



## Artículo original

# Etiologia e sensibilidade bacteriana em infecções do tracto urinário

Francisco José Barbas Rodrigues<sup>a,\*</sup> e Ana Paula Dias Barroso<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Instituto Politécnico de Castelo Branco, Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias, Castelo Branco, Portugal

<sup>b</sup>Unidade Local de Saúde da Guarda, Portugal

## INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido em 3 de Março de 2010

Aceite em 30 de Maio de 2011

Palavras-chave:

ITU

Diagnóstico ITU

Epidemiologia ITU

Patogenia ITU

Tratamento ITU

Prevenção ITU

## R E S U M O

**Introdução:** As infecções do tracto urinário (ITU) são muito prevalentes no Ser Humano, ocupando o segundo lugar, logo a seguir às infecções respiratórias. Os principais microrganismos envolvidos têm-se mantido relativamente constantes, ao longo dos tempos, sendo o seu tratamento, em muitos casos, realizado empiricamente, recorrendo-se a antibióticos que, à partida, serão de espectro alargado e conseguirão debelar a infecção.

**Objectivo:** O objectivo fundamental deste trabalho, foi o de conhecer o comportamento das estirpes mais prevalentes que provocam infecções do tracto urinário e avaliar se se manifesta alguma evolução das suas resistências aos antibióticos, em dois períodos temporais distintos.

**Material e métodos:** O estudo, retrospectivo, foi realizado na Unidade Local de Saúde da Guarda, recorrendo-se a 200 uroculturas com resultado positivo, metade do ano 2002 e as restantes do ano 2007. Todas as urinas foram semeadas em gelose de CLED. A identificação e o seu respectivo antibiograma foram realizados no sistema VITEK 2 (bioMérieux).

**Resultados:** De entre os principais resultados destaca-se que a estirpe mais prevalente no ano de 2002 foi *E. coli* constituindo 64% das estirpes identificadas, seguida da *S. marcescens* com 16% e da *K. pneumoniae* com 14%. Em relação ao ano de 2007, predominou novamente a *E. coli* com 66% das infecções urinárias, seguida da *P. aeruginosa* com 14%. Quanto ao comportamento face aos antibióticos das estirpes mais prevalentes, verificamos que ocorreu um aumento de sensibilidade da *Escherichia coli* face à amoxicilina (68,8% em 2002 para 93,9% em 2007), face à ampicilina (56,3% em 2002 para 75,8% em 2007) e à cefalotina (84,4% em 2002 para 93,9% em 2007). Apenas aumentou a sua resistência face ao trimetoprim, sendo que no ano 2002 apresentava uma resistência de 18,8% e no 2007 este valor passou a 24,2%. A *Klebsiella pneumoniae* aumentou a sua capacidade de resistência à amoxicilina (0% no ano 2002 para 75% no ano 2007), tornou-se completamente resistente à ampicilina e diminui a sua sensibilidade à cefalotina (85,7% em 2002 e apenas 25% em 2007). Aumentou ainda a sua resistência à pefloxacina, uma vez que em 2002 todas as estirpes foram sensíveis e em 2007 apenas 25% apresentaram sensibilidade perante este antibiótico. Em relação ao trimetoprim verificou-se também um acentuado aumento de resistência por parte desta bactéria, sendo que em 2002 apenas 28,6% das estirpes de *Klebsiella pneumoniae* eram resistentes, ao passo que em 2007 este número passou para 75%. Apenas aumentou a sua susceptibilidade à netilmicina, passando de uma sensibilidade de 85,7% em 2002 para 100% em 2007.

\*Autor para correspondência.

Correio electrónico: franciscobrodrigues@ipcb.pt (F.J. Barbas-Rodrigues).

**Discussão:** A partir dos resultados podemos constatar que a *Escherichia coli* não alterou muito o seu comportamento face aos antibióticos testados, aumentando mesmo a sua sensibilidade em alguns casos. Já em relação à *Klebsiella pneumoniae*, há uma clara diminuição da sua sensibilidade face à maioria dos antibióticos testados.

**Conclusão:** Claramente sugere-se a necessidade de estudar a prevalência das principais bactérias implicadas nas infecções urinárias, assim como a sua susceptibilidade aos antibióticos.

© 2010 Publicado por Elsevier España, S. L. em nome da Escola Nacional de Saúde Pública.

Todos os direitos reservados.

## Etiology and bacterial susceptibility to urinary tract infections

### A B S T R A C T

#### Keywords:

ITU  
Diagnostic ITU  
Epidemiology ITU  
Pathogenic ITU  
Treatment ITU  
Prevention ITU

**Introduction:** Urinary tract infections (UTI) are very prevalent in Humans immediately following respiratory infections. The main microorganisms involved have remained relatively constant over time, and their treatment, in many cases, has been done empirically, making use of antibiotics that, in principle, are supposed to have an extended-spectrum and are able to eradicate the infection.

**Objective:** The main objective of this work was to understand the behaviour of the most prevalent strains that cause urinary tract infections and assess if we can discern some trends in their resistance to antibiotics during two different time periods.

**Material and methods:** The retrospective study was carried out at Local Health Unit (Guarda), involving the use of 200 cultures with a positive result, for half of the year 2002 and for the rest of the year 2007. All urine samples were plated on agar CLED. The identification and their respective antibiotic were performed at VITEK 2 system (bioMérieux).

**Results:** The main results suggested that the most prevalent strain in 2002 was *E. coli* constituting 64% of the strains identified, followed by *S. marcescens* with 16% and *K. pneumoniae* with 14%. For the year 2007, *E. coli* prevailed again with 66% of urinary infections, followed by *P. aeruginosa* with 14%. As far as the behavior of more prevalent strains towards antibiotics is concerned we found that there was an increased sensitivity of *Escherichia coli* compared to amoxicillin (68.8% in 2002 to 93.9% in 2007), compared to ampicillin (56.3% in 2002 to 75.8% in 2007) and to cephalothin (84.4% in 2002 to 93.9% in 2007). It only increased its resistance to trimethoprim, in 2002 it had a resistance of 18.8% and this number rose to 24.2% in 2007. *Klebsiella pneumoniae* has increased its capacity of resistance to amoxicillin (0% in 2002 to 75% in 2007), became completely resistant to ampicillin and reduced its sensitivity to cephalothin (85.7% in 2002 and only 25% in 2007). They also increased their resistance to pefloxacin, since in 2002 all strains were sensitive and in 2007 only 25% showed sensitivity to this antibiotic. For trimethoprim there was also a sharp increase of resistance to this bacterium: in 2002 only 28.6% of *Klebsiella pneumoniae* strains were resistant while in 2007 this figure rose to 75%. *Klebsiella pneumoniae* only increased its susceptibility to netilmicin, from a sensitivity of 85.7% in 2002 to 100% in 2007.

**Discussion:** From the results we can see that *Escherichia coli* did not change its performance towards the antibiotics tested, even increasing its sensitivity in some cases. In relation to *Klebsiella pneumoniae*, there is a clear decrease in their sensitivity to most antibiotics tested. **Conclusion:** It is necessary to know the prevalence of the main bacteria that infect the urinary tract in order to continue empirical treatments with antibiotics.

© 2010 Published by Elsevier España, S. L. on behalf of Escola Nacional de Saúde Pública.

All rights reserved.

## Introdução

Remonta ao ano 98 A.C. um poema de Lucretius que fazia referência a seres vivos de tal forma pequenos que eram impossíveis de observar pelos Seres Humanos, mas que lhe provocavam doenças<sup>1</sup>.

Contudo foi a partir do século XIX, nomeadamente por Koch, que se começou a fazer uma associação directa entre bactérias e doenças<sup>2</sup>.

Ou seja, a presença destas seria a causa provável de muitas das patologias que afectavam o Ser Humano. Depois desta descoberta surgiram os antibióticos, como a forma de eliminar estes seres vivos e manter o Homem saudável<sup>3</sup>.

Verifica-se assim que a relação entre Seres Humanos e bactérias é muito antiga, eventualmente desde o surgimento do Homem.

As infecções bacterianas ocupam um lugar de destaque nas patologias humanas, nomeadamente as do tracto urinário, que surgem em segundo lugar, logo após as infecções respiratórias<sup>4-6</sup>. A maioria destas infecções é debelada com tratamento empírico. Podem, contudo, representar situações muito graves, que colocam em perigo a vida do Ser Humano.

A resistência aos antibióticos pode ser natural, quando qualquer microrganismo de determinada espécie é resistente ao antibiótico por razões fisiológicas ou adquirida, quando alguns microrganismos da mesma espécie são resistentes e outros são sensíveis. Esta situação levanta problemas graves, nomeadamente quando são administrados antibióticos de forma empírica.

## A infecção urinária

As infecções urinárias apresentam-se como uma das principais infecções bacterianas que afectam o Ser Humano, ocupando o segundo lugar<sup>4-7</sup>. Considera-se infecção urinária a presença de bactérias em qualquer parte do sistema urinário (rins, ureteres, bexiga), com excepção da uretra, que poderá ser colonizada com flora normal, como os lactobacilos e as neisserias não patogénicas. Consoante o local anatómico atingido, a infecção recebe nomes diferentes. Assim a colonização do rim designa-se de pielonefrite, da bexiga cistite e da uretra denomina-se de uretrite.

Os microrganismos podem atingir o sistema urinário pela via ascendente, quando o ponto de partida é a uretra ou pela via descendente, tendo proveniência de outros locais e instalando-se a nível dos rins.

Existem diversos factores que se consideram predisponentes à ocorrência de infecções urinárias, como sendo a estase urinária, a gravidez, a diabetes, a obstrução urinária, os hábitos de higiene inadequados, a inserção de objectos estranhos, o climatério, as doenças neurológicas e as doenças sexualmente transmissíveis<sup>8</sup>.

As mulheres apresentam uma prevalência maior, principalmente devido a factores fisiológicos, como a maior proximidade da uretra feminina com o ânus e o facto de ser uma uretra muito mais curta do que a masculina<sup>6,9</sup>. As crianças, designadamente as do sexo masculino até um ano de idade, também apresentam uma elevada prevalência, nomeadamente de infecção a nível renal, devido ao refluxo vesico uretral<sup>10,11</sup>. Quando os indivíduos possuem alguma anomalia no aparelho urinário, sobretudo as mulheres, o risco de adquirirem uma infecção urinária pode triplicar<sup>12</sup>. Os doentes institucionalizados podem apresentar prevalências elevadas, especialmente associadas à falta de higiene e à algoliação<sup>13</sup>.

Os principais sintomas que a infecção urinária provoca são a disúria, polaquiúria, ardor a urinar, urgência miccional, urina com cheiro fétido, alterações na cor, dificuldade de iniciar a micção, eliminação de sangue na urina, dor na parte inferior do abdómen, febre, calafrios, dor lombar, náuseas e vômitos<sup>14</sup>. As crianças poderão apresentar sintomas menos

específicos, como falta de apetite, perda de peso e paragem de crescimento<sup>15</sup>. A intensidade e prevalência de sintomas poderão variar entre os indivíduos<sup>14</sup>.

### Etiologia da infecção urinária

Uma das formas de classificar as infecções urinárias é entre as adquiridas em comunidade, associadas a Seres Humanos não institucionalizados e hospitalares, que acometem doentes internados em instituições de saúde. A *Escherichia coli* é a mais prevalente, contudo com percentagens bem diferentes. No caso das infecções adquiridas em comunidade tem uma incidência de cerca de 80% e nas infecções hospitalares a sua prevalência é mais baixa, situando-se nos 50 a 60%<sup>6</sup>.

Nas infecções adquiridas em comunidade, são ainda representativas o *Staphylococcus saprophyticus* (maioritariamente em mulheres jovens e sexualmente activas), *Proteus spp* e *Klebsiella spp*, embora com percentagens de infecções urinárias muito mais baixas, na ordem dos 10 a 15%. Em relação aos *Staphylococcus aureus*, estes representam cerca de 3,9% das infecções urinárias extra-hospitalares<sup>6</sup>.

Nas infecções adquiridas em meio hospitalar, as estirpes com maior expressão são a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, enterobactérias e fungos, nomeadamente cândida, entre outros microrganismos, a maioria considerados oportunistas<sup>6,16</sup>.

### Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial é dividido em várias etapas, desde a avaliação da amostra, análise física, análise química, observação microscópica e urocultura, seguida do teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA) no caso de resultado positivo<sup>15</sup>.

O processo começa com a colheita do produto biológico. A urina deve ser colhida de forma asséptica, tendo especificidades consoante o tipo de doente. Assim em mulheres e homens autónomos, deve ser realizada uma lavagem, com algodão e soro fisiológico dos órgãos genitais, após a lavagem diária normal. O primeiro jacto deverá ser desprezado e aproveitado o restante para um contentor estéril. No caso de crianças até aos 2-3 anos, recorre-se a um saco colector esterilizado, que é colado na pele, junto aos órgãos genitais, depois da lavagem e desinfecção destes. Após a micção da criança, recolher a urina do saco colector para um recipiente estéril. Nos doentes algaliados deve colher-se directamente do tubo que sai da uretra e nunca do saco colector. Poderá ainda, em casos especiais, recorrer-se à punção supra púbica. Em todos estes casos, e imediatamente após a recolha do material biológico, o contentor deverá ser correcta e inequivocavelmente identificado<sup>15</sup>.

### Etapas de avaliação da urina

A análise física é composta pela avaliação do aspecto, da cor e da densidade. O aspecto poderá ser límpido (o aspecto

normal da urina de um indivíduo saudável), ligeiramente turvo, turvo ou com depósito. Quanto à cor, esta poderá variar desde o normal amarelo citrino até ao amarelo mais claro ou mais escuro (associada quase sempre aos níveis de água no organismo). Pode ainda surgir a cor avermelhada, pela presença de eritrócitos ou pela influência de determinados medicamentos. Em relação à densidade, que permite avaliar a função de filtração e concentração renal, deverá, em situações não patológicas, situar-se entre 1.015 e 1.030<sup>7</sup>.

Na análise química avalia-se a cetona (sub-produto do metabolismo das gorduras), a bilirrubina, a hemoglobina, a glicose, os nitritos, o pH, as proteínas e o urobilinogénio<sup>7</sup>.

A observação microscópica é realizada com o intuito de pesquisar e avaliar a morfologia das células epiteliais, a presença de eritrócitos e de leucócitos, bem como de cristais, cilindros e muco. Faz-se ainda uma pesquisa da eventual presença de bactérias<sup>7</sup>.

A urocultura é a sementeira do produto biológico, a fim de se pesquisar a existência de bactérias e/ou fungos. Para as bactérias, recorre-se geralmente a um meio selectivo, sendo mais utilizado o CLED (cistina, lactose e electrólitos deficiente). Este meio possui ainda um indicador de pH (azul de bromotinol), permitindo identificar as bactérias fermentadoras da lactose. Incuba 18 a 24 horas a 37°C. No caso de uma ausência de crescimento considera-se a urocultura negativa (ausência de bactérias no trato urinário). Se ocorrer crescimento, deverá identificar-se a bactéria e realizar-se o respectivo antibiograma. Quando uma placa de cultura apresenta três ou mais estirpes, é considerada contaminação, sendo recomendável realizar-se nova colheita de urina e posterior sementeira. Se se identificarem duas estirpes numa mesma placa de cultura, o resultado terá de ser integrado na situação clínica do doente, podendo ser ou não valorizado<sup>7</sup>.

### **Tratamento da infecção urinária**

As principais orientações para a prevenção e tratamento das infecções urinárias consistem no aumento da ingestão hídrica, cuidados gerais de higiene íntima, correções anatómicas e recurso a antibióticos.

Segundo as normas da Organização Mundial de Saúde (OMS), a toma de antibióticos apenas deveria ser iniciada após a identificação da bactéria e do seu respectivo antibiograma por parte do laboratório de Patologia Clínica. Na prática clínica diária tal facto não se passa, iniciando o doente um antibiótico empírico, com base na experiência adquirida acerca das infecções urinárias. Os antibióticos mais comumente utilizados no tratamento percepcionado são as fluorquinolonas (actuam pela inibição da síntese de ácidos nucleicos), pela sua boa actuação em microrganismos Gram-negativos, os principais causadores de infecções urinárias<sup>16</sup>.

É assim de extrema importância conhecer o padrão de resistência dos microrganismos mais comuns que infectam o trato genito-urinário dos Seres Humanos, a fim de que o tratamento, mesmo que empírico, possa resultar na eliminação do causador da infecção<sup>6</sup>. Só se poderá continuar a realizar tratamentos empíricos, se os microrganismos forem, sistematicamente, analisados e principalmente o seu padrão

de comportamento face aos antibióticos for sucessivamente monitorizado<sup>9</sup>.

### **Objectivos**

O conhecimento do padrão de comportamento das estirpes face aos antibióticos, em dois períodos temporais diferentes é de extrema importância, nomeadamente no que diz respeito à administração empírica de antibióticos<sup>6</sup>.

Este trabalho tem como objectivos fundamentais:

- Conhecer a prevalência das estirpes envolvidas nas infecções urinárias na Unidade Local de Saúde da Guarda;
- Caracterizar as estirpes mais prevalentes, segundo algumas características sócio-demográficas dos doentes, como o sexo, o serviço de origem e a idade;
- Avaliar o comportamento de cada estirpe face aos antibióticos testados;
- Perceber o padrão de evolução da relação bactéria-antibiótico em dois períodos temporais distintos, comparando-os entre si.

### **Material e métodos**

A amostra foi constituída por 200 uroculturas positivas (> 100.000 unidades formadoras de colónias - UFC)<sup>15</sup>, metade realizadas no ano 2002 e as restantes no ano 2007.

Todas as amostras de urina foram semeadas em gelose de CLED (bioMérieux) e incubadas durante 24h a 37°C. A identificação da estirpe e o seu respectivo antibiograma foi realizado no sistema automatizado VITEK 2 (bioMérieux), recorrendo-se a cartas GPI, GPN e Yeast, respectivamente para a identificação de bactérias Gram positivas, Gram negativas e fungos, que contêm os nutrientes necessários ao crescimento dos respectivos microrganismos, sendo depois identificados por fluorometria. O antibiograma foi efectuado no mesmo sistema automatizado, sendo os resultados classificados em sensível, intermédio e resistente. Todas as amostras com resultado "intermédio" foram consideradas como resistentes, de acordo com as recomendações do fabricante. O tratamento estatístico dos dados foi efectuado através do programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 16.0 para Windows, para determinação de frequências e teste de  $\chi^2$  da independência, para avaliar a associação entre as variáveis, considerando como significativo o valor de  $p < 0,05$ .

### **Hipóteses**

Para a realização deste trabalho sustentámo-nos em algumas hipóteses:

1. A *E. coli* é a estirpe mais prevalente nas infecções urinárias dos doentes internados.
2. As estirpes que predominam nas infecções urinárias dos doentes oriundos do internamento são diferentes das dos doentes provenientes da consulta externa.

3. As estirpes que imperam nas infecções urinárias dos doentes do sexo masculino são diferentes das mais prevalentes nas infecções urinárias dos indivíduos do sexo feminino.
4. As *E. coli* isoladas no ano de 2007 têm maior capacidade de resistência aos antibióticos testados, quando comparadas com as *E. coli* isoladas no ano 2002.
5. As *K. pneumoniae* isoladas no ano de 2007 têm maior capacidade de resistência aos antibióticos testados, quando comparadas com as *K. pneumoniae* isoladas no ano 2002.

## Resultados

Foram analisadas 200 uroculturas com resultado positivo, sendo 84% pertencentes a indivíduos do sexo feminino e 16% a indivíduos do sexo masculino.

Em relação à faixa etária, a amostra foi dividida em idade pediátrica ( $\leq$  a 15 anos) e idade adulta ( $\geq$  16 anos), sendo que 22% dos indivíduos tinham idade igual ou inferior a 15 anos e 78% tinham 16 ou mais anos.

O sexo masculino apresentou 25% de indivíduos com idade igual ou inferior a 15 anos e no sexo feminino 21,4% também têm idade igual ou inferior a 15 anos, não se verificando a existência de diferenças estatisticamente significativas no que concerne ao sexo por faixa etária.

O serviço de origem da amostra foi dividido em internamento, englobando todos os doentes que no momento da colheita de urina estavam internados na Unidade Local de Saúde da Guarda e serviço de consulta externa, englobando todos os doentes oriundos do exterior. 63% da amostra provinha de indivíduos internados e os restantes 37% eram oriundos de doentes da consulta.

A estirpe predominante foi a *Escherichia coli*, com 65%, seguida da *Klebsiella pneumoniae* com 11%, da *Serratia marcescens* com 8%, da *Pseudomonas aeruginosa* com 7%, da *Providencia stuartii* (*P. stuartii*) com 4%, do *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) com 3% e do *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) e *Proteus vulgaris* (*P. vulgaris*), cada um com 1%.

No ano de 2002 a estirpe que predominou foi a *E. coli* constituindo 64% das estirpes identificadas, seguida da *S. marcescens* com 16%, da *K. pneumoniae* com 14%, do *P. vulgaris* e do *E. faecalis* com 2%. Já no ano 2007 continuou o domínio da *E. coli* com 66% das infecções urinárias, seguida da *P. aeruginosa* com 14%, da *P. stuartii* e *K. pneumoniae* com 8% e do *P. mirabilis* com 4%

Em relação ao serviço de origem, verifica-se que de entre as amostras provenientes do internamento 57,1% eram *E. coli*, 11,1% *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*, 9,5% *S. marcescens*, 6,3% *P. stuartii* e 1,6% correspondiam a *P. vulgaris*, a *P. mirabilis* e a *E. faecalis*. Em relação às amostras provenientes da consulta externa, constata-se que 78,4% correspondiam à *E. coli*, 10,8% à *K. pneumoniae* e 5,4% à *S. marcescens* e *P. mirabilis* não se verificando a existência de diferenças estatisticamente significativas no que concerne à estirpe por local de origem da amostra.

Na análise das estirpes envolvidas nas infecções urinárias por sexo, verificamos que no sexo masculino predomina a infecção por *E. coli*, com 50%, seguida da *P. aeruginosa*, com

43,8% e do *P. mirabilis* com 6,2%. No sexo feminino existe uma prevalência de 67,9% de infecção pela *E. coli*, 13,1% por *K. pneumoniae*, 9,4% pela *S. marcescens*, 4,8% pela *P. stuartii*, 2,4% pelo *P. mirabilis* e 1,2% pelo *E. faecalis* e *P. vulgaris*, verificando-se a existência de diferenças estatisticamente significativas, no que concerne à estirpe por sexo ( $p = 0,000$ ). De facto verifica-se que todas as infecções urinárias por *P. aeruginosa* se verificaram nos elementos do sexo masculino, enquanto 100% das infecções atribuídas à *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. stuartii*, *E. faecalis* e *P. vulgaris* se verificaram nos indivíduos do sexo feminino.

Na análise das bactérias envolvidas na infecção urinária, por faixa etária considerada, constata-se que nos elementos com idade igual ou inferior a 15 anos predominou a infecção por *E. coli*, com 86,4%, seguida da *S. marcescens* com 13,6%. Já nos indivíduos com 16 ou mais anos predominou igualmente a *E. coli* com 59%, seguida da *K. pneumoniae* com 14,1%, da *P. aeruginosa* com 9%, da *S. marcescens* com 6,4%, *P. stuartii* com 5,1%, do *P. mirabilis* com 3,8% e do *P. vulgaris* e *E. faecalis* com 1,3% cada, não se verificando a existência de diferenças estatisticamente significativas no que concerne à estirpe envolvida por faixa etária. Realizou-se ainda o estudo da sensibilidade face aos antibióticos da *E. coli* e da *K. pneumoniae*, por ano. A *E. coli* apenas diminui a sua sensibilidade à gentamicina (100% em 2002 para 93,9% em 2007), à pefloxacina (90,6% em 2002 para 87,9% em 2007) e ao trimetoprim (81,3% em 2002 para 75,8% em 2007). Aumentou a sua sensibilidade a sete antibióticos (amoxicilina, ampicilina, cefalotina, ácido nalidíxico, netilmicina, ticarcilina e tobramicina). Já em relação à *K. pneumoniae*, esta apresentou diminuição de sensibilidade em seis antibióticos (amoxicilina, ampicilina, cefalotina, pefloxacina, ticarcilina e trimetoprim). Apenas aumentou a sua sensibilidade à netilmicina e à tobramicina. Nestes dois anos estudados, ambas as bactérias mantiveram resistência de 0% à ceftazidima, cefotaxima, imipenem e nitrofurantoína.

## Discussão

De entre as 200 uroculturas positivas analisadas, a maioria (84%) são pertencentes a mulheres. Pelas características anatómicas do sexo feminino, nomeadamente o menor tamanho da uretra e a localização desta mais próxima do ânus, existe uma maior propensão ao surgimento de infecções urinárias bacterianas, sendo este dado transversal à maioria dos estudos realizados no mundo ao longo dos tempos<sup>17-20</sup>. No estudo das amostras por idade, após divisão entre os indivíduos que possuíam idade igual ou inferior a 15 anos (considerada a idade pediátrica)<sup>21,22</sup> e os que tinham 16 ou mais anos (idade adulta), constatou-se que a esmagadora maioria (78%) eram adultos. Este facto está relacionado com um frágil desenvolvimento do serviço de Pediatria na Unidade Local de Saúde da Guarda, sendo a maioria das crianças do distrito da Guarda assistidas no Centro Hospitalar Cova da Beira. Analisando o sexo dos elementos que constituem cada grupo etário, constata-se a existência de uma clara maioria de mulheres, tanto nos indivíduos com idade pediátrica (81,8%) como nos que possuíam idade superior a 16 anos (84,6%), não se verificando a existência de diferenças estatisticamente significativas ( $p = 0,851$ ). O

sexo feminino apresenta maior probabilidade de desenvolver infecções urinárias, independentemente da idade<sup>20,23,24</sup>. A maioria dos doentes analisados neste estudo provinham do internamento (63%), o que demonstra o grande peso que estes doentes têm nas análises realizadas no laboratório de Patologia Clínica da Unidade Local de Saúde da Guarda. Como apenas foram analisadas as uroculturas positivas, poderá também demonstrar que há maior probabilidade de isolar microrganismos a partir da urina de doentes internados do que dos doentes de ambulatório. Tal facto poder-se-á ficar a dever a uma maior imunodepressão dos doentes internados<sup>13,25</sup>, associada a outras patologias (e pelas quais possam estar internados) ou mesmo a determinados procedimentos, comuns nos doentes de internamento, como a algaliação, que aumenta o risco de infecção urinária<sup>26</sup>.

No nosso estudo predominou a estirpe *E. coli*, constituindo 65% das infecções urinárias presentes. Esta bactéria é a mais descrita na maioria dos estudos sobre infecções urinárias, independentemente das características das populações em estudo<sup>6,16,20</sup>. Em segundo lugar de prevalência encontramos a *K. pneumoniae*, tendo constituído 11% das infecções identificadas, resultado também de acordo com a maioria dos estudos dentro da área<sup>9,20</sup>. A *S. marcescens*, com uma prevalência de 11% apresentou-se como a terceira estirpe mais comum nas infecções urinárias dos elementos da nossa amostra. Este resultado não é corroborado pela maioria dos estudos dentro desta área<sup>9,20</sup>, sendo claramente superior, embora existam alguns trabalhos que apontam esta bactéria como causa principal de infecções urinárias complicadas<sup>27</sup>. Esta estirpe apenas foi encontrada no ano 2002 e apenas nos elementos do sexo feminino, sendo que a maioria (75%) foi isolada de doentes provenientes do internamento, à semelhança dos dados fornecidos no estudo citado anteriormente<sup>27</sup>. A restante distribuição das estirpes causadoras de infecção urinária é muito comparável às encontradas em vários estudos semelhantes<sup>9,20</sup>. O aumento da prevalência de infecções urinárias por parte da *P. aeruginosa* tem sido constatado por vários trabalhos na área, em que se demonstra a sua crescente importância associada a este tipo de infecções<sup>28,29</sup>.

Na análise do tipo de estirpe envolvida nas infecções urinárias por ano, verificamos que, uma vez mais, se mantêm a *E. coli* como a bactéria dominante nas infecções ocorridas tanto no ano 2002 como 2007. No ano 2002 a prevalência de 16% verificada pela bactéria *S. marcescens* é o valor que menos se aproxima da maioria dos estudos análogos, embora se aproxime de alguns outros estudos, nomeadamente os que abordam apenas as infecções urinárias complicadas<sup>27</sup>. Consta-se ainda que esta bactéria não foi identificada em nenhuma das uroculturas estudadas no ano 2007. As principais diferenças entre o ano 2002 e o ano 2007 prendem-se com um aumento do número de infecções atribuídas à *P. aeruginosa* (0% em 2002 e 14% em 2007) e à *P. stuartii* (0% em 2002 e 8% em 2007). As restantes estirpes mantêm os seus níveis de prevalência sensivelmente semelhantes ao longo dos tempos<sup>9,16,20</sup>. Quanto ao local de origem, que foi dividido em internamento e consulta externa, verificamos que, independentemente do local de onde provém a amostra, se encontra sempre a *E. coli* como estirpe mais prevalente. Verifica-se que o predomínio da *E. coli* nos doentes oriundos da consulta externa é mais elevada do que

nos doentes internados na Unidade Local de Saúde da Guarda. Este resultado é coincidente com os obtidos em alguns estudos internacionais<sup>5,6,16</sup>, que apontam sempre incidências maiores de *E. coli* em doentes de ambulatório. Apesar de não se verificar a existência de diferenças estatisticamente significativas no que concerne ao tipo de bactéria identificada por local de proveniência da amostra, observa-se que as estirpes *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *P. stuartii* e *E. faecalis* apenas são isoladas em uroculturas que provêm de doentes internados. Chama-se ainda à atenção para o facto de que nas amostras que advêm dos doentes da consulta externa, apenas terem sido isoladas quatro estirpes diferentes, enquanto nas uroculturas positivas de doentes provenientes do internamento foram isoladas oito estirpes diferentes. Este facto poder-se-á ficar a dever à maior existência de estirpes potencialmente causadoras de infecções em ambiente hospitalar e à maior probabilidade que os doentes internados têm de ser infectados (pela associação com outras doenças, imunossupressões e manipulações como algaliação)<sup>30,6,16,25</sup>.

Analizando a prevalência das espécies encontradas nas infecções urinárias estudadas neste trabalho, por sexo, constatamos que nas infecções urinárias dos doentes do sexo masculino se encontram envolvidas apenas três estirpes, enquanto as infecções urinárias dos elementos do sexo feminino são devidas a sete estirpes diferentes. De facto, relacionando com outros estudos semelhantes, constatamos que há sempre uma maior diversidade de microrganismos que podem infectar as mulheres, em relação aos homens<sup>9</sup>. Pensamos, contudo, que aumentando o número de elementos que constituem a amostra esta diferença pudesse, tendencialmente, esbater-se, até porque de entre os elementos que são do sexo masculino, 81,3% provinham do internamento, ao passo que apenas 59,5% das mulheres eram oriundas do serviço de internamento da Unidade Local de Saúde da Guarda. Esta maior prevalência, dentro do sexo masculino, poderia levar a um aumento do número de estirpes envolvidas nas infecções urinárias dos homens, pela maior diversidade de bactérias diferentes que existem em ambiente hospitalar, assim como por algumas práticas terapêuticas e/ou de diagnóstico, a que os doentes internados são submetidos<sup>26</sup>, como já foi referido anteriormente.

Em relação à análise das uroculturas tendo em conta a faixa etária, constata-se que a *E. coli* foi a bactéria que dominou, apresentando uma prevalência de 86,4% nos doentes em idade pediátrica e de 59% nos doentes com mais de 16 anos, o que, novamente, corrobora os dados conhecidos da literatura<sup>11,18,20,30-32</sup>. Nos doentes com idade igual ou inferior a 15 anos apenas foram identificados dois tipos de bactérias diferentes (*E. coli* e a *S. marcescens*), enquanto nos adultos foram encontradas as oito bactérias presentes neste estudo. Uma das justificações para este acontecimento, prende-se com o facto de 88,9% dos doentes internados terem 16 ou mais anos e, como verificámos, estes doentes apresentam, tendencialmente, uma maior variedade de estirpes isoladas, pelas razões referidas anteriormente. A presença da *S. marcescens* nos doentes com idade igual ou inferior a 15 anos, perfazendo 13,6% das bactérias isoladas, é um valor elevado, quando comparado com outros estudos realizados em crianças, que apontam o *P. mirabilis* como a segunda bactéria mais prevalente nesta faixa etária<sup>33</sup>.

*A S. marcescens* é uma importante bactéria oportunista, referida como causadora de infecções, nomeadamente pneumonias, septicemias, feridas e do tracto urinário<sup>34,35</sup>. Mais raramente poderá provocar meningite<sup>36</sup>, não sendo uma bactéria habitual nas infecções adquiridas na comunidade, muito menos em crianças. No caso do nosso estudo, surgem três crianças com infecção urinária devido à *S. marcescens*, uma proveniente do internamento e duas da consulta externa. Sendo uma bactéria associada a infecção adquirida em ambiente hospitalar, a criança proveniente do serviço de internamento poderá ter aí contraído a bactéria. As crianças que provêm da consulta externa poderiam estar em convalescença de um internamento, onde se contaminaram por *S. marcescens*.

De entre as principais causas evitáveis que podem conduzir um paciente com infecção urinária à morte, a medicação errada ou ineficaz apresenta-se como a principal<sup>37</sup>. No que concerne à sensibilidade apresentada pelas bactérias em relação aos antibióticos testados, verificamos que todas as *E. coli*, *K. pneumoniae* e *S. marcescens*, que constituem 84% das infecções urinárias deste estudo, são sensíveis ao imipenem e ceftazidima. Esta constatação é semelhante a outros estudos, realizados em amostras semelhantes<sup>18,38</sup>. Sem dúvida que estes dois antibióticos poderão apresentar-se como uma primeira linha na actuação deste tipo de bactérias, avaliando não só o nosso estudo, mas outros realizados e cujos resultados foram sempre semelhantes. Consta-se que os antibióticos a que estas mesmas bactérias são mais resistentes são a ampicilina (33,8%, 90,9% e 100%, respectivamente), o trimetoprim (21,5%, 45,5% e 62,5%, respectivamente), a ticarcilina (30,8%, 90,9% e 100%, respectivamente) e a pefloxacina (10,8%, 27,3% e 62,5%). A resistência à ampicilina tem sido descrita em vários trabalhos semelhantes já realizados<sup>9,6,20</sup>.

Ainda dentro do universo destas três bactérias, constata-se que a *S. marcescens* é a que apresenta maiores resistências, provavelmente devido a ser uma bactéria eminentemente associada a infecções hospitalares<sup>34,35</sup>. A *P. aeruginosa*, bactéria com tendência a níveis elevados de resistências<sup>5</sup>, apresenta uma sensibilidade de 100% à gentamicina, à netilmicina, à tobramicina, à amicacina e à ciprofloxacina. Pelo lado oposto, apresenta uma resistência de 100% à ticarcilina, ao trimetoprim e ao aztreonam.

Um antibiótico apenas deve ser usado empiricamente quando a sensibilidade da bactéria face a ele é superior a 80%<sup>38,39</sup>. Sendo assim, e com base neste pressuposto, poderemos, à partida, eliminar alguns antibióticos da possibilidade de serem utilizados empiricamente para qualquer uma destas quatro bactérias, que, relembramos, constituem, em conjunto, cerca de 91% das infecções urinárias estudadas neste trabalho. A ampicilina, o trimetoprim e a ticarcilina apresentam sempre percentagens de sensibilidade, por parte da *E. coli*, da *S. marcescens*, da *K. pneumoniae* e da *P. aeruginosa* inferiores a 80%, à semelhança de outros estudos, sendo, por isso, antibióticos a evitar na prescrição empírica<sup>40</sup>.

Num outro estudo realizado, a *E. coli* mostrou uma sensibilidade de 39,6% à ampicilina, mesmo assim muito inferior ao encontrado no nosso estudo, em que 66,2% das *E. coli* se demonstraram sensíveis face a este antibiótico<sup>5</sup>. A principal justificação poderá residir no facto de que no referido estudo, as *E. coli* isoladas serem todas provenientes

de doentes com infecção urinária que estavam internados, enquanto no nosso estudo 44,6% das bactérias isoladas terem sido adquiridas em comunidade. Consolidando esta afirmação, encontram-se valores muito semelhantes aos do nosso estudo num outro trabalho realizado em doentes que contraíram a infecção urinária na comunidade<sup>38</sup>. A *E. coli* apresentou uma sensibilidade de 100% à nitrofurantoína, contudo deve ser tido em conta que este antibiótico pressupõe um tratamento muito prolongado e intenso (quatro tomas diárias, durante sete dias), o que acarreta níveis elevados de toxicidade, devendo assim, ser um antibiótico a evitar (quando possível), apesar da excelente susceptibilidade que a bactéria em questão apresenta<sup>28</sup>.

Em relação à *K. pneumoniae*, num estudo realizado no ano 2005<sup>5</sup> foram encontrados valores de sensibilidade da bactéria face à cefalotina de 60,8%, muito semelhantes aos obtidos no nosso trabalho que se cifraram nos 63,6%. Chama-se contudo à atenção para o facto de os autores do referido estudo terem trabalhado não a *K. pneumoniae* especificamente mas sim o género *Klebsiella*, apesar de, nesse estudo, 84% das bactérias classificadas como *Klebsiella* serem, efectivamente, *K. pneumoniae*.

Na análise da evolução da sensibilidade das duas bactérias mais prevalentes neste estudo (*E. coli* e *K. pneumoniae*) face aos antibióticos, verificamos que no caso da *E. coli* apenas surgem três diminuições da sua sensibilidade face aos antibióticos e todas elas são muito pequenas, sendo a maior diminuição de sensibilidade de apenas 7%, dados corroborados com outros estudos idênticos já realizados<sup>16,41,42</sup>.

Não obstante estas diminuições, verifica-se que a *E. coli* aumentou a sua susceptibilidade a sete antibióticos e manteve uma resistência de 0% a outros quatro fármacos.

Já no caso da *K. pneumoniae* a situação não é tão animadora. Esta bactéria aumentou a sua resistência a seis antibióticos, existindo mesmo casos de uma diminuição de 75% na sensibilidade da bactéria. Manteve, contudo, uma sensibilidade total a cinco antibióticos e diminuiu para zero a sua capacidade de resistir à tobramicina e à netilmicina. O aumento de resistências desta bactéria face a alguns antibióticos é uma situação que se tem vindo a verificar em alguns estudos já efectuados<sup>9</sup>, sendo que no trabalho presente não foi excepção. De referir ainda que 63,6% das *K. pneumoniae* isoladas neste estudo provinham de doentes internados, o que, à partida, poderá aumentar a capacidade de resistência por parte das bactérias. Estas duas bactérias mantiveram uma sensibilidade total à ceftazidima, à cefotaxima, ao imipenem e à nitrofurantoína. Estes quatro antibióticos poderão surgir, assim, como boas hipóteses de tratamento empírico.

## Conclusão

As infecções urinárias podem dividir-se entre as não complicadas, predominantemente associadas à *E. coli*, com boa resposta terapêutica, e as complicadas, associadas a várias estirpes, que, em comum, apresentam algumas resistências aos antibióticos<sup>42</sup>.

É de extrema importância o conhecimento das resistências aos antibióticos que cada espécie apresenta nesse momento<sup>6</sup>.

A aplicação de um tratamento empírico deve estar sempre associado com as estirpes mais prevalentes nessa região, com o local de origem do doente, assim como com a sua susceptibilidade aos vários antimicrobianos<sup>38,42,43</sup>. O mesmo se aplica às instituições hospitalares, que devem ter um conhecimento profundo e actualizado das principais estirpes prevalentes, bem como dos antibióticos mais adequados a utilizar nos seus doentes institucionalizados<sup>20</sup>. Torna-se assim indispensável conhecer esta realidade em cada região, a fim de poderem ser aplicados antibióticos que, à partida, irão conseguir resolver as infecções urinárias, nunca sendo descurado o exame laboratorial, nomeadamente a urocultura e o eventual teste de sensibilidade aos antimicrobianos. Para além da importância referida, as análises laboratoriais permitem que, em caso de insucesso da terapêutica empírica, que se situa nos 11% segundo alguns trabalhos realizados<sup>39</sup>, o clínico disponha de alternativas eficazes.

#### B I B L I O G R A F I A

1. Nutton V. The seeds of disease: an explanation of contagion and infection from the Greeks to the Renaissance. *Med Hist.* 1983;27:1-34.
2. Gradmann C. Robert Koch and the pressures of scientific research: tuberculosis and tuberculin. *Med Hist.* 2001;45:1-32.
3. Dosani S. Penicillin man: Alexander Fleming and the Antibiotic Revolution. *BMJ.* 2005;330:50.
4. Camargo CB, Pedro CC, Lourenço DS, Gironi RH, Martinez R. Infecção de vias urinárias na comunidade de Ribeirão Preto: Etiologia, sensibilidade bacteriana a antimicrobianos e implicações terapêuticas. *Medicina, Ribeirão Preto.* 2002;35:173-8.
5. Blatt JM, Miranda MC. Perfil dos microrganismos causadores de infecções urinárias nos doentes internados. *Rev Panam Infectol.* 2005;7:10-4.
6. Akram M, Shahid M, Khan AU. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J N M C Hospital Aligarh, India. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2007;6:4.
7. Washington W, Allen S, Janda W. Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 6<sup>a</sup> ed. Filadélfia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.
8. Fitzgerald MP. Beyond the lower urinary tract: the association of urologic and sexual symptoms with common illnesses. *Eur Urol.* 2007;52:407-15.
9. Dimitrov TS, Udo EE, Emara M, Awani F, Passadilla R. Etiology and antibiotic susceptibility patterns of community-acquired urinary tract infections in a Kuwait hospital. *Med Princ Pract.* 2004;13:334-9.
10. Brian S, Alper MD. Urinary tract infection in children. *Am Fam Physician.* 2005;72:2483-8.
11. Santos C, Chaves M, Domingues L, Jacinto C. Infecções urinárias em pediatria: agentes e resistências na nossa comunidade. *Saúde Infantil.* 2005;27:37-44.
12. Utz-Billing I, Kentenich H. Female genital mutilation: an injury, physical and mental harm. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2008;29:225-9.
13. Chen H, Chiu AP, Lam PS, Poon WK, Chow SM, Ng WP, et al. Prevalence of infections in residential care homes for the elderly in Hong Kong. *Hong Kong Med J.* 2008;14:444-50.
14. Huppert JS, Biro F, Lan D, Mortensen JE, Reed J, Slap GB. Urinary symptoms in adolescent females: STI ou ITU? *J Adolesc Health.* 2007;40:418-24.
15. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaffer MA. Medical microbiology. 5<sup>a</sup> ed. Amsterdã: Elsevier Mosby; 2005.
16. Randrianirina F, Soares JL, Carod JF, Ratsima E, Thonnier V, Combe P, et al. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in Antananarivo, Madagascar. *J Antimicrob Chemother.* 2008;59:309-12.
17. Bishara J, Leibovici L, Huminer D, Drucker M, Samra Z, Konisberger H, et al. Five-year prospective study of bacteraemic urinary tract infection in a single institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;16:563-7.
18. Miragliotta G, Di Pierro MN, Miragliotta L, Mosca A. Antimicrobial resistance among uropathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in an Italian community. *J Chemother.* 2008;20:721-7.
19. Bouzenoune F, Boudersa F, Bensaad A, Harkat F, Siad N. Urinary tract infections in Ain M'lila (Algeria): antibiotic resistance of 239 strains isolated between 2006 and 2007. *Med Mal Infect.* 2009;39:142-3.
20. Al-Mardeni RI, Batarseh A, Omaish L, Shraideh M, Batarseh B, Unis N. Empirical treatment for pediatric urinary tract infection and resistance patterns of uropathogens, in Queen Alia hospital and prince A'Isha military center - Jordan. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009;20:135-9.
21. Al Khorasani A, Banajeh S. Bacterial profile and clinical outcome of childhood meningitis in rural Yemen: a 2-year hospital-based study. *J Infect.* 2006;53:228-34.
22. Sigaúque B, Roca A, Mandomando I, Morais L, Quintó L, Sacarlal J, et al. Community-acquired bacteremia among children admitted to a rural hospital in Mozambique. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:108-13.
23. Gaspari RJ, Dickson E, Karlowsky J, Doern G. Multidrug resistance in pediatric urinary tract infections. *Microb Drug Resist.* 2006;12:126-9.
24. Anatoliotaki M, Galanakis E, Schinaki A, Stefanaki S, Mavrokosta M, Tsilimigaki A. Antimicrobial resistance of urinary tract pathogens in children in Crete, Greece. *Scand J Infect Dis.* 2007;39:671-5.
25. Xue P, Deng LH, Zhang ZD, Yang XN, Wan MH, Song B, et al. Infectious complications in patients with severe acute pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2009;54:2748-53.
26. Newman DK. Internal and external urinary catheters: a primer for clinical practice. *Ostomy Wound Manage.* 2008;54:18-35.
27. Shigemura K, Arakawa S, Tanaka K, Fujisawa M. Clinical investigation of isolated bacteria from urinary tracts of hospitalized patients and their susceptibilities to antibiotics. *J Infect Chemother.* 2009;15:18-22.
28. Lopez FC, Álvarez de Luna F, Gordillo Urbano RM, Ibarra González A, Casal Román M. Microorganismos aislados de muestras de orina procedentes de la comunidad y padrón de sensibilidad en un periodo de 12 años. *Rev Esp Quimioterapia.* 2005;18:159-67.
29. Eiros Bouza JM, Ingla Galiana L, Ochoa Sangrador C, Pérez Méndez C. Etiología de las infecciones del tracto urinario y sensibilidad de los uropatógenos a los antimicrobianos. *Rev Esp Quimioterapia.* 2005;18:12-25.
30. Andreu A, Alós JI, Gobernado M, Marco F, De La Rosa M, García-Rodríguez JA. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad: estudio nacional multicéntrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:4-9.
31. Camacho C. Infecção urinária na criança: sensibilidade e resistências bacterianas. *Islenha Médica.* 2002;70-7.
32. Oliveira M. Infecção do tracto urinário na criança. *BioAnálise.* 2004;1:23-29.

33. Rodrigues F, Alves AF, Lemos L. Infecções urinárias diagnosticadas no serviço de urgência: dados microbiológicos e implicações na terapêutica e profilaxia. *Acta Pediátrica Portuguesa*. 2006;1:5-8.
34. Zbinden R, Blass R. *Serratia plymuthica* osteomyelitis following a motorcycle accident. *J Clin Microbiol*. 1988;26:1409-10.
35. Winn WC, Koneman EW. *Diagnóstico microbiológico*. 5<sup>a</sup> ed. São Paulo: Santos Livraria; 2001.
36. Ursua PR, Unzaga MJ, Melero P, Iturburu I, Ezpeleta C, Cisterna R. *Serratia rubidaea* as an invasive pathogen. *J Clin Microbiol*. 2006;34:216-7.
37. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Muñoz A, et al. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:568-74.
38. Leonés SE, Banderas Donaire MJ, Jiménez Sánchez A, Macías López B, Núñez García D. Etiología y resistencias bacterianas de las infecciones urinarias en un centro de salud rural. *Medicina de Familia (And)*. 2002;2:104-7.
39. Mei Lau S, Peng M, Chang F. Resistance rates to commonly used antimicrobials among pathogens of both bacteremic and non-bacteremic community-acquired urinary tract infection. *J Microbial Immunol Infect*. 2004;37:185-91.
40. Chulain MN, Murray AM, Corbett-Feeney G, Cormican M. Antimicrobial resistance in *E.coli* associated with urinary tract infection in the west of Ireland. *Ir J Med Sci*. 2005;174:6-9.
41. Guidoni EB, Berezin EN, Nigro S, Santiago NA, Benini V, Toporovski J. Antibiotic resistance patterns of pediatric community-acquired urinary infections. *Braz J Infect Dis*. 2008;12:321-3.
42. Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. Antibiotics in urology: new essentials. *Urol Clin North Am*. 2008;35:69-79.
43. Gales A, Jones RN, Gordon KA, Sader HS, Werner WW, Beach ML, et al. Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract infection pathogens in hospitalized patients in Latin America. *J Antimicrob Chemother*. 2000;45:295-303.