer review. The corresponding author must submit the Author Submission Requirement Form on behalf of all co-authors. A Conflict of Interest statement needs to be included. Download form here: [Author Submission Requirement Form](#).

ORCID

As part of our commitment to supporting authors at every step of the publishing process, the journal requires the submitting author (only) to provide an ORCID iD when submitting a manuscript. This takes around 2 minutes to complete. Find more [information](#).

14. PROOFS

It is essential that the corresponding author provides an email address to which correspondence can be emailed while their article is in production. Notification of the URL from where to download a Portable Document Format (PDF) typeset page proof, associated forms and further instructions will be sent by email to the corresponding author. The purpose of the PDF proof is a final check of the layout, and of tables and figures. Alterations other than the *essential* correction of errors are unacceptable at PDF proof stage. The proof should be checked, and approval to publish the article should be emailed to the Publisher by the date indicated, otherwise, it may be signed off by the Editor or held over to the next issue. Acrobat Reader will be required in order to read the PDF. This software can be downloaded (free-of-charge) from the following Web site: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>

This will enable the file to be opened, read on screen, and printed out in order for any corrections to be added. Further instructions will be sent with the proof.

15. DUPLICATE PUBLICATION AND SCIENTIFIC FRAUD

In cases of suspected scientific misconduct (fabrication or falsification of data, double publication, or plagiarism), the journal will conduct a preliminary investigation. If scientific misconduct is found, the journal will contact the corresponding author's institution and funding agencies. International Journal of Urology will not consider publication of any papers by the offending authors for a period of 1 year or longer depending on the circumstances of each case. Final decision rests with the Editorial Board. Journal will follow COPE guideline. <http://publicationethics.org/resources/guidelines>

16. OFFPRINTS

Minimum orders of 50 offprints will be provided upon request, at the author's expense. These paper offprints may be ordered online. Please visit <http://offprint.cosprinters.com/>, fill in the necessary details and ensure that you type information in all of the required fields. If you have queries about offprints please email: offprint@cosprinters.com
Printed offprints are posted to the correspondence address given for the paper unless a different address is specified when ordered. Note that it is not uncommon for printed offprints to take up to eight weeks to arrive after publication of the journal. Electronic offprints are sent to the corresponding author at his or her corresponding email address as given on the title page of the paper, unless advised otherwise.

17. NO PUBLICATION FEES

Publication in the journal is **FREE**. We do not charge color, pages, or any other publication fees.

18. TRACKING MANUSCRIPTS

BEFORE ACCEPTANCE

Authors can track your manuscript's progress through the review process at: <http://mc.manuscriptcentral.com/iju>

AFTER ACCEPTANCE

Author Services enables authors to track their article, once it has been accepted, through the production process to publication online and in print. Authors can check the status of their articles online and choose to receive automated emails at key stages of production so they do not need to contact the Production Editor to check on progress. For more details on online production tracking and for a wealth of resources, including FAQs and tips on article preparation, submission and more, visit: <http://authorservices.wiley.com/bauthor>

19. ONLINE OPEN

OnlineOpen is available to authors of primary research articles who wish to make their article available to non-subscribers on publication, or whose funding agency requires grantees to archive the final version of their article. With OnlineOpen the author, the author's funding agency, or the author's institution pays a fee to ensure that the article is made available to non-subscribers upon publication via Wiley Online Library, as well as deposited in the funding agency's preferred archive. For the full list of terms and conditions: http://wileyonlinelibrary.com/onlineopen#OnlineOpen_Terms

Any authors wishing to send their paper OnlineOpen will be required to complete the payment form available from our website

at: https://authorservices.wiley.com/bauthor/onlineopen_order.asp

Prior to acceptance there is no requirement to inform an Editorial Office that you intend to publish your paper OnlineOpen if you do not wish to. All OnlineOpen articles are treated in

the same way as any other article. They go through the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

20. EARLYVIEW

EarlyView articles are complete full-text articles published online in advance of their publication in a printed issue. Articles are therefore available as soon as they are ready, rather than having to wait for the next scheduled print issue. EarlyView articles are complete and final. They have been fully reviewed, revised and edited for publication, and the authors' final corrections have been incorporated. Because they are in final form, no changes can be made after online publication. The nature of EarlyView articles means that they do not yet have volume, issue or page numbers, so EarlyView articles cannot be cited in the traditional way. They are therefore given a Digital Object Identifier (DOI), which allows the article to be cited and tracked before it is allocated to an issue. After print publication, the DOI remains valid and can continue to be used to cite and access the article. More information about DOIs can be found at: <http://www.doi.org/faq.html>

21. IJU ONLINE

For more information, visit the IJU home page via Wiley Online

Library: <http://wileyonlinelibrary.com/journal/iju>

Visit Wiley's web pages for submission guidelines and digital graphics

standards: <http://authorservices.wiley.com/bauthor> and <http://authorservices.wiley.com/bauthor/illustration.asp>

22. EDITORIAL OFFICE ADDRESS

Editorial Office

International Journal of Urology

c/o Wiley

Koishikawa Sakura Bldg 4F,

1-28-1 Koishikawa, Bunkyo-ku,

Tokyo 112-0002

Japan

Email: IJUEO@wiley.com

Tel: 81 3 3830 1268

Fax: 81 3 5689 7278

Update on June 2018