

Urinary tract infections in pregnancy

Infeções urinárias na gravidez

Inês Gomes*, José Metello**, Bruno Freitas***, José Diogo****
Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

Abstract

Overview and Aims: Urinary tract infections (UTI) are frequent in pregnancy and are associated with increased preterm delivery and low birth weight. Asymptomatic bacteriuria (ABU) is the most common clinical entity and in the absence of treatment it can progress to pyelonephritis in 25% to 30% of the cases. The culture of a urine specimen is the gold standard for the diagnosis of UTI, being *Escherichia coli* the most common agent. The aim of this study is 1) to identify which are the main microbial agents of the urine cultures in a pregnant population, 2) to observe the agents' antibiotic resistance and sensitivity, 3) to investigate which are the best antimicrobials for the treatment of an UTI in pregnant women, and 4) to compare with a similar study conducted at the same hospital between 2005 and 2006 in order to analyze the evolution of the antimicrobial resistances pattern.

Study design: Retrospective observational study.

Population: 305 cases with positive urine cultures obtained in the obstetrics outpatient clinic of a tertiary care hospital, between January 2014 and December 2015.

Results: *E. coli* was isolated in 48,9% of cases. *Streptococcus agalactiae* was identified in 18,4%, *Klebsiella pneumoniae* in 10,1% and *Proteus mirabilis* in 8,5%. The global antimicrobial resistance profile was: ampicillin 50%, nitrofurantoin 24%, cotrimoxazole 17%, cefalotin 11%, amoxicillin+clavulanate and gentamycin both 6%, cefuroxime 3%, ceftazidime ceftriaxone and piperacilin-tazobactam 0%.

Conclusions: In our population, the most frequent agent was *E. coli*. Cefuroxime is a good choice as a first-line agent for empiric treatment. Ampicillin and cotrimoxazole presented both high global and *E. coli* specific resistance rates. Comparatively to 2005 and 2006, the resistances have increased for nitrofurantoin and decreased for amoxicillin+clavulanate.

Keywords: Urinary tract infections; Pregnancy; Microbial sensitivity tests; Drug resistance; Microbial.

INTRODUÇÃO

As infeções do trato urinário (ITU) são um problema frequente na gravidez^{1,2} com frequência e gravidade reconhecidas há mais de um século³. Associam-se a aumento de parto pré- termo²⁻⁵ e a baixo peso no recém-nascido^{6,7}, sendo responsáveis por até 10% das admissões hospitalares na gravidez^{6,8}.

Estas infeções classificam-se em sintomáticas ou assintomáticas⁸. A bacteriúria assintomática (BUA) na mulher define-se como a presença de bacteriúria si-

gnificativa ($>10^5$ organismos/mL) na ausência de qualquer sintomatologia^{2,9}. As ITU sintomáticas incluem as do aparelho urinário inferior (cistite aguda) e superior (pielonefrite aguda).

A entidade clínica mais comum é a BUA, com incidência de 2% a 10%^{2,9,10,11}, seguida pela cistite aguda (1-1,5%)⁹ e pielonefrite aguda (0,5-2%)⁹. Estima-se que quando a BUA não é tratada, até 40% das grávidas irão desenvolver sintomas² e cerca de 25-30% podem progredir para pielonefrite^{2,7,10}. O tratamento é eficaz na redução do risco de pielonefrite na gravidez, apesar da magnitude deste efeito ser incerta¹².

A urocultura (UC) com teste de suscetibilidade aos antimicrobianos (TSA) constitui o teste de referência para o diagnóstico da BUA na grávida^{2,13-15}. O seu rastreio e tratamento tornaram-se um dos pilares dos cuidados obstétricos^{2,10,15}. A Direção-Geral da Saúde

*Interna de Formação Específica em Ginecologia e Obstetrícia, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital Garcia de Orta – Almada

**Assistente Hospitalar de Ginecologia/Obstetrícia, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital Garcia de Orta – Almada

***Interno de Formação Específica em Patologia Clínica, Hospital Garcia de Orta – Almada

****Chefe de Serviço de Patologia Clínica, Hospital Garcia de Orta – Almada

recomenda o rastreio da BUA a todas as grávidas, no primeiro trimestre da gravidez¹³.

O agente etiológico mais comum é a *Escherichia coli* (80-90%), tanto na infeção sintomática como assintomática^{1-3,6}, seguida por ordem de frequência: *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus* spp, *Staphylococcus saprophyticus* e *Streptococcus agalactiae*^{2,6}.

Os objetivos deste estudo são: identificar os principais agentes infecciosos isolados de uroculturas nas grávidas em regime de ambulatório; observar o perfil de resistências destes microrganismos aos antimicrobianos; comparar com um estudo semelhante realizado no mesmo hospital entre 2005 e 2006¹⁶; estabelecer recomendações relativas aos antimicrobianos de primeira linha no caso de ITU.

MÉTODOS

Realizámos um estudo retrospectivo de todas as UC positivas de grávidas com risco obstétrico elevado no âmbito de patologia fetal e/ou materna, vigiadas na consulta de medicina materno-fetal e embrio-fetal em 2014 e 2015.

As colheitas foram inicialmente submetidas a uma análise sumária da urina e seguidamente semeadas em meio de gelose sangue e em meio de MacConkey. Foram consideradas conspurcadas quando apresentaram dois ou mais agentes bacterianos ou quando no exame direto se observava células do epitélio vaginal. Para identificar os microrganismos utilizaram-se: o método de ionização e desorção a laser assistida por matriz (MALDI TOF®) e, por vezes, o método automatizado de identificação bioquímica Phoenix (BD)®. Para o teste de suscetibilidade aos antimicrobianos efetuou-se o método de difusão em disco de Kirby-Bauer de acordo com as normas EUCAST.

Foi caracterizado o perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos dos diferentes microrganismos. Para *Enterobacteriaceae* foram testados ampicilina, cefalotina, cefuroxima, ceftriaxona, ceftazidima, amoxicilina+clavulanato, piperacilina+tazobactam, aztreonamo, meropenemo, ertapenemo, gentamicina, amicacina, cotrimoxazol, ciprofloxacina e nitrofurantoína. Para *Pseudomonas aeruginosa* e outros bacilos Gram negativo não fermentadores foram testados ceftazidima, piperacilina+tazobactam, aztreonamo, imipenemo, meropenemo, gentamicina, amicacina e ciprofloxacina. Para *Enterococcus faecalis* foram testados ampicilina, nitrofurantoína, estreptomina, gentamicina de

alta concentração, vancomicina e ciprofloxacina e para *Staphylococcus* spp penicilina, oxacilina, vancomicina, eritromicina, clindamicina, ciprofloxacina, nitrofurantoína, cotrimoxazol, gentamicina e novobiocina.

Foram listados todos os microrganismos presentes nas UC com o respetivo fenótipo antibiótico, e ainda a resistência por microrganismo a um antimicrobiano específico e a resistência global. A resistência global consiste na soma da resistência a todos os antimicrobianos. Adicionalmente, analisámos o perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos das grávidas que apresentaram mais de uma UC positiva.

RESULTADOS

Foram analisadas 305 UC positivas para um agente infeccioso.

Agentes

Os agentes estão listados no Quadro I. O agente mais frequente foi *E. coli* que esteve presente em 48,9%, seguida de *Streptococcus* β hemolítico do Grupo B em 18,4%, *K. pneumoniae* (10,1%), *Mirabilis* (8,5%) e *En-*

QUADRO I. AGENTES PRESENTES NA UROCULTURA DE ROTINA DA GRÁVIDA DA CONSULTA EXTERNA

Agentes infecciosos	Uroculturas n = 305
<i>Escherichia coli</i>	149 (48,9%)
<i>Streptococcus</i> β hemolítico Grupo B	56 (18,4%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	31 (10,1%)
<i>Proteus mirabilis</i>	26 (8,5%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	14 (4,6%)
Outros	28 (8,9%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (1,6%)
<i>Citrobacter koserii</i>	5 (1,6%)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	5 (1,6%)
<i>Morganella morganii</i>	4 (1,3%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (0,7%)
<i>Staphylococcus aureus</i> sensível à meticilina (MSSA)	1 (0,3%)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (0,3%)
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1 (0,3%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (0,3%)
<i>Citrobacter braakii</i>	1 (0,3%)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (0,3%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (0,3%)

QUADRO II. RESISTÊNCIA GLOBAL AOS ANTIMICROBIANOS

Resistências	%
Ampicilina (n = 234)	116 (50%)
Amoxicilina+clavulanato (n = 220)	14 (6%)
Cefalotina (n = 220)	24 (11%)
Cefuroxima (n = 220)	6 (3%)
Ceftriaxona (n = 220)	0 (0%)
Ceftazidima (n = 227)	1 (0%)
Gentamicina (n = 247)	14 (6%)
Nitrofurantoína (n = 241)	58 (24%)
Piperacilina-tazobactam (n = 227)	1 (0%)
Cotrimoxazol (n = 227)	38 (17%)

terococcus faecalis (4,6%). Os restantes microrganismos foram responsáveis por 8,9% das UC positivas.

Resistência global

A taxa de resistência global aos antimicrobianos encontra-se expressa no Quadro II. A ampicilina apresentou a maior taxa de resistência (50%). Observou-se

ainda uma elevada taxa de resistência para a nitrofurantoína (24%) e uma moderada taxa de resistência para o cotrimoxazol (17%) e cefalotina (11%). Os antimicrobianos que apresentaram uma baixa taxa de resistências foram: amoxicilina+clavulanato e gentamicina (6%), cefuroxima (3%), piperacilina+tazobactam, ceftriaxona e ceftazidima (0%).

Resistência específica por microrganismo

As resistências específicas aos antimicrobianos por microrganismo estão listadas no Quadro III e representadas na Figura 1. Relativamente aos antimicrobianos verificou-se que os únicos que apresentaram taxas de resistência superiores a 20% para *E. coli* foram a ampicilina (43%) e o cotrimoxazol (23%), e maiores que 20% para *K. pneumoniae* a ampicilina (100%) e a nitrofurantoína (55%). A ampicilina (27%) e a nitrofurantoína (100%) foram os antimicrobianos com taxas superiores a 20% para *P. mirabilis*.

A amoxicilina+clavulanato, cefalotina, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, gentamicina, piperacilina+tazobactam e ciprofloxacina demonstraram uma baixa taxa de resistência para os três microrganismos mais

QUADRO III. RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA ESPECÍFICA AOS QUATRO MICRORGANISMOS MAIS FREQUENTES (EXCLUINDO GBS – NÃO FOI REALIZADO TSA PARA ESTE MICRORGANISMO)

Resistências por microrganismo e por antimicrobiano	<i>E. coli</i> (48,9%)	<i>K. pneumoniae</i> (10,1%)	<i>P. mirabilis</i> (8,5%)	<i>E. faecalis</i> (4,6%)	Outros (8,9%)
Ampicilina	43%	100%	27%	0%	100%
Amoxicilina+clavulanato	3%	3%	0%	–	57%
Cefalotina	9%	7%	4%	–	57%
Ceftazidima	0%	0%	0%	–	5%
Ceftriaxona	0%	0%	0%	–	0%
Cefuroxima	1%	0%	0%	–	29%
Gentamicina	7%	3%	8%	7%	0%
Piperacilina+tazobactam	1%	0%	0%	–	0%
Cotrimoxazol	23%	0%	15%	–	0%
Nitrofurantoína	4%	55%	100%	0%	43%
Estreptomicina	–	–	–	0%	7%
Vancomicina	–	–	–	0%	0%
Ciprofloxacina	5%	0%	4%	7%	0%
Eritromicina	–	–	–	–	14%
Amicacina	0%	0%	–	–	0%
Imipenem	–	–	–	–	–
Aztreonamo	–	–	–	–	–
Meropenemo	–	–	–	–	0%
Oxacilina	–	–	–	–	–
Penicilina	–	–	–	–	71%

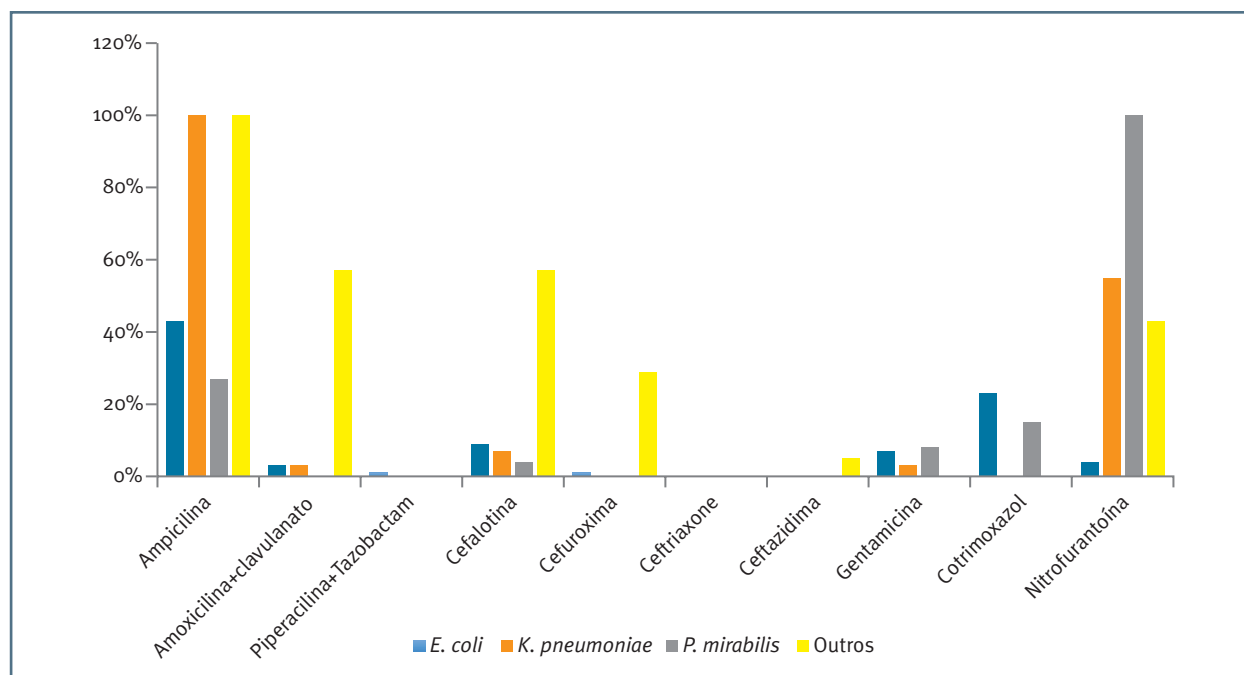


FIGURA 1. Resistência específica aos antimicrobianos por microrganismo

frequentes (<9%). A ceftazidima, ceftriaxone, gentamicina, piperacilina+tazobactam e ciprofloxacina apresentaram uma baixa taxa de resistência global.

Padrão bacteriano ao longo da gravidez

Observou-se que 40 (13%) grávidas tiveram mais do que uma UC positiva no decorrer da gestação (Quadro IV). Destas, 26 (65%) tiveram duas UC positivas, 10 (25%) apresentaram três positivas, 2 (5%) tiveram quatro UC positivas e noutras 2 (5%) cinco UC foram positivas. Nas grávidas que tiveram mais de uma UC positiva constatou-se que o agente identificado foi igual em todas as repetições.

Nas grávidas com duas UC positivas verificámos que 85% das UC de cada grávida apresentaram o mesmo fenótipo antibiótico. Quanto maior o número de UC positivas, maior é a probabilidade do fenótipo antibiótico ser diferente. Neste caso, nas grávidas que tiveram 5 UC positivas ao longo da gravidez, apenas em metade o fenótipo identificado foi igual.

DISCUSSÃO

Existem poucos estudos sobre agentes microbianos e

testes de suscetibilidade aos antimicrobianos de grávidas com UC positivas em regime de ambulatório em Portugal. Neste estudo foram analisadas 305 UC positivas.

Agentes

Os microrganismos isolados mais frequentes foram: *E. coli* (48,9%), *Streptococcus* β hemolítico Grupo B (18,4%), *K. pneumoniae* (10,1%) e *P. mirabilis* (8,5%). A presença de *Streptococcus* β hemolítico Grupo B na urina deve ser tratada, pois sem tratamento associa-se a um maior risco de pielonefrite, corioamniotite⁷ e sepsis neonatal precoce⁶.

Comparativamente aos resultados verificados em 2005 e 2006¹⁶, a distribuição percentual dos microrganismos é semelhante.

Comparando com o estudo nacional realizado por Baleiras¹⁷ em 1998, a *E. coli* é igualmente o microrganismo mais frequente, apesar de apresentar uma frequência menor no nosso estudo (48,9% vs 71,4%), seguida igualmente pelo *Streptococcus* β hemolítico Grupo B (18,4% vs 10%). O terceiro lugar foi ocupado por *K. pneumoniae*, seguida pelo *P. mirabilis*, ordem inversa a outros estudos nacionais¹⁸. Internacionalmente, o panorama é semelhante aos estudos nacionais^{1,6,19}.

QUADRO IV. PADRÃO BACTERIANO AO LONGO DA GRAVIDEZ – NÚMERO DE UC POSITIVAS QUE CADA GRÁVIDA APRESENTOU AO LONGO DA GRAVIDEZ, QUANTAS DESTAS APRESENTARAM O MESMO MICRORGANISMO E DESTAS EM QUANTAS O TSA FOI IGUAL

Nº culturas positivas N = 40 (13%)	O mesmo agente em todas as UC	Quando mesmo agente sempre o mesmo TSA
2x (n=26)	26 (100%)	22 (85%)
3x (n=10)	10 (100%)	8 (80%)
4x (n=2)	2 (100%)	1 (50%)
5x (n=2)	2 (100%)	1 (50%)

RESISTÊNCIAS

Resistência global

Em relação ao padrão de resistências global observou-se resistência máxima à ampicilina (50%) e resistências superiores a 20% no caso da nitrofurantoína (24%).

Comparativamente ao estudo de 2005 e 2006¹⁶ verificamos taxas de resistência semelhantes ao nosso estudo para ampicilina (50% *vs* 53,8%), cotrimoxazol (17% *vs* 15,3%) e cefuroxima (3% *vs* 3%) e menores para amoxicilina+clavulanato (6% *vs* 18,0%) e cefalotina (11% *vs* 31,1%). Observaram-se taxas crescentes apenas para a nitrofurantoína (24% *vs* 17,8%), por aumento de resistências para *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*, e não para *E. coli*.

Resistência específica por microrganismo

Relativamente ao padrão de resistência específica por microrganismo verificou-se que a ampicilina e o cotrimoxazol apresentaram taxas de resistência superiores a 20% para *E. coli*, a ampicilina e a nitrofurantoína apresentaram taxas superiores a 20% para *K. pneumoniae* e para *P. mirabilis*.

A amoxicilina+clavulanato, cefalotina, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, gentamicina, piperacilina+tazobactam e ciprofloxacina demonstraram uma baixa taxa de resistência para os três microrganismos mais frequentes (<9%).

Antimicrobianos de primeira linha

No tratamento das ITU é importante distinguir as várias entidades: BUA, cistite aguda e pielonefrite. Associado a estas entidades deve-se distinguir entre persistência, recidiva ou reinfeção. Para cada um destes cenários a terapêutica difere, podendo ser empírica ou ajustada ao TSA. A abordagem tem diferente duração

consoante o esquema terapêutico, deve ser ajustada ao nível de suspeição de ITU alta e ter em conta o padrão de resistência local.

Na grávida é de grande utilidade obter o TSA na suspeita de uma ITU, para orientar a atuação terapêutica em caso de falha da terapêutica inicial.

Para ITU baixa não complicada a escolha deverá iniciar-se pelo antibiótico de menor espectro. A ampicilina e o cotrimoxazol parecem ser más escolhas no tratamento empírico de uma ITU, pois apresentam uma alta taxa de resistência (> 20%) para *E. coli*, o agente mais frequente das ITU no nosso estudo. A nitrofurantoína não é o antibiótico ideal quando as UC são positivas para *P. mirabilis*, devido à sua resistência intrínseca². Nos casos de suspeita de ITU alta a nitrofurantoína ou a fosfomicina não devem ser usadas, pois não atingem concentrações bacteriostáticas/bactericidas no rim^{2,6}. É importante lembrar que cerca de 25-50% das grávidas com BUA ou sintomas de ITU baixa têm envolvimento renal e pielonefrite silenciosa¹⁷.

Com os resultados do nosso estudo e integrando as recomendações internacionais a cefuroxima parece ser uma boa escolha inicial para terapêutica empírica. Nas grávidas alérgicas à penicilina, a nitrofurantoína parece ser uma boa escolha para ITU baixa não complicada caso não se disponha de TSA. As cefalosporinas devem ser evitadas nas grávidas alérgicas à penicilina por apresentarem um anel betalactâmico que pode originar uma reação alérgica.

Internacionalmente, não existe um consenso claro na literatura quanto à escolha de antimicrobiano e duração de tratamento². À semelhança do nosso estudo, a ampicilina está longe dos ideais e por esta razão não deve ser usada no tratamento empírico da ITU¹. Nos países nórdicos os beta-lactâmicos e a nitrofurantoína são os agentes de primeira linha, nos EUA o uso de amoxicilina é comum, no Canadá o trimetopim e a

nitrofurantoína são os preferidos e no Reino Unido defendem o uso de penicilinas e cefalosporinas⁷. Os protocolos do *Hospital Clínic de Barcelona* sugerem a fosfomicina ou cefuroxima para ITU baixas não complicadas⁶.

A fosfomicina não foi introduzida no estudo por não ser testada no nosso hospital, no entanto é muito importante que seja incluída no TSA para saber que fármaco utilizar em caso de falha da terapêutica inicial. A fosfomicina é o fármaco recomendado por inúmeras entidades clínicas para a ITU baixa não complicada, nomeadamente pela Direção-Geral da Saúde^{6,13} por apresentar altas taxas de sensibilidade nas ITU.

De lembrar que a nitrofurantoína se associa a anemia hemolítica materna ou neonatal em grávidas com défice de G-6PD^{6,7} no terceiro trimestre. Deve ainda ser evitada no primeiro trimestre e em casos de insuficiência renal¹⁷, apesar de alguns estudos demonstrarem a sua segurança em todos os trimestres²⁰. O cotrimoxazol, devido ao componente trimetoprim, não deve ser administrado durante o primeiro trimestre por potenciais riscos teratogénicos, nem após as 30 semanas, devido ao componente sulfametoxazol pelo risco de aparecimento de *kernicterus* e hemólise fetal^{2,7,17}. Este efeito do sulfametoxazol não foi comprovado por um estudo mais recente²¹. Alguns investigadores relataram que os riscos de anomalias congénitas múltiplas e defeitos cardiovasculares relacionados com o componente trimetoprim foram reduzidos quando a grávida tomou suplementos de ácido fólico no início da gravidez^{22,23}. As quinolonas têm sido evitadas durante a gravidez e durante a lactação devido aos efeitos tóxicos na cartilagem observados em estudos animais experimentais. Contudo, em estudos de grávidas expostas à ciprofloxacina não foram observadas malformações, nem alterações músculo-esqueléticas²⁴.

Padrão bacteriano ao longo da gravidez

As infeções recorrentes ocorrem em aproximadamente 4% a 5% das gravidezes e necessitam de terapêutica profilática¹.

Foram observadas 40 grávidas com mais de uma UC positiva. Nestes casos verificou-se que foi sempre o mesmo agente bacteriano identificado. Em relação ao fenótipo antimicrobiano, observou-se que a probabilidade do TSA ser igual diminui com o aumento das repetições. A utilização prévia de antibioterapia poderá ter selecionado microrganismos resistentes ao antibiótico utilizado, ou a grávida pode ter sido infetada com uma estirpe diferente da mesma espécie ou por

outra espécie.

Em estudos nacionais a taxa de recidiva global foi de 21,4%¹⁷. No nosso estudo 13% das grávidas apresentaram mais do que uma UC positiva para o mesmo agente.

Limitações

Não foram tidos em conta os fatores de risco associados a ITU na grávida. É importante salientar que as UC obtidas no nosso estudo tiveram origem numa população de grávidas com patologia polivalente e em seguimento em consulta hospitalar, o que pode implicar um maior número de fatores de risco e consequente maior probabilidade de ITU. Antecedentes de ITU, baixo nível socioeconómico, múltiparas, idade avançada, raça negra, fumadoras ou comorbilidades específicas [hemoglobinopatias, anemia, diabetes mellitus], anomalias congénitas do aparelho urinário, ou cálculos renais constituem fatores de risco para BUA na gravidez^{2,8}. Algumas intercorrências no processamento do material ou no seu armazenamento em condições e tempo inadequados, bem como colheita inadequada da urina poderão resultar em falsos negativos que não foram contabilizados (é aceitável até 5,0% de falsos negativos)¹. Alguns resultados foram comparados com estudos antigos, por escassez de estudos nacionais que comparem os agentes infecciosos mais predominantes e suas resistências. Excluímos as UC colhidas em âmbito de internamento por desconhecermos o contexto em que foram colhidas e não nos ser possível diferenciar entre UC em mulheres internadas há mais ou menos de 48 horas (nosocomiais *vs* ambulatório). A não inclusão da fosfomicina nos resultados trata-se de uma limitação relevante deste trabalho, assim como o facto de não realizarmos TSA para *Streptococcus* β hemolítico Grupo B. O TSA do *Streptococcus* β hemolítico Grupo B, apesar de não alterar a conduta quanto à profilaxia intraparto da infeção do recém-nascido, é importante para avaliar resistências quando é agente de ITU. Não dispomos de informação que nos permita inferir o tipo de ITU, bem como avaliar as suas recorrências ou reinfeções. Outra limitação importante é o facto de nos termos baseado apenas na resposta laboratorial pela impossibilidade de sabermos a resposta clínica.

É importante realizar mais estudos que demonstrem a prevalência dos agentes etiológicos de ITU e as suas respetivas taxas de resistência, para que possa ser oferecido tratamento empírico dirigido mais eficaz segundo a suscetibilidade local.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Delzell JE Jr, Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician* 2000 Feb 1;61(3):713-21. Review. Erratum in: *Am Fam Physician* 2000 Jun 15; 61(12):3567.
2. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest*. 2008 Oct;38 Suppl 2:50-57.
3. Duarte G, Marcolin AC, Gonçalves CV, Quintana SM, Berezowski AT, Nogueira AA, Cunha SP. Infecção Urinária na Gravidez. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria* 2008; 30(2), 93-100
4. McKenzie H, Donnet ML, Howie PW, Patel NB, Benvie DT. Risk of preterm delivery in pregnant women with group B streptococcal urinary infections or urinary antibodies to group B streptococcal and *E. coli* antigens. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994 Feb;101(2):107-113
5. Vazquez JC, Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD002256
6. Protocolo: Infecção Vias Urinárias y Gestión [Internet]. Hospital Clínic de Barcelona. 2012. Available from: http://medicinafetalbarcelona.org/clinica/images/protocolos/patologia_materna_obstetrica/infecciones%20urinarias%20y%20gestaci%F3n.pdf.
7. Guinto VT1, De Guia B, Festin MR, Dowswell T. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8;(9):CD007855
8. Figueiredo A, Gomes G, Campos A. Infecções urinárias e gravidez - diagnóstico, terapêutica e prevenção. *Acta Obstet Ginecol Port* 2012;6(3):124-133.
9. Schieve, L.A., A. Handler, R. Hershow, V. Persky, and F. Davis. 1994. Urinary Tract Infection During Pregnancy: Its Association With Maternal Morbidity and Perinatal Outcome. *American Journal of Public Health* 84(3):405-401
10. National Institute for Health and Clinical Excellence. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care routine care for the healthy pregnant woman. 2nd edition London: Andrew Welsh; 2008
11. EAU Guidelines on Urological Infections. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Çek M, Köves B et al. (<http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>). European Association of Urology, 2015.
12. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Aug 07;(8):CD000490.
13. Direção-Geral da Saúde. Terapêutica de infecções do aparelho urinário (comunidade). Norma nº 026/2011, de 30/08/2011. Lisboa: DGS; 2013 [cited 2016 Jun]. Available from: <http://www.dgs.pt>
14. Direção-Geral da Saúde. Exames laboratoriais na Gravidez de Baixo Risco. Norma nº 037/2011, de 30/09/2011. Lisboa: DGS; 2013 [cited 2016 Jun]. Available from: <http://www.dgs.pt>
15. Millar LK, Cox SM. Urinary tract infections complicating pregnancy. *Infect Dis Clin North Am*. 1997 Mar;11(1):13-26
16. Metello J, Ferreira J, Alves J, Diogo J, Leite C, Avillez T. Infecções urinárias na gravidez. *Acta Obstet Ginecol Port* 2010; 4(4), 163-168
17. Baleiras C, Campos A, Lourenço I, Revez AI. Infecções urinárias e gravidez. *Acta Med Port*. 1998;11(10):839-846.
18. Passos F, Clode N, Mendes-da-Graça L. Pielonefrite na gravidez. *Acta Obstet Ginecol Port* 2008; 2(4) 173-77, 2008.
19. Sampaio MM, Cunha AC, Magarinho R. Infecção do trato urinário na gravidez. *Acta Obstet Ginecol Port* 2008; 2(2)84-88.
20. Ben David S, Einarson T, Ben David Y, Nulman I, Pastuszak A, Koren G. The safety of nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy: meta-analysis. *Fundamentals & clinical pharmacology* 1995; 9(5) 503-507.
21. Klarskov P, Andersen J. T., Jimenez-Solem E., Torp-Pedersen C., Poulsen H. E. Short-acting sulfonamides near term and neonatal jaundice. *Obstet Gynecol* 2013 Jul;122(1):105-110
22. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reprod Toxicol* 2001; 15: 637-646.
23. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *The New England journal of medicine*. 2000;343(22): 1608-1614.
24. Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnenfeld AE, Schick B, Bonati M, Moretti M, Lalkin A, Pastuszak A, Koren G. 1998. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob. Agents Chemother*. 42:1336-1339.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Inês Gomes
Hospital Garcia de Orta
Almada, Portugal
E-Mail: inesmgomes@gmail.com

RECEBIDO EM: 11/10/2016

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 07/10/2017