

UNIVERSIDADE REGIONAL DE BLUMENAU
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E
PARASITÁRIAS

DEYSE MARIA DEMARCO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA EMPÍRICA PARA O TRATAMENTO
DE INFECÇÃO URINÁRIA NÃO COMPLICADA: HORA DE
MUDAR?

BLUMENAU
2011

DEYSE MARIA DEMARCO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA EMPÍRICA PARA O
TRATAMENTO DE INFECÇÃO URINÁRIA NÃO
COMPLICADA: HORA DE MUDAR?

Trabalho de conclusão do curso de especialização em Doenças Infecciosas e Parasitárias do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Regional de Blumenau, como requisito parcial à obtenção do título de especialista, realizado sob orientação do Prof. Dr Eduardo Monguilhott Dalmarco.

BLUMENAU
2011

FOLHA DE APROVAÇÃO



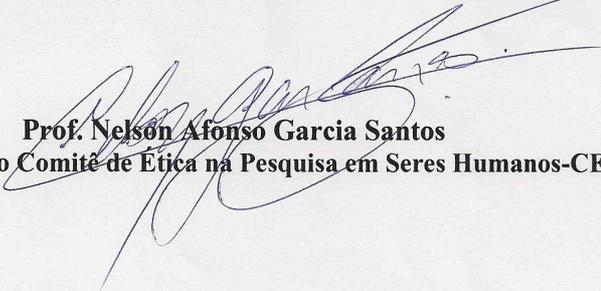
www.furb.br

UNIVERSIDADE REGIONAL DE BLUMENAU

ATESTADO

Atestamos, para os devidos fins, que o protocolo do TCC / PESQUISA , intitulado, “**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA EMPÍRICA PARA O TRATAMENTO DE INFECÇÃO URINÁRIA NÃO COMPLICADA: HORA DE MUDAR?**” tendo como pesquisador(a) responsável, **Eduardo Monguilhott Dalmarco**, foi protocolado neste Comitê **sob nº 181/10 e aprovado na reunião de 18/11/10**. Gostaríamos de salientar que, embora aprovado, quaisquer outras alterações dos procedimentos e metodologias que houver durante a realização do projeto em questão, deverá ser informado imediatamente à Comissão de Ética na pesquisa em Seres-Humanos da FURB. Existindo TCLE (Termos de Consentimento Livre e Esclarecido) duas vias dos Termos deverão ser assinados pelos responsáveis. Uma cópia deverá ser entregue aos responsáveis e a outra deverá ser mantida pelo pesquisador por um período de até cinco anos, conforme legislação.

Blumenau, 18 de novembro de 2010.


Prof. Nelson Afonso Garcia Santos

Coordenador do Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos-CEPH

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Eduardo, orientador, que esteve sempre presente durante a elaboração do projeto e execução do trabalho, amparando diante das muitas dúvidas e incertezas.

Sou grata também ao Professor Caio, coordenador do curso, que proporcionou a oportunidade de aprendizado neste curso.

Ao FUMDES por tornar possível a realização deste curso.

RESUMO

As infecções bacterianas sempre tiveram grande importância na história da atenção à saúde em todo o mundo, e com o advento da antibioticoterapia este problema parecia estar solucionado. Porém atualmente observa-se um aumento expressivo de cepas de microorganismos resistentes a múltiplos agentes antimicrobianos, entre elas se destaca o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, que tem um papel ainda maior quando se analisam as taxas de infecção hospitalar. Este trabalho tem como objetivo verificar a sensibilidade das bactérias isoladas em uroculturas no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Regional de Blumenau entre o período de janeiro de 2007 e outubro de 2010, aos fármacos antimicrobianos indicados pela literatura e padronizados pela Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, para o tratamento empírico das infecções urinárias não complicadas, comparar os dados obtidos às recomendações da Organização Mundial de Saúde em fármacos considerados com primeira escolha para o tratamento empírico das Infecções de Trato Urinário não-complicadas, verificar se as atuais recomendações terapêuticas da literatura podem ser aplicadas a realidade estudada. Diante do aqui exposto, esse trabalho se propõe a analisar os microorganismos mais prevalentes em uroculturas provenientes Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Regional de Blumenau e sua sensibilidade a antimicrobianos, associando a sensibilidade aos antimicrobianos com os medicamentos mais recomendados pela literatura para o tratamento desta infecção, traçando assim, uma análise comparativa entre as bactérias mais prevalentes e as indicações terapêuticas descritas na literatura com a realidade desta região (Blumenau – SC). Esta pesquisa foi submetida a análise e aprovação do Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos da instituição, sob parecer número 181/10. Para alcançar tais objetivos foram coletados dados que passaram por filtros e posteriormente analisados e colocados em tabelas e gráficos. Neste contexto concluiu-se que a listagem de antimicrobianos contida na RENAME mostra-se adequada para a realidade local, uma vez que contempla a maioria das drogas utilizadas no tratamento das ITUs conforme a literatura, bem como aquelas apontadas por este estudo com as mais efetivas.

Palavras chave: Tratamento empírico. Infecção urinária. MRSA.

ABSTRACT

Bacterial infections have always had great importance in the history of health care worldwide, and with the advent of antibiotics this problem seemed solved. But now there is a significant increase of strains of microorganisms resistant to multiple antimicrobial agents, among them stands out methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, which has an even greater role when examining the rates of hospital infection. This work aims to determine the sensitivity of bacteria isolated from urine cultures in the Clinical Laboratory of the Regional University of Blumenau the period between January 2007 and October 2010, to antimicrobial drugs indicated in the literature and standardized by the National List of Essential Medicines, for empiric treatment of uncomplicated urinary tract infections, to compare the results to the recommendations of the World Health Organization considered as first choice drugs for empirical treatment of urinary tract infections uncomplicated, verify that the current treatment recommendations from the literature can be applied to the studied reality. Before the herein, this work is to analyze the most prevalent microorganisms in urine cultures from the Clinical Analysis Laboratory of the Regional University of Blumenau and their sensitivity to antibiotics, combining sensitivity to antimicrobial drugs with the most recommended in the literature for the treatment of this infection, thus tracing out a comparative analysis of the bacteria most prevalent and the therapeutic indications described in the literature with the reality of this region (Blumenau - SC). This research was subject to review and approval of the Ethics Committee on Human Research of the institution, on the advice number 181/10. To achieve these objectives we collected data that passed through filters and then analyzed and placed in tables and graphs. In this context we conclude that the listing of antimicrobials contained in RENAME appears to be suitable for the local reality, as it contemplates the majority of drugs used to treat UTIs according to the literature, as well as those highlighted by this study with the most effective.

Keywords: Empirical treatment. Urinary tract infection. MRSA.

ABREVIATURAS E SIGLAS

CEPH: Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

CNS: Conselho Nacional de Saúde

ITU: Infecção do trato urinário

LAC: Laboratório de Análises Clínicas

OMS: Organização Mundial da Saúde

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a metilina

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

TU: Trato urinário

TSA: Teste de sensibilidade a antimicrobianos

URC: Cultura urinária

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS	10
2.1 OBJETIVO GERAL	10
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	11
4 MÉTODO DE PESQUISA	15
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	18
6 CONCLUSÃO.....	25
REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

As Infecções do Trato Urinário (ITU) podem ser consideradas a segunda infecção mais comum que acomete o homem, sendo o estado gripal a mais frequente (SOUSA e FERNANDEZ, 2004) e (FUIT, 2004).

Segundo Riella (1996), define-se ITU quando, além de colonização bacteriana, microorganismos ali sediados se multiplicam produzindo ou não manifestações clínicas perceptíveis.

As infecções bacterianas sempre tiveram grande importância na história da atenção à saúde em todo o mundo, sendo responsável por grande morbidade e mortalidade. Com o advento da antibioticoterapia este problema parecia estar solucionado. Porém atualmente observa-se um aumento expressivo de cepas de microorganismos resistentes a múltiplos agentes antimicrobianos, entre elas se destaca o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA). Essas bactérias têm um papel ainda maior quando se analisam as taxas de infecção hospitalar.

A vulnerabilidade da anatomia humana é responsável pela incidência das infecções do trato urinário. Estima-se que cerca de 10% das mulheres têm episódio de infecção urinária por ano (HAUSER, 2008) e (MATUTE, 2003).

Para definir-se um diagnóstico de ITU, a presença de bactéria na urina do paciente é imprescindível. De acordo com Riella (1996) e McPhee e Papadakis (2010), já é clássico aceitar-se $>10^5$ microorganismos/ml de urina como indicativo de infecção do trato urinário.

As ITUs podem ser classificadas como “complicadas” e “não-complicadas”. As infecções não-complicadas são aquelas aonde o organismo patogênico é previsível, em mulheres jovens, sadias, não-grávidas. Já as ITUs complicadas enquadram-se em todas as outras situações não citadas anteriormente (HAUSER, 2008).

As recidivas da infecção após o tratamento com antibióticos podem ser resultantes da mesma cepa infectante inicial ou uma infecção por uma nova cepa (SILVA, 2006) e (McPHEE; PAPADAKIS, 2009).

Ainda de acordo com Silva (2006), geralmente estas recidivas podem ocorrer após segunda semana do término do tratamento, oriundas de uma infecção renal ou prostática não resolvida ou uma colonização vaginal persistente.

Não sendo solicitada uma cultura de urina quantitativa, é praticamente impossível associar o microorganismo isolado com uma infecção urinária, pois é possível isolar

microorganismos da flora normal do paciente. Assim, devem-se utilizar critérios padronizados para a interpretação das uroculturas (NICOLE et al, 2006).

A resistência bacteriana aos antibióticos comumente aplicados no tratamento são hoje responsáveis pela ineficácia do tratamento e persistência ou recidiva da infecção. Da mesma forma, antibióticos utilizados de forma empírica, indicados apenas pelo diagnóstico presuntivo da infecção, ou seja, a ausência de confirmação laboratorial da infecção e do teste de sensibilidade a agentes antimicrobianos leva muitas vezes a um tratamento desnecessário, equivocado, sem resultados positivos e ainda podendo levar a uma maior resistência antimicrobiana (McPHEE; PAPADAKIS, 2010).

Logo, o conhecimento da taxa de resistência e associação local são críticos para prescrições terapêuticas apropriadas ou alternativas, uma vez que uma terapêutica adequada desde o início do tratamento pode ser crucial para determinar o desfecho do tratamento, reduzindo a morbidade e mortalidade associadas.

Diante do aqui exposto, esse trabalho se propõe a analisar os microorganismos mais prevalentes em uroculturas provenientes do LAC – Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Regional de Blumenau (FURB) e sua sensibilidade a antimicrobianos, associando a sensibilidade aos antimicrobianos com os medicamentos mais recomendados pela literatura para o tratamento desta infecção, traçando assim, uma análise comparativa entre as bactérias mais prevalentes e as indicações terapêuticas descritas na literatura com a realidade desta região (Blumenau – SC).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a sensibilidade das bactérias isoladas em uroculturas no Laboratório de Análises Clínicas da FURB entre o período de janeiro de 2007 e outubro de 2010, aos fármacos antimicrobianos indicados pela literatura e padronizados pela RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (BRASIL, 2009), para o tratamento empírico das infecções urinárias não complicadas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar os dados obtidos às recomendações da OMS em fármacos considerados com primeira escolha para o tratamento empírico das Infecções de Trato Urinário não-complicadas,
- Verificar se as atuais recomendações terapêuticas da literatura podem ser aplicadas a realidade estudada.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Como define Riella (1996), ITU é quando, além de colonização bacteriana, microorganismos sediados no trato urinário (TU) multiplicam-se, produzindo ou não manifestações clínicas perceptíveis.

De acordo com Silva (2006), as infecções urinárias agudas podem ser classificadas em: infecção das vias urinárias baixas (uretrites, cistites) e infecção das vias urinárias altas (pielonefrites agudas).

A infecção do trato urinário quando acomete apenas as vias baixas (uretra e bexiga) pode ser considerada como benignas. Já quando acometem os rins (pielonefrites) são consideradas de maior gravidade e necessitam de maior atenção quando ao diagnóstico, isolamento do patógeno envolvido e tratamento (HAUSER, 2008).

De acordo com Wilson e Gaiado (2004) e Mathal, Jones e Pfaller (2001), as infecções de trato urinário são o tipo de infecção hospitalar mais prevalente nos Estados Unidos, respondendo por cerca de 35% de todas as infecções hospitalares. Também são a segunda causa de bacteremia em pacientes internados. As ITUs sintomáticas geram cerca de 7 milhões de consultas médicas ambulatoriais, 1 milhão de consultas em pronto-socorro e 100.00 hospitalizações por ano. Isto leva a um custo estimado de 1,6 bilhão de dólares ao ano, apenas considerando as ITUs adquiridas na comunidade.

As ITUs podem ser classificadas em “não complicadas” e “complicadas”. ITUs “não complicadas” são as que acometem mulheres jovens, saudáveis e fora do período de gestação. Todas as outras formas de ITU são consideradas como “complicadas”, incluindo as que acometem indivíduos com anormalidades estruturais, em pacientes com comorbidades, infecções adquiridas em ambiente hospitalar, entre outras. (HAUSER, 2008)

Segundo Silva (2006) o diagnóstico da infecção de trato urinário é feito através do isolamento de microorganismos patogênicos na urina, uretra ou rins, aonde haja uma concentração superior a 100.000 Unidades Formadoras de Colônia por mililitro de urina (10^5 UFC/mL) em uma amostra de urina corretamente coletada.

Esta amostra deve ser colhida após cuidadosa limpeza da região perineal, e de preferência, deve ser examinado o jato médio urinário (RIELLA, 1996) e (SOUZA e FERNANDEZ, 2004).

Existem algumas circunstâncias especiais nas quais a infecção urinária autêntica possa não apresentar bacteriúria significativa, sendo isolado um número menor de bactérias (10^2 a

10^4 UFC/mL), e mesmo assim podendo ser considerado o diagnóstico de infecção urinária. (SILVA, 2006).

Fatores como o uso de antimicrobianos no período da urocultura, ou até 3 a 4 dias antes da urocultura; presença de bactérias com menor poder de replicação (gram-positivas); hiperhidratação do paciente e colheita de amostra de urina pouco tempo após uma micção, são fatores que podem justificar o número menor do que 10^5 UFC/ml na urina do paciente (RIELLA, 1996).

O diagnóstico de ITU exige a conjugação de esforços clínicos e laboratoriais. Existem formas clínicas oligossintomáticas ou assintomáticas que só terão o diagnóstico ou suspeitas clínicas em função da existência de uma associação entre o que o paciente apresenta e um resultado de uma urocultura quantitativa para afirmarmos o diagnóstico definitivo de ITU (RIELLA, 1996).

A urocultura é caracterizada por Riella (1996) como o exame mais importante para o diagnóstico de ITU porque não apenas indica a ocorrência de multiplicação bacteriana no TU, mas permite o isolamento do agente causal e o estudo de sua sensibilidade frente aos antibacterianos.

Segundo Silva (2006), as infecções das vias urinárias se dividem em hospitalares (geralmente associadas a cateterismo vesical) e as infecções ditas ambulatoriais. As infecções agudas sintomáticas em pacientes ambulatoriais ocorrem frequentemente em mulheres jovens em idade inferior a 50 anos. A bacteriúria assintomática é mais frequente nos idosos acima de 65 anos, independentemente do sexo.

As infecções baixas do trato urinário revelam, frequentemente, disúria, polaciúria, dor ou mal estar púbico, urgência miccional; às vezes, ocorre dor forte e aguda no final da micção. A urina mostra-se habitualmente turva e hematúria terminal pode ocorrer. Estes são caracterizados como sintomas clássicos de uma infecção sintomática de trato urinário (RIELLA, 1996) e (ROBERT, 2001).

As bactérias da família *Enterobacteriaceae* são as principais causadoras de infecção do trato urinário, sendo a *Escherichia coli* o agente etiológico mais comum. Outros agentes menos frequentes podem causar infecção, incluindo os cocos Gram-positivos, bactérias anaeróbias, *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., micobactérias, fungos, protozoários e vírus (SILVA, 2006).

Já de acordo com Hauser (2008), os agentes etiológicos mais frequentemente isolados nas ITUs não complicadas são: *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp e outras enterobactérias. Nas ITUs complicadas frequentemente se

observa bactérias mais resistentes aos antibióticos, destacando-se: *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter ssp*, *Serratia ssp*, *Citrobacter ssp* e *Staphylococcus aureus*.

Wilson e Gaiado (2004) também relatam que as enterobactérias, especialmente a *E. coli*, são as principais causadoras de ITUs adquiridas na comunidade, porém ressaltando que tem-se observado um declínio na prevalência de infecção por esta bactéria. Quanto as ITUs hospitalares o autor relata um franco declínio de *E. coli*, *Proteus sp* e *Pseudomonas sp*, desde a década de 1980, observando-se um aumento de infecções por *Klebsiella pneumoniae* e estreptococos do grupo B.

Geralmente, as *E. coli* que produzem a infecção urinária provem das fezes do próprio doente. A sorotipagem destas bactérias permitiu evidenciar que elas colonizam o intestino, inicialmente e depois, a região perineal e o trato urinário dos indivíduos que se infectam. A via mais comum de infecção do TU é a ascendente. As bactérias da região periuretral adentram a uretra e colonizam as células vesicais (RIELLA,1996).

Segundo o Reese, Betts e Gumustop (2002), o tratamento empírico das infecções de trato urinário é recomendado de acordo com o diagnóstico sindrômico. De modo geral, estas infecções continuam sendo tratadas pelo método convencional, através do uso de antibacterianos pelo período de cerca de sete dias.

Já para Hauser (2008) a cistite aguda não complicada pode ser adequadamente tratada com Trimetropim-sulfametoxazol oral, de forma empírica, por três dias. Tendo em vista que este agente é eficaz contra a maioria das *E. coli*, enterobactérias e cepas de *S. saprophyticus*, que frequentemente causam estas infecções. Como alternativa para pacientes alérgicos, as quinolonas orais (ciprofloxacina e levofloxacina) são indicadas.

Hauser (2008) indica para tratamento das pielonefrites não complicadas o uso de quinolona por via oral, como ciprofloxacina e levofloxacino, ou ainda o uso de cefalosporinas de 3ª geração. Nos casos de pielonefrites não complicadas associadas com a observação de bactérias Gram positivas na urina o tratamento proposto se dá com o uso de aminopenicilinas podendo ser associadas a inibidores da beta-lactamase ou aminoglicosídeos, como por exemplo o uso de amoxicilina com ou sem clavulanato, ou eventualmente associada a gentamicina.

É indicado o uso de cefalosporinas de 4ª geração (Cefepima, por exemplo) ou quinolonas por via oral (Ciprofloxacina ou Levofloxacina), quando se trata de infecções complicadas do trato urinário. Nestes casos se associados com a presença de Gram positivos na urina o tratamento proposto passa a ser a associação de aminopenicilina com aminoglicosídeo (Ampicilina + Gentamicina) (HAUSER, 2008) e (PAGE et al, 1999).

Para o tratamento empírico da pielonefrite aguda recomenda-se ampicilina associada à gentamicina por via venosa ou um dos seguintes antibióticos: Ciprofloxacino, Ofloxacino, Sulfametoxazol-Trimetropim por via oral. Na pielonefrite crônica usam-se os mesmos agentes, porém apenas com o aumento do tempo de tratamento. Para a cistite aguda atualmente recomenda-se o uso de um dos seguintes citados: Cefalexina, Ciprofloxacino, Nitrofurantoína, Norfloxacino, Ofloxacino, ou Sulfametoxazol-Trimetropim (McPHEE e PAPADAKIS, 2010).

Tendo em vista que a *Escherichia coli* é o agente mais comum nas infecções urinárias primárias, respondendo por cerca de 90% dos casos, verifica-se que as drogas de escolha para o tratamento desta bactéria são: Fluoroquinolonas (Ciprofloxacino, Levofloxacino, Ofloxacino e Moxifloxacino), Nitrofurantoína, Sulfametoxazol-Trimetropim, ou Cefalexina (McPHEE e PAPADAKIS, 2010).

O Ministério da Saúde recomenda o tratamento para cistites não complicadas e bacteriúrias assintomáticas em gestantes com: Cefalexina, Amoxicilina, Norfloxacina ou Sulfametoxazol-Trimetropim. Para pielonefrites agudas a recomendação é de tratamento com Norfloxacino ou Ciprofloxacino (BRASIL, 2001).

Por outro lado, Zervos et al (2003) relatam em seu estudo uma diminuição da sensibilidade às quinolonas, em todas as bactérias estudadas em 10 hospitais norte-americanos no período de 1990 a 2000, incluindo *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter sp* e *S. aureus*.

Este aumento da resistência bacteriana deve-se principalmente ao uso indiscriminado de agentes antimicrobianos. Hooton e Levy (2001), relatam em seu estudo, que nos Estados Unidos são utilizadas cerca de 190 milhões de doses diárias de antibióticos em hospitais e que são prescritos antibióticos em cerca de 145 milhões de consultas em pacientes não internados (pronto-socorro e ambulatoriais). No mesmo estudo o autor estima que dos cerca de 190 milhões de doses administradas nos hospitais apenas cerca de 25 a 45 % destas sejam efetivamente necessárias. E para as cerca de 145 milhões de prescrições de antibióticos para pacientes não internados, entre 20 e 50% destas prescrições são de fato necessárias.

4 MÉTODO DE PESQUISA

Delineamento: Coorte retrospectivo de pacientes com urocultura positiva, provenientes do Laboratório de Análises Clínicas da FURB, no período de 1º de janeiro de 2007 a 30 de outubro de 2010. Pacientes com uroculturas positivas serão considerados aqueles com crescimento de mais de 10^5 UFC/mL (Unidades formadoras de colônias por mL). Serão coletadas informações relativas à bactéria isolada e sua sensibilidade aos agentes antimicrobianos.

Cultura de Urina: Para o processamento das amostras de urina realizou-se a homogeneização e semeadura por esgotamento com alça calibrada em meio de cultura - Ágar CLED e meio seletivo e diferencial - Agar MacConkey (MC). Após verificação de positividade quando ocorreu crescimento acima de 10^5 UFC/mL, procedeu-se à identificação do microrganismo, através do método descrito a seguir e antibiograma específico para o grupo do organismo isolado.

Identificação bacteriana: Para a identificação dos microrganismos Gram-negativos foram realizados os testes: oxidase, indicador de pH (TSI), produção de gás, produção de gás sulfídrico, uréia, motilidade, lisina, indol e citrato.

Para a identificação dos microrganismos Gram-positivos, foram realizados testes de catalase, coagulase, novobiocina, hemólise, bacitracina, bile esculina, meio de tolerância ao sal e optoquina.

Antibiograma: Para a realização do antibiograma, utilizou-se como referência, o The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) e o método utilizado foi o de Kirby-Bauer ou método da difusão de disco. O meio utilizado para esta prova foi o de Mueller Hinton por possuir propriedades que permitem o crescimento da maioria dos microrganismos não permitindo que o perfil nutricional interfira na sensibilidade ou resistência das bactérias aos antibióticos. Após semeadura e incubação em estufa de cultura a $36^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ por 24 horas foi realizada a leitura das placas. Com o auxílio do halômetro mediram-se, em milímetros, os halos dos antibióticos, com a placa fechada.

Os antimicrobianos utilizados nos antibiogramas foram no caso da bactéria ser caracterizada como Gram-positiva: Amicacina, Ampicilina, Cefalotina, Ceftriaxona, Sulfometoxazol+Trimetroprim, Norfloxacin, Penicilina, Ciprofloxacina, Nitrofuratoína, Tetraciclina. No caso da bactéria ser Gram-negativa: Amicacina, Ampicilina, Cefalotina,

Ceftriaxona, Sulfometoxazol+Trimetroprim, Norfloxacin, Ciprofloxacina, Nitrofuratoína, Tetraciclina, Imipenem.

Os dados foram analisados estatisticamente e seus resultados apresentados em forma de tabelas e/ou gráficos.

Crêterios de inclusão:

1. Uroculturas com resultados positivos (crescimento de mais de 10^5 UFC/ml) realizadas pelo Laboratório de Análises Clínicas da FURB.

Crêterios de exclusão:

1. Resultados de urocultura negativos para quaisquer microorganismos;
2. Exames nos quais não tenha sido realizado também o teste de sensibilidade a agentes antimicrobianos.

Número de amostra: Todos os pacientes incluídos no período estudado e nos cr terios de escolha supracitados.

Coleta de dados: A coleta de dados aconteceu no mês de dezembro de 2010, no LAC da FURB, com prévia autoriza o do responsável pelo laboratório.

O processamento das informa es coletadas foi realizada tão logo foram obtidos os dados.

Para realiza o de pesquisa com seres humanos no Brasil, a resolu o do Conselho Nacional de Saúde (CNS), cuja referência   CNS 196/1996, estabelece as diretrizes e normas regulamentadoras envolvendo seres humanos. Determina também a necessidade de aprova o prévia do protocolo de pesquisa por Comitê de  tica na Pesquisa em Seres Humanos(CEPH). Esta resolu o incorpora, sob óptica do indivíduo e da coletividade os quatro referenciais básicos da bioética: autonomia, não-malef ci ncia, benef ci ncia e assegurar os direitos e deveres que dizem respeito a comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao estado.

Então, de acordo com a resolu o acima, foi encaminhado um projeto de pesquisa ao CEP desta institui o de ensino superior, sendo agraciado pelos responsáveis e devidamente aprovado no dia 18 de novembro de 2010 sob parecer número 181/10.

Os dados obtidos derivam do levantamento do material através do período de 2007 a 2010, resultando em 13.000 exames no geral, que posteriormente passaram por filtros de inclusão e exclusão, chegando a 275 uroculturas com TSA, dentre os quais somente 58 apresentaram o resultado de ITU positivo.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram analisados dados referentes a todos os exames de urocultura realizados no Laboratório de Análises Clínicas da FURB, no período de 01 de janeiro de 2007 a 30 de outubro de 2010, totalizando 275 exames de cultura urinária (URC) e teste de sensibilidade a antibióticos (TSA). Destes exames, 58 apresentaram resultado positivo para cultura urinária (21,09%), ou seja, crescimento de mais de 10^5 UFC/ml, sendo que todos estes exames apresentavam também o antibiograma. Portanto, foram incluídos no presente estudo o resultado destes 58 exames.

A *Escherichia coli* foi a bactéria encontrada com mais frequência, em 45 exames (77,58%), seguida por *Enterococcus faecalis* (2 exames – 3,44%), *Staphylococcus sp* (2 exames – 3,44%), *Klebsiella sp* (2 exames – 3,44%). *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter sp*, *Enterobacter aerogines*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus saprophyticus* foram isoladas em apenas uma amostra cada (1,72% cada), como mostra o gráfico 01.

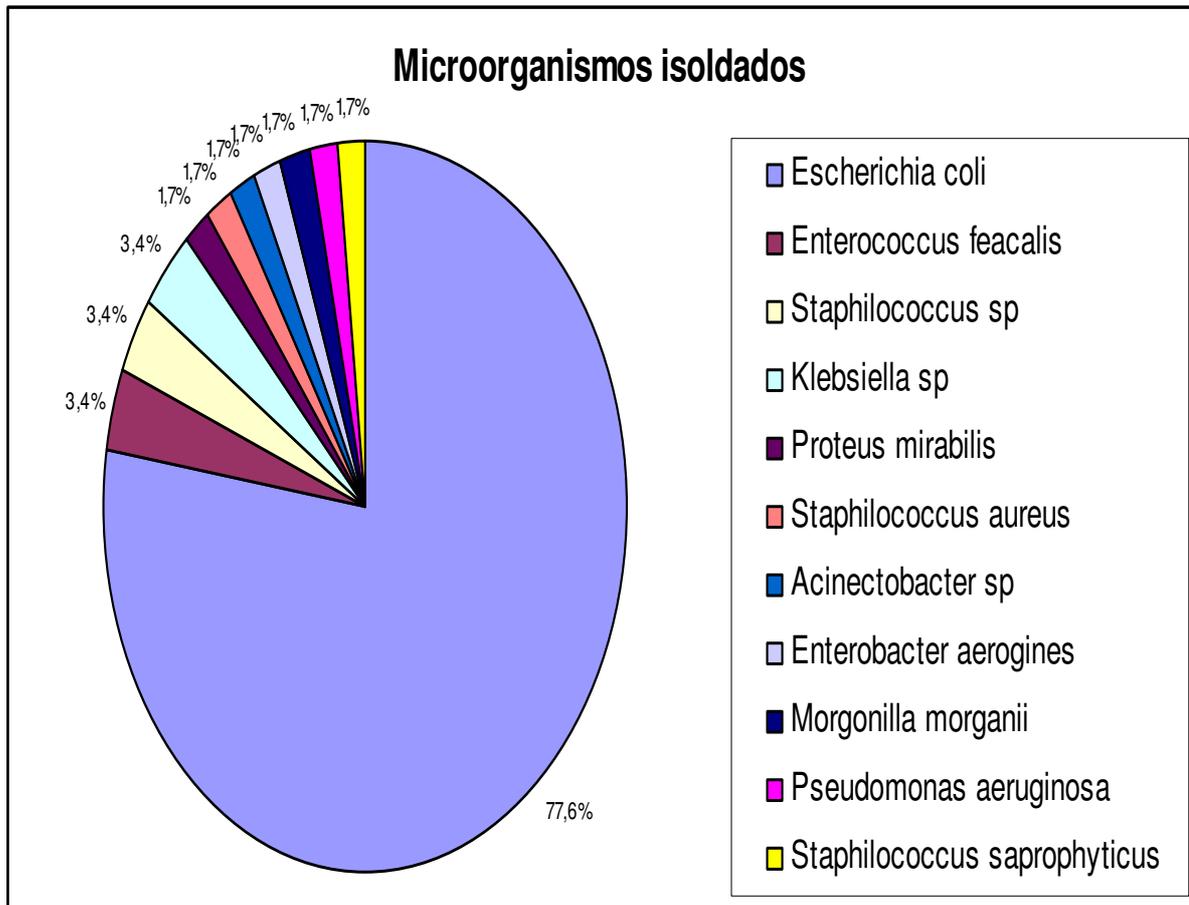


Gráfico 01: Microorganismos isolados em urocultura

Com relação às drogas testadas no antibiograma, a maioria está listada no RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (BRASIL, 2009), com exceção dos seguintes: Ácido Nalidíxico, Aztreonam, Levofloxacino, Limezolide, Meropenem, Tobramicina, Cefoxitina, Ampicilina-Sulbactam, Minociclina e Ertapenem, pois estas não são caracterizadas como drogas de escolha para o tratamento de infecção urinária.

Quanto a sensibilidade aos agentes antimicrobianos o resultado obtido em relação a cada microorganismo isolado encontra-se descrito nas tabelas 01 e 02.

Com relação à *Escherichia coli* (microorganismo mais frequentemente isolado), observamos o padrão de sensibilidade e resistência, conforme apresentado no gráfico 02.

Levando-se em consideração a alta prevalência da *E. coli* no presente estudo, conclui-se que o tratamento empírico das infecções de trato urinário deve ter uma boa eficácia contra esta bactéria. Atualmente preconiza-se o tratamento oral com um dos seguintes antibióticos: Cefalexina, Ciprofloxacino, Nitrofurantoína, Norfloxacino, Ofloxacino, ou Sulfametoxazol-Trimetropim, ou ainda, Ampicilina associada a Gentamicina por via venosa (McPHEE e PAPADAKIS, 2010).

Já o Ministério da Saúde brasileiro recomenda o tratamento empírico destas infecções com Cefalexina, Amoxicilina, Norfloxacina ou Sulfametoxazol-Trimetropim (BRASIL, 2001).

Neste estudo nenhuma amostra foi testada para sensibilidade a Cefalexina ou Amoxicilina de forma isolada.

Apenas 23 amostras de *E. coli* foram testadas para o Ciprofloxacino, sendo 73,9% sensíveis a este agente antimicrobiano. Das 42 amostras testadas para Nitrofurantoína, 92,9% foram sensíveis. Quanto à sensibilidade ao Norfloxacino, 84,2% de 38 amostras foram sensíveis. Com relação a sensibilidade ao Ofloxacino 100% das 5 amostras foram sensíveis. Ao Sulfametoxazol-Trimetropim 52,6% de 38 amostras foram sensíveis.

Deve-se observar que dentre os antibióticos testados para a *E. coli*, o Cefepime, o Cloranfenicol, a Gentamicina, o Meropenem, o Levofloxacino e a Cefoxitima, dentre outros, não apresentaram um único caso de resistência, devendo-se ressaltar que os referidos antibióticos não foram testados em todas as amostras, conforme se observa na tabela 01, 02 e no gráfico 02, pois algumas destas drogas não são de escolha para o tratamento de ITU.

Sensibilidade		Antibiograma																																		
		Amicacina	Ac Nalidixico	Amoxic + Clav	Ampicilina	Aztreonam	Cefalotina	Cefepime	Cefotaxima	Ceftazidima	Ceftriaxona	Ciprofloxacina	Cloranfenicol	Gentamicina	Imipenem	Levofloxacino	Limezolid	Meropenem	Nitrofuratoína	Norfloxacino	Penicilina	SMX - TMP	Tetraciclina	Tobramicina	Cefoxitina	Ampi Sulbactam	Oxacilina	Clartromicina	Vancomicina	Rifampicina	Clindamicina	Azitromicina	Eritromicina	Minociclina	Ertapenem	Doxaciclina
<i>Escherichia coli (total = 45)</i>																																				
S	5	5	29	5	33	1	15	24	36	34	17	8	14	15	14		7	39	32	1	20	7	4	15	3										3	5
R	2	3	9	17	3	2	0	2	1	1	6	0	0	2	0		0	3	6	2	18	9	0	0	0									1	0	
NT	38	37	7	23	9	42	30	19	8	10	22	37	31	28	31		38	3	7	42	7	29	41	30	42								41	40		
<i>Enterococcus faecalis (total = 2)</i>																																				
S			2				0			1	1			2			2	1	1	0																
R			0				1			0	0			0			0	1	1	1																
NT			0				1			1	1			0			0	0	0	0	1															
<i>Proteus mirabilis (total = 1)</i>																																				
S			0	1			1	1	1	1				1					0	1		0														
R			1	0			0	0	0	0				0					1	0		1														
NT			0	0			0	0	0	0				0					0	0		0														
<i>Staphylococcus aureus (total = 1)</i>																																				
S														1	1			1	1	1	1					1	1	1	1	1						
R														0	0			0	0	0	0					0	0	0	0	0						
NT														0	0			0	0	0	0					0	0	0	0	0						
<i>Acinetobacter sp (total = 1)</i>																																				
S	1						0	0			0			1	0		1				0	1													1	
R	0						1	1			1			0	1		0				1	0														0
NT	0						0	0			0			0	0		0				0	0														0
<i>Staphylococcus sp (total = 2)</i>																																				
S			1								1			1			1		2	0					1	1	1	1		1	1					
R			0								0			0			0		0	1					0	0	0	0		0	1					
NT			1								1			1			1		0	1					1	1	1	1		1	0					
<i>Klebsiella sp (total = 2)</i>																																				
S	1		0	0	0		1		0	0	1		1	1	2			1	1		1	0	0											1		
R	1		2	1	1		1		1	1	1		1	0	0			1	1		1	1	1											0		
NT	0		0	1	1		0		1	1	0		0	1	0			0	0		0	1	1												1	
<i>Enterobacter aerogenes (total = 1)</i>																																				
S							1	1	1	1										1		1													1	
R			1	1	1															1																
NT																																				
<i>Morganella morganii (total = 1)</i>																																				
S	0				1	0		1	1											1	1	0		0											1	
R	1				0	1		0	0											0	0	1		1												
NT	0				0	0		0	0											0	0	0		0												
<i>Pseudomonas aeruginosa (total = 1)</i>																																				
S				1					1	1				1						1																
R				0					0	0				0						0																
NT				0					0	0				0						0																
<i>Staphylococcus saprophyticus (total = 1)</i>																																				
S											1	1								1	1	1	1	1												
R											0	0								0	0	0	0	0										1	1	
NT											0	0								0	0	0	0	0											0	0

Tabela 01: Antibiograma por microorganismo isolado.

S – Sensível; R – Resistente; NT – Não Testado.

Em branco significa não testado.

Bactéria	<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Acinetobacter sp</i>	<i>Staphylococcus sp</i>	<i>Klebsiella sp</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
	Ofloxacino	100								100	
Doxaciclina					100						
Ertapenem	75,00							100			
Minociclina							100				
Eritromicina						50					
Azitromicina						100					0
Clindamicina				100							
Rifampicina				100		100					0
Vancomicina				100		100					
Claritromicina				100		100					
Oxacilina				100		100					
Ampi Sulbactam	100										
Cefoxitina	100						0	100	0		100
Tobramicina	100				100						
Tetraciclina	43,75	0	0				0				100
SMX - TMP	52,63			100	0	0	50	100	0		100
Penicilina	33,33	50				100					
Norfloxacino	84,21	50	100	100			50	0	100		100
Nitrofuratoína	92,86	100	0	100		100	50	100	100	100	100
Meropenem	100				100						
Limezolid				100							
Levofloxacino	100	100		100	0	100	100			100	
Imipenem	88,24		100		100		100				
Gentamicina	100						50				100
Cloranfenicol	100	100									100
Ciprofloxacina	73,91	100	100		0		50	100		100	
Ceftriaxona	97,14		100			100	0	100			
Ceftazidima	97,30		100				0	100	100	100	
Cefotaxima	92,31	0	100		0			100	100		
Cefepime	100				0		50				
Cefalotina	33,33								0		
Aztreonam	91,67		100				0	0	100	100	
Ampicilina	22,73	100	0			100	0	0			
Amoxic + Clav	76,32						0	0			
Ác Nalidíxico	62,50										
Amicacina	71,43				100		50		0		

Tabela 02: Percentual de microorganismos sensíveis aos antibióticos, excluindo as amostras onde o antibiótico em questão não foi testado.

Em branco quando nenhuma amostra foi testada.

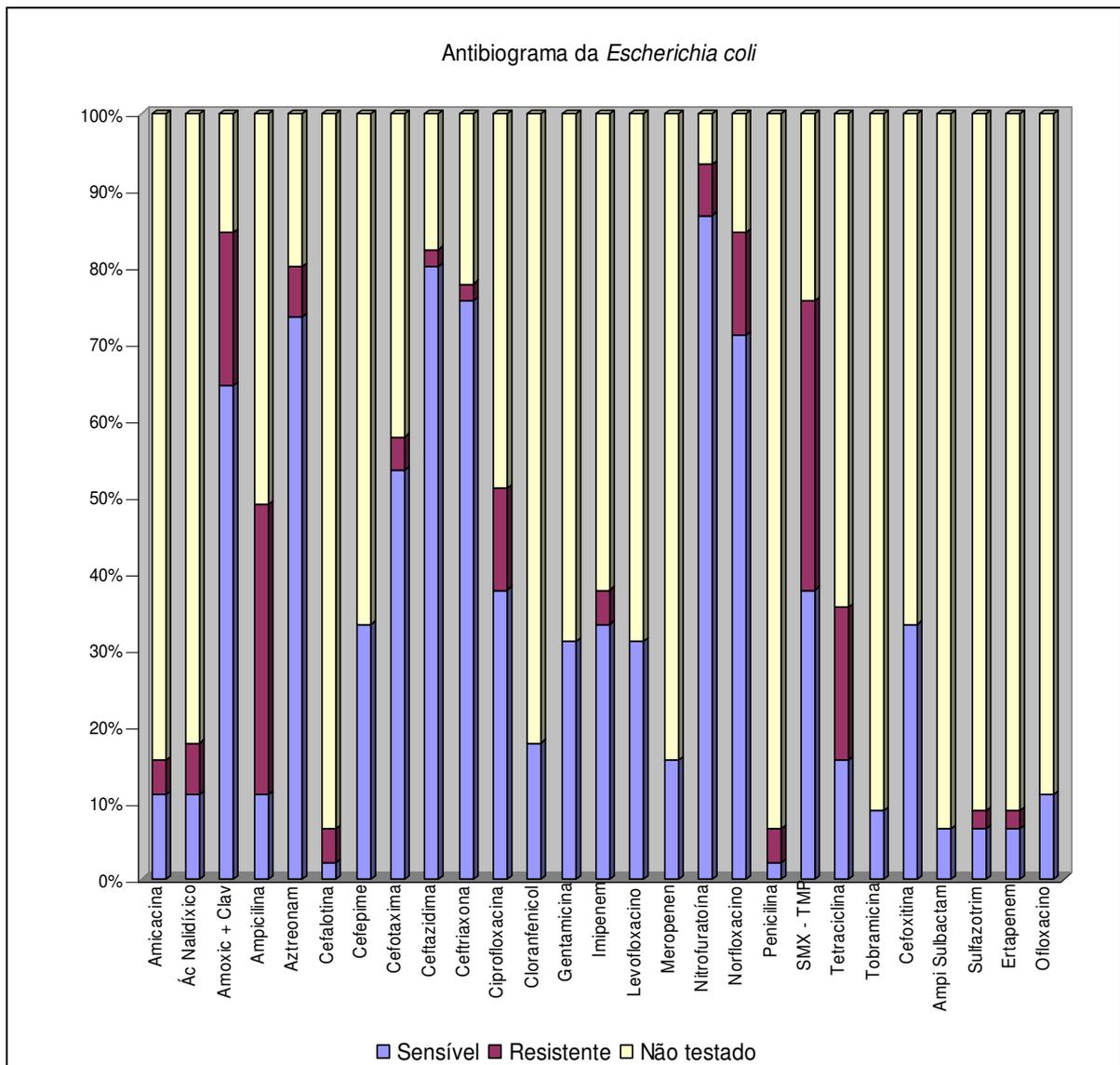


Gráfico 02: Resultados do antibiograma da *Escherichia coli*.

Observa-se intermediária sensibilidade da *E. coli*, a associação Amoxicilina-Clavulanato (23,7% de resistência).

Com relação aos demais microorganismos isolados pode-se observar os seguintes resultados:

A associação Sulfametoxazol-Trimetopim mostrou-se além de pouco efetiva contra a *E. coli*, ineficaz contra o *Acinetobacter sp*, o *Staphylococcus sp* e a *Morganella morganii*. Sendo eficaz apenas nos poucos casos de *S. Aureus*, *E. aerogenes* e *S. Saprophyticus*.

Todas as quinolonas apresentaram índices de sensibilidade satisfatórios. Dentre as recomendados pela literatura destaca-se o Norfloxacino que além de eficaz contra 84,21% das amostras de *E. coli*, se mostrou eficaz contra *Proteus mirabilis*, *S. aureus*, *Morganella morganii* e *Staphylococcus saprophyticus*.

Também destaca-se a da Nitrofurantoína, também indicada na literatura, que foi eficaz em 92,9% das *E.coli* e em 100% dos casos de *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus sp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus saprophyticus*.

A ampicilina de forma isolada não apresenta bons resultados, porém quando associada a gentamicina, conforme preconiza a literatura, apresenta um adequado perfil de sensibilidade, sendo eficaz em 100% dos casos de *E. coli*, *S. saprophyticus*, *E. faecalis* e *Staphylococcus sp.*

Dentre os demais antibióticos testados destacam-se ainda a Levofloxacina e algumas cefalosporinas como a Ceftriaxona, Ceftazidima e Cefotaxima.

A Levofloxacina foi eficaz contra todos os microrganismos testados com exceção do *Acinetobacter sp.*

A Ceftriaxona foi eficaz em 97,1% das *E.coli*, em 100% dos demais microrganismos isolados, com exceção da *Klebsiella sp.* A Ceftazidima apresentou resultados semelhantes, eficaz em 97,3% das *E. coli* e em todos os demais com exceção também da *Klebsiella sp.* Por fim a Cefotaxima foi eficaz em 92,31% das *E. coli* e em todas as amostras de *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes* e *Morganella morganii*.

Segundo Gupta (2001), a resistência ao sulfametoxazol/trimetoprima tem aumentado em todo o mundo, mesmo nas infecções comunitárias. Desde o final da década de 80 já se observava uma notável diminuição na susceptibilidade dos uropatógenos para esses antimicrobianos. Em 1997, Winstanley *et al.* relataram uma taxa média de resistência para as enterobactérias ao sulfametoxazol/ trimetoprima de 30%. No Brasil em 1998, segundo Berdichevski (1998), seu estudo mostrou que 34,25% dessa mesma classe de microrganismos estavam resistentes. Quando avaliados uropatógenos na América Latina pelo programa SENTRY, a frequência de resistência foi de 42,6%. Em nosso estudo, a taxa de resistência ao sulfazotrim para todas as bactérias foi de 40%, tornando-o inapropriado para terapia empírica, taxa que assemelha-se a encontrada no estudo de Bail (2005), 36,6% de resistência do sulfametoxazol/trimetoprima.

Quanto ao aumento de resistência bacteriana aos antibióticos observada atualmente muito se deve ao uso inapropriado e indiscriminado destes medicamentos. Conforme relatado por Hooton e Levy (2001) de todas as prescrições médicas de antibióticos, entre 20 e 50% destas são desnecessárias. Sendo relatado, no mesmo estudo, que alguns pontos devem ser levados em consideração a respeito da resistência a antibióticos:

- a) Dado quantidade e tempo suficiente de uso de determinado antibiótico, a resistência bacteriana vai aparecer;
- b) A resistência é de forma progressiva, de baixa, para média e alta;
- c) Organismos resistentes a um determinado antibiótico são mais prováveis de apresentarem resistência a outros antibióticos;
- d) Uma vez instalada a resistência bacteriana não vai desaparecer, podendo apenas regredir de forma muito lenta;
- e) Quando antibióticos são usados para um paciente, este uso afeta também outras pessoas por alterar também a microbiologia do meio ambiente.

Hooton e Levy (2001) ainda citam que, por exemplo, o *Streptococcus pneumoniae* levou cerca de 25 anos para desenvolver resistência a penicilina a ponto de se tornar um problema clínico, mas levou apenas 10 anos para ocorrer o mesmo em relação as fluorquinolonas.

Quanto aos motivos relacionados ao uso inapropriado de antibióticos temos aqueles relacionados ao paciente (ansiedade e falta de conhecimento a cerca do verdadeiro papel dos antibióticos e de suas indicações), relacionados ao médico (pressão exercida pelo paciente ou familiares, preocupação com relação a processos, preocupação com a perda da clientela pela não prescrição destes medicamentos e também falta ou não aplicação dos conhecimentos adquiridos), entre outros (HOOTON; LEVY, 2001)

6 CONCLUSÃO

Pode-se concluir pelo presente estudo que a *E. coli* é a principal causadora de infecção de trato urinário (ITU) nesta região, estando presente em 77,6% dos casos, o que condiz com os dados disponíveis na literatura utilizada como referência.

Dentre os antibióticos atualmente recomendados para o tratamento da infecção de trato urinário pela literatura, pode-se afirmar que a *E. coli* se mostrou particularmente sensível aos seguintes antibióticos: Gentamicina, Ciprofloxacino, Nitrofurantoína, Norfloxacino e Ofloxacino, levando a conclusão de que tanto a associação de Ampicilina e Gentamicina preconizada por via venosa, quanto a administração das quinolonas supracitadas por via oral são opções adequadas para o tratamento na região estudada. Além das Quinolonas recomendada, também pode-se concluir que o uso de Levofloxacino, Ceftriaxona, Ceftazidima e Cefotaxima também são eficazes para o tratamento das ITUs por *E. coli*.

Em contrapartida o uso do Sulfametoxazol-Trimetopim, atualmente recomendado na literatura, não se mostrou eficaz nas amostras estudadas de *E. coli*, e segundo o estudo, não recomenda-se utilizá-lo como opção terapêutica nestes casos.

Devido à característica do estudo ser retrospectivo, cabe ressaltar que a presente pesquisa não levou em consideração o histórico de saúde destes pacientes. Sabe-se que o uso prévio de antibióticos, as comorbidades, o uso de drogas imunossupressoras, a imunossupressão, cirurgia urológica prévia e a história clínica do paciente são fatores importantes para definir-se o perfil do paciente submetido ao exame de urocultura e seu consequente resultado.

Observa-se que os mesmos antibióticos citados com opções ao tratamento de infecção por *E. coli*, são eficazes também contra a maioria dos demais microorganismos isolados nas amostras, podendo seguir a mesma recomendação terapêutica.

Pode-se afirmar que a listagem de antimicrobianos contida na RENAME mostra-se adequada para a realidade local, uma vez que contempla a maioria das drogas utilizadas no tratamento das ITUs conforme a literatura, bem como aquelas apontadas por este estudo com as mais efetivas.

Deve-se ressaltar que as conclusões expostas são baseadas em uma amostra restrita e deve-se ter cautela ao extrapolar os resultados para a população em geral, , faze-se necessário que mais estudos nesta linha sejam feitos visando o conhecimento das bactérias presentes na comunidade e seu perfil de sensibilidade aos antimicrobianos.

REFERÊNCIAS

- ASTAL, E. Z. and YOUNIS, K. Increasing Ciprofloxacin Resistance Among Prevalent Urinary Tract Bacterial Isolates in Gaza Strip, Palestine. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, 3: 238–24, 2005.
- BERDICHEVSKI, R.H.; ZANARDO, J.C.; SOIBELMAN, M.; ANTONELLO, I. Prevalência de uropatógenos e sua resistência aos antimicrobianos em uroculturas realizadas no Hospital São Lucas da PUCRS. **Rev AMRIGS**. v.42, n.3, p.137-42, 1998.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de condutas médicas**. Brasília, 2001.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME**. 6.ed. Brasília: 2009.
- BOLON, M.K.; *et al.* The Magnitude of the Association between Fluoroquinolone Use and Quinolone-Resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, 48: 1934–1940, 2004.
- FLUIT, A.C.; *et al.* Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of Clinical blood isolates in Europe from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 and 1998. **Clin. Infect. Dis.**, 30: 454–460, 2000.
- GUPTA, K.; HOOTON, T.M.; STAMM, W.E. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. **Ann Intern Med**. v. 135, n.1, p.41-50, 2001.
- GUPTA, K.; SAHM, D.F.; MAYFIELD, D.; STAMM, W.E. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. **Clin Infect Dis**. v.33, n.1, p.89-94, 2001.
- HAUSER, A. R. **Antibióticos na prática clínica**: fundamentos para escolha do agente antibacteriano correto. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- HOOTON, T. M., LEVY, S. B. Antimicrobial resistance: a plan of action for community practice. **American Family Physician**, 63(6): 1087-96, 2001.
- IQBAL, J; *et al.* Increasing ciprofloxacin resistance among prevalent urinary tract bacterial isolates in Bangladesh. **Jpn J Med Sci Biol**, 50(6): 241–250, 1997.
- KARLOWSKY, J.A., *et al.* Fluoroquinolone-Resistant Urinary Isolates of *Escherichia coli* from Outpatients Are Frequently Multidrug Resistant: Results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance-Quinolone Resistance Study. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, 50: 2251-2254, 2006.
- KIM, H.B.; *et al.* In Vitro Activities of 28 Antimicrobial Agents against *Staphylococcus aureus* Isolates from Tertiary-Care Hospitals in Korea: a Nationwide Survey. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, 48: 1124-1127, 2004.

LING, T.K.W.; *et al.* Multicenter Antimicrobial Susceptibility Survey of Gram-Negative Bacteria Isolated from patients with Community-Acquired Infections in the People's Republic of China. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, 50(1): 374–378, 2006.

MATHAI, D.; JONES, R.N., PFALLER, M.A. Epidemiology and frequency of resistance among pathogens causing urinary tract infections in 1,510 hospitalized patients: a report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America). **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, 40: 129-136, 2001.

MATUTE, A.J.; *et al.* Resistance of uropathogens in symptomatic urinary tract infections in León, Nicaragua. **International Journal of Antimicrobial Agents**, 23: 506–509, 2003.

McPHEE, S.J.; PAPADAKIS, M.A. 2011 **CURRENT medical diagnosis & treatment**. 50ed. McGraw-Hill-Lange, 2010.

NICOLLE L.; *et al.* Uncomplicated urinary tract infection in women Current practice and the effect of antibiotic resistance on empiric treatment. **Canadian Family Physician**, 52, 2006.

PAGE, C.P.; CURTIS, M.J.; SUTTER, M.C.S.; WALKER, M.J.A. e HOFFMAN, B.B. **Farmacologia integrada**. Manole, 1: 437, 1999.

REESE, R.E.; BETTS, R.F.; GUMUSTOP, B. **Manual de Antibióticos**. MEDSI, 3: 640-664, 2002.

RIELLA, MIGUEL.C. **Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos**. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro 1996. 740 p.

ROBERT, J.; *et al.* Trends in quinolone susceptibility of Enterobacteriaceae among inpatients of a large university hospital: 1992–98. **Clin. Microbiol. Infect.**, 7: 553–561, 2001.

SOUSA, M.A.S.; FERNANDEZ, L.G. **Perfil de Susceptibilidade aos Antimicrobianos mais Comercializados para o Tratamento de Infecções do Trato Urinário no Ano de 2003 em Salvador – BA**. NewsLab, 67: 96-106, 2004.

SILVA, C.H.P.M.; *et al.* **Bacteriologia e micologia para o laboratório clínico**. Revinter, 2006.

TEKIN, O.; IBÝK, B. Increasing incidence of quinolone-resistant *E. coli* from urinary cultures in Ankara–Pursaklar region. **International Journal of Antimicrobial Agents**, 23: 416–417, 2004.

WILSON M. L., GAIDO, L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. **Clinical Infectious Diseases**, 38:1150-8, 2004.

ZERVOS, M. J., *et al.* Relationship between fluoroquinolones use and changes in susceptibility to fluoroquinolones of selected pathogens in 10 United States teaching hospitals, 1991 – 2000. **Clinical Infectious Diseases**, 37:1643-8, 2003.