

Infecção Urinária de Repetição

Autoria:

Carlos Alberto Ricetto Sacomani

José Carlos Truzzi

Júlio Resplande

Marcio de Carvalho

Ricardo Simões

Wanderley M Bernardo

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DA EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (MeSH terms) agrupadas nas seguintes sintaxes: Urinary Tract Infections AND (Recurrences OR Relapse) AND Bacterial Vaccines AND Beverages AND Phytotherapy AND (Vaccinium macrocarpon OR Cranberries) AND Estriol AND Administration, Intravaginal AND Adjuvants, Immunologic AND Pregnancy AND Probiotics. Os artigos foram selecionados após avaliação crítica da força de evidência científica, sendo utilizadas para as recomendações as publicações de maior força. As recomendações foram elaboradas a partir de discussão no grupo. Toda a diretriz foi revisada por grupo especializado independente em diretrizes clínicas baseadas em evidências.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DA EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

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

OBJETIVO:

Apresentar as principais recomendações referentes ao tratamento das infecções urinárias de repetição.

INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) é patologia extremamente frequente, que ocorre em todas as faixas etárias. Na vida adulta, a incidência de ITU se eleva e o predomínio no sexo feminino se mantém, com picos de maior acometimento no início ou relacionado à atividade sexual; durante a gestação ou na menopausa, de forma que cerca de 50% a 80% das mulheres terão ao menos um episódio de ITU na vida e 15%, ao menos uma ao ano.

A ITU recorrente (ITUr) é caracterizada pela presença de dois ou mais episódios de ITU em seis meses ou três ou mais episódios ao ano após a cura da primeira infecção e ocorre em aproximadamente 30% a 50% das mulheres que desenvolvem o quadro de cistite aguda¹(D).

Alteração da flora vaginal, estados de hipoestrogenismo, diabetes mellitus, imunodepressão, incontinência urinária, atividade sexual, uso de diafragmas ou espermicidas e gestação são citados como fatores de risco²(D)³(C)⁷(B). Predisposição genética nos casos de ITU de repetição também é encontrada, sendo que mulheres, cujos parentes de primeiro grau são acometidos pela ITUr, possuem maior chance de desenvolver o problema³(C).

Em geral, mulheres com ITUr não apresentam qualquer alteração anatômica do trato urinário, não se fazendo necessário, de rotina, a realização de exames de imagem contrastados e cistoscopia⁴(B).

O tratamento clássico da ITU de repetição envolve a antibioticoprofilaxia em diferentes esquemas, devendo-se levar em consideração o antibiograma, custo e tolerabilidade⁵(D). Todavia, terapias profiláticas alternativas como Cranberry, probióticos e extrato de *E. coli*, têm sido propostas, em virtude do aumento da resistência bacteriana aos antibióticos⁶(D).

Independentemente do método profilático adotado, o acompanhamento destes episódios deve ser feito por meio de cultura e testes de suscetibilidade (quando possíveis), para o ajuste terapêutico dos episódios sintomáticos iniciais e para guiar a seleção antibiótica de um episódio subsequente.

1. QUAL É O VALOR DA ANTIBIOTICOPROFILAXIA NO TRATAMENTO DAS INFECÇÕES URINÁRIAS DE REPETIÇÃO?

A antibioticoprofilaxia é método efetivo na prevenção das infecções urinárias não complicadas recorrentes. Consistindo na administração de antibióticos em baixas doses, algumas abordagens encontram-se disponíveis para a profilaxia como a **profilaxia contínua** e **profilaxia pós-coito**.

Revisão sistemática incluindo 19 ensaios clínicos envolvendo mais de 1.000 mulheres não-grávidas saudáveis, com dois ou mais episódios de ITU

diagnosticados no período de 12 meses, identificou que pacientes submetidas a profilaxia apresentavam menor número de episódios de recorrência microbiológica em comparação àquelas não tratadas (recorrência de 0 a 0,9 pessoas/ano e 0,8 a 3,6 pessoas/ano respectivamente, com risco relativo de 0,21 (IC95%: 0,13 a 0,33)⁸(A). Nesta análise, onde os agentes microbianos utilizados foram a norfloxacina, ciprofloxacina, nitrofurantoína, sulfametoxazol-trimetoprima, cefalexina, cefaclor e perfloxacin, não foi possível estabelecer qual tipo de antibiótico esteve relacionado aos melhores resultados em termos de recorrência microbiológica e recorrência clínica, bem como por quanto tempo deveriam ser utilizados para profilaxia⁸(A).

Na antibioticoprofilaxia contínua, as opções mais comumente utilizadas, associadas a menores efeitos colaterais e pouco onerosas, incluem a nitrofurantoína na dose de 100 mg/dia, cotrimoxazol (associação sulfametoxazol-trimetoprima) e quinolonas (**Tabela 1**)⁹⁻¹⁷(B).

Tabela 1. Antimicrobianos mais comumente utilizados na profilaxia da ITU de repetição.

Antibióticos	Dose
Ciprofloxacina	125 mg/dia
Norfloxacina	200 - 400 mg/dia
Nitrofurantoína	50 – 100 mg/dia
Cefalexina	250 mg/dia
Sulfametoxazol-trimetoprima	200/40 mg/dia

O sulfametoxazol-trimetoprima, utilizado por mais de 30 anos como terapia de primeira linha para a ITU, é opção para a profilaxia da cistite recorrente. Todavia, em virtude do aumento da resistência antimicrobiana a este agente, aproximando-se de 18 a 22% em algumas áreas dos Estados Unidos e Europa, tem levantado questões sobre o seu papel no tratamento da cistite^{22,23}(B). Estudo analisando a resistência aos antimicrobianos em mulheres com cistite em países da Europa e no Brasil (estudo ARESC) relatou elevadas taxas de resistência entre *E. coli* a vários antimicrobianos comumente utilizados para ITU, incluindo sulfametoxazol-trimetoprima (29%) e fluoroquinolonas (8%), estando este fármaco reservado somente em pacientes reconhecidamente não alérgicos, e com a prevalência local da resistência em urina isolada menor que 15% a 20%²⁴(B).

Existem poucos estudos avaliando o uso da fosfomicina como agente profilático nos casos de ITU de repetição. Em ensaio clínico randomizado duplo-cego, a eficácia e segurança da fosfomicina (dose de 3,0 g a cada 10 dias durante 6 meses) para a profilaxia foi avaliada em 317 mulheres não-grávidas com história de ITUs recorrentes, por um período de 12 meses. Neste estudo, foi possível observar que o número de ITUs por paciente/ano no grupo submetido ao tratamento com fosfomicina foi de 0,14 em comparação a 2,97 no grupo placebo ($p < 0,001$)¹⁸(B). Com relação ao tempo para a primeira recidiva, foi possível observar que, para pacientes submetidas a profilaxia com fosfomicina este foi significativamente maior (38 dias) em detrimento ao grupo placebo (6 dias) ($P < 0,01$)¹⁸(B).

Não existe tempo determinado para manutenção da profilaxia, com alguns autores recomendando sua utilização por período de seis meses, seguido de um período de observação, podendo ser ainda ampliada para períodos mais extensos como dois ou mais anos (naqueles pacientes que continuam a ter infecções sintomáticas mesmo após interrupção da profilaxia antimicrobiana)^{9,16,19,21} (B)²⁰ (C). Estudos ainda sugerem que a profilaxia não parece modificar a história natural da ITU de repetição e que a maioria das mulheres voltam aos seus padrões anteriores de ITU uma vez que a profilaxia é interrompida⁸ (A).

Com relação a profilaxia pós-coito, estudos demonstram redução consistente na frequência de ITU de repetição por meio de dose única de antimicrobiano, podendo este ser método mais eficiente e aceitável do que a profilaxia contínua nas mulheres cujos sintomas aparecem relacionados com a atividade sexual. Os antimicrobianos de escolha devem ser os mesmos da antibioticoprofilaxia contínua e indicados, sobretudo, nas pacientes em que a ocorrência da infecção do trato urinário encontra-se relacionada ao coito. Estudos sugerem redução equivalente nas taxas de infecção a partir da utilização do sulfametoxazol-trimetoprima, nitrofurantoína, cefalexina e fluoroquinolonas, sendo tão efetivo quanto o esquema contínuo, mas em doses menores²⁵⁻²⁷ (B)²⁸ (D). Estudo placebo-controlado avaliando a profilaxia pós-coito em pacientes com ITUr demonstrou diminuição nas taxas de recorrência com uso do sulfametoxazol-trimetoprima na dose de 40/200 mg (0,3 episódios paciente/ano) em comparação com placebo (3,6 episódios paciente/ano)²⁷ (B).

Recomendações

Antes de qualquer regime profilático ser iniciado, a erradicação de episódio de infecção do trato urinário deve ser assegurada por meio de cultura de urina negativa.

A implementação de esquema profilático contínuo para o tratamento de episódios recorrentes de infecção urinária durante período de 6 a 12 meses encontra-se relacionado a redução na taxa de ITU, embora haja frequente recorrência após sua suspensão. A profilaxia pós-coito é tão eficaz quanto o uso contínuo de antimicrobianos na redução da infecção urinária, quando os episódios da infecção estão relacionados com a atividade sexual, podendo ter a vantagem do emprego em doses menores. Contudo, esse método é menos vantajoso quando as relações sexuais são realizadas com frequência diária ou, mesmo, quando o coito é realizado com maior frequência.

A decisão sobre qual tipo de profilaxia a ser utilizada (contínua ou pós-coito) depende da frequência e característica das recorrências bem como da vontade do paciente de se comprometer com um regime específico. A escolha dos antimicrobianos deve ser baseada na história de alergia a medicamentos do paciente e na identificação e teste de susceptibilidade do organismo (antibiograma).

2. O SUCO DE CRANBERRY É EFICAZ NA PREVENÇÃO DA INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO INFERIOR RECORRENTE?

O Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) é uma fruta vermelha, de sabor azedo, cultivada em alguns países da América do Norte. Estudos experimentais demonstraram, *in vitro*, que preparados de cranberry estiveram associados a diminuição significativa da adesão bacteriana tecidual de cepas de *Escherichia coli* e de outros patógenos comuns ao trato urinário inferior^{29,30}(D). A liberação de protoancianidinas na urina após a ingestão do suco de cranberry e, conseqüente, diminuição da aderência bacteriana, por intermédio das fímbrias P, ao urotélio, no entanto, carece de comprovação consistente, sendo que outros mecanismos parecem estar relacionados à ação celular do cranberry³¹(D).

Análises laboratoriais, estudos observacionais, e alguns ensaios randomizados pequenos não controlados sugerem que a ingestão regular de suco de cranberry diminui o risco de ITU^{34,35}(D)³⁶⁻³⁸(B). Em estudo randomizado, envolvendo 137 mulheres com idade superior a 45 anos e episódios recorrentes de ITU (dois ou mais episódios de ITU no último ano), a utilização de cápsulas de cranberry foi tão eficaz quanto a antibioticoprofilaxia com trimetoprima por seis meses, na prevenção de recorrências³⁷(B). Todavia, ensaio clínico duplo-cego, placebo-controlado realizado com o intuito de avaliar os efeitos do uso do suco de cranberry sobre o risco de ITU recorrente entre 319 mulheres, identificou, no período de seguimento de 6 meses, distribuição semelhante dos episódios de ITU entre os grupos estudados³²(B).

Revisão sistemática com meta-análise concluiu que a utilização de produtos à base de cranberry (suco ou cápsula) comparado ao placebo não determina benefício ou seja, não previne recorrência de episódios de ITU, sendo que em apenas alguns subgrupos de pacientes pequena eficácia na redução dos episódios de ITU de repetição, em um período de doze meses, foi observada³³(A). Desta forma, não há evidências suficientes para recomendar o emprego rotineiro do suco ou cápsulas de cranberry na prevenção da ITU de repetição.

Recomendação

Não há evidências suficientes para recomendar o emprego rotineiro de produtos à base de cranberry.

3. O USO DE ESTROGÊNIO TÓPICO EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA REDUZ A FREQUÊNCIA DE INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO INFERIOR RECORRENTE?

Alterações hormonais introduzidas pelo hipoestrogenismo determinam modificação da microbiota vaginal, tomando parte importante na patogênese da infecção urinária em mulheres idosas. Além disso, alterações atroficas urogenitais contribuem para uma maior incidência de infecção do trato

urinário, além da maior prevalência de outras condições, como distúrbios da micção, prolapso uterino e higiene perineal precária, que acompanham as doenças neuromusculares, a incontinência fecal, as demências e, ainda, o uso de sondas. Desta maneira, considerando-se o hipoestrogenismo como fator de risco para ITU recorrente, a administração de estrogênio tópico ou oral foi proposto.

A utilização de estrogênios por via oral não foi acompanhada de redução na frequência de ITU de repetição (RR=1,08 com IC95%: 0,88 a 1,33). Entretanto, os estrogênios quando utilizados por via vaginal estiveram relacionados a redução na frequência desta afecção (RR=0,64, com IC95%: 0,47 a 0,86)³⁹(A).

Ensaio clínico randomizado duplo-cego, placebo-controlado, analisou a utilização de estriol tópico (0,5 mg/dia) por mulheres na menopausa pelo período de oito meses, sendo observado incidência média de infecção do trato urinário em torno 0,5 em detrimento a 5,9 mediante ao não-tratamento ($p < 0,001$). Analisando-se a cultura vaginal, observou-se redução no número de culturas positivas para enterobactérias, em comparação ao período prévio ao tratamento (67% versus 28%, respectivamente)⁴⁰(B).

Recomendação

A utilização de estrogênio tópico encontra-se associada à diminuição na taxa de colonização vaginal pelas enterobactérias. A administração tópica de estrogênio previne a recorrência de infecção do trato urinário em mulheres na menopausa. O uso de estrogênios por via oral não reduz a frequência de ITUr.

4. QUAL É O PAPEL DOS PROBIÓTICOS NA INFECÇÃO URINÁRIA RECORRENTE?

O uso de probióticos, especialmente lactobacilos, tem sido aventado para a profilaxia de infecções do trato urinário, considerando que essas bactérias predominam na microbiota urogenital da mulher adulta sadia. Assim, o emprego de substâncias contendo lactobacilos administrados por via oral e vaginal poderia restaurar a flora local, diminuindo a adesão bacteriana e, portanto, prevenindo a ocorrência de infecções urinárias recorrentes⁴¹(D).

Embora alguns estudos mostrem efeito benéfico do uso dos probióticos contendo lactobacillus na infecção urinária, a documentação a respeito da estabilidade de tais produtos, bem como sua real eficácia, é limitada e inconclusiva^{42,43}(A).

Recomendação

O conhecimento insuficiente da ação dos probióticos na infecção urinária impede sua recomendação para a terapia e profilaxia desta afecção.

5. A IMUNOTERAPIA ORAL (LISADO BACTERIANO DE *ESCHERICHIA COLI*) É ÚTIL NA PROFILAXIA DA INFECÇÃO URINÁRIA RECORRENTE?

Diferentes sorotipos de *Escherichia coli* são os patógenos mais comuns em infecções do trato urinário, contabilizando 80 a 90% das infecções adquiridas em comunidade. Outros organismos que causam ITUs incluem espécies de *Proteus mirabilis*, *Morganella sp*, *Providencia sp*, *Enterobacter sp*, *Klebsiella sp* e *Pseudomonas sp*, bem como o estafilococo e o enterococo, apesar de que a maioria dessas bactérias são mais comumente encontradas em ITUs complicadas e em infecções hospitalares. A imunestimulação com extratos de bactérias pode ser usada para fornecer proteção de longa duração contra ITUs⁴⁴(A).

Estudos *in vitro* mostram que o lisado bacteriano de *E. coli* promove a indução de interleucinas, fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e gama interferon dos monócitos do sangue periférico⁴⁵(D). No urotélio, a administração do extrato de *E. coli* mostrou diminuição do edema, de infiltrado de leucócitos e índices de hemorragia.

Estudo de meta-análise analisando cinco estudos duplo-cegos, placebo-controlados, demonstrou proteção do lisado bacteriano em pacientes com infecção urinária recorrente⁴⁶(A). Estudo multicêntrico, duplo-cego, placebo controlado incluindo 454 mulheres, identificou que pacientes submetidas ao extrato de *E. coli* apresentaram redução significativa de recorrências⁴⁷(B).

Resultados semelhantes foram obtidos em revisão sistemática com meta-análise que incluiu cinco ensaios clínicos controlados por placebo. Neste estudo pode-se verificar que a incidência de ITU foi significativamente menor nos pacientes tratados com lisado bacteriano⁴⁸(A).

Recomendação

As evidências sugerem que a imunoterapia oral é estratégia promissora na profilaxia de infecções do trato urinário. Estudos são necessários a fim de aprimorar o conhecimento a respeito dos mecanismos celulares e inflamatórios desencadeados no organismo humano, o que permitirá a otimização das estratégias de imunização contra as infecções urinárias.

Na ITU recorrente em mulheres jovens e na pós-menopausa a imunoterapia oral mostrou-se efetiva na redução dos episódios de ITU, respaldando a utilização desta alternativa terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. Drekonja DM, Johnson JR. Urinary tract infections. *Prim Care Clin Office Prat* 2008;35:345-67.
2. Wagenlehner FME, Weidner W, Naber KG. An update on uncomplicated urinary tract infections in women. *Curr Opin Urol* 2009;19:368–74.
3. 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.
4. Fowler JE, Pulaski ET. Excretory urography, cystography, and cystoscopy in the evaluation of women with urinary-tract infection: a prospective study. *N Engl J Med* 1981;304:462–5.
5. Rahn DD. Urinary tract infections: contemporary management. *Urol Nurs* 2008;28:333-40.
6. Head KA. Natural approaches to prevention and treatment of infections of the lower urinary tract. *Altern Med Rev* 2008;13:227-34.
7. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996;335:468-74.
8. Albert X, Huertas I, Pereiró II, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD001209.
9. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. Efficacy and safety profile of long-term nitrofurantoin in urinary infections: 18 years' experience. *J Antimicrob Chemother*. 1998;42:363-71.
10. Stamm WE, Counts GW, Wagner KF, Martin D, Gregory D, McKevitt M, et al. Antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1980;92:770-5.
11. Schulman C, Chantrie M, Mattelaer J, de Wilde T, Frens PH, Cabri C, et al. Pipemidic acid in the prevention of recurring cystitis in women. *Ann Urol (Paris)* 1987;21:438-42.
12. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM, Smith GW, al-Wali W. Comparative trial of norfloxacin and macrocrystalline nitrofurantoin (Macrochantin) in the prophylaxis of recurrent urinary tract infection in women. *Q J Med* 1991;81:811-20.
13. Brumfitt W, Smith GW, Hamilton-Miller JM, Gargan RA. A clinical comparison between Macrochantin and trimethoprim for prophylaxis in women with recurrent urinary infections. *J Antimicrob Chemother*. 1985;16:111-20.
14. Brumfitt W, Cooper J, Hamilton-Miller JM. Prevention of recurrent urinary infections in women: a comparative trial between nitrofurantoin and methenamine hippurate. *J Urol* 1981;126:71-4.
15. Bailey RR, Roberts AP, Gower PE, De Wardener HE. Prevention of urinary-tract infection with low-dose nitrofurantoin. *Lancet* 1971;2:1112-4.
16. Nicolle LE, Harding GK, Thomson M, Kennedy J, Urias B, Ronald AR. Efficacy of five years of continuous, low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for urinary tract infection. *J Infect Dis*. 1988;157:1239-42.

17. Rugendorff E, Haralambie E. Low-dose norfloxacin versus placebo for long-term prophylaxis of recurrent uncomplicated urinary tract infection. *Chemioterapia*. 1987;6(2 Suppl):533-5.
18. Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomicin trometamol. Double blind, randomized, parallel group, placebo controlled study. *Arzneimittelforschung*. 2005;55:420-7.
19. Stamm WE, McKeivitt M, Roberts PL, White NJ. Natural history of recurrent urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis* 1991;13:77-84.
20. Kraft JK, Stamey TA. The natural history of symptomatic recurrent bacteriuria in women. *Medicine (Baltimore)* 1977;56:55-60.
21. Harding GK, Ronald AR, Nicolle LE, Thomson MJ, Gray GJ. Long-term antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection in women. *Rev Infect Dis* 1982;4:438-43.
22. Gupta K, Sahm DF, Mayfield D, Stamm WE. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. *Clin Infect Dis* 2001;33:89-94.
23. Sahm DF, Thornsberry C, Mayfield DC, Jones ME, Karlowsky JA. Multidrug-resistant urinary tract isolates of *Escherichia coli*: prevalence and patient demographics in the United States in 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1402-6.
24. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, Marchese A. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:407-13.
25. Pfau A, Sacks TG. Effective prophylaxis of recurrent urinary tract infections in premenopausal women by postcoital administration of cephalexin. *J Urol* 1989;142:1276-8.
26. Pfau A, Sacks TG. Effective postcoital quinolone prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women. *J Urol* 1994;152:136-8.
27. Stapleton A, Latham RH, Johnson C, Stamm WE. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA* 1990;264:703-6.
28. Chew LD, Fihn SD. Recurrent cystitis in nonpregnant women. *West J Med* 1999;170:274-7.
29. Sobota AE. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Urol* 1984;131:1013-6.
30. Zafriri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33:92-8.
31. Guay DR. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs*. 2009;69:775-807.
32. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, DeBusscher J, et al. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2011;52:23-30.
33. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD001321.
34. Schmidt DR, Sobota AE. An examination of the anti-adherence activity of cranberry juice on urinary and nonurinary bacterial isolates. *Microbios*. 1988;55:173-81.

35. Ofek I, Goldhar J, Zafriri D, Lis H, Adar R, Sharon N. Anti-Escherichia coli adhesin activity of cranberry and blueberry juices. *N Engl J Med* 1991;324:1599.
36. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol* 2002;9:1558-62.
37. McMurdo ME, Argo I, Phillips G, Daly F, Davey P. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:389-95.
38. Ferrara P, Romaniello L, Vitelli O, Gatto A, Serva M, Cataldi L. Cranberry juice for the prevention of recurrent urinary tract infections: a randomized controlled trial in children. *Scand J Urol Nephrol.* 2009;43:369-72.
39. 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.
40. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753-6.
41. Falagas ME, Betsi GI, Tokas T, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Drugs* 2006;66:1253-61.
42. Barrons R, Tassone D. Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clin Ther.* 2008;30:453-68.
43. Abad CL, Safdar N. The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections--a systematic review. *J Chemother.* 2009;21:243-52.
44. 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.
45. Lee SJ, Kim SW, Cho YH, Yoon MS. Anti-inflammatory effect of an Escherichia coli extract in a mouse model of lipopolysaccharide-induced cystitis. *World J Urol* 2006;24:33-8.
46. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a meta-analysis of Five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:451-6.
47. Bauer HW, Alloussi S, Egger G, Blümlein HM, Cozma G, Schulman CC, 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.
48. 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.