

Cistite na Mulher Idosa

*Autoria: Federação Brasileira das Associações de
Ginecologia e Obstetrícia*

Elaboração Final: 00 de 2011

Participantes: Budib MA, Yokochi K, Simões R

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (MeSH terms): *Urinary Tract Infections; Cystitis; Aged; Menopause; Anti-Infective Agents, Urinary; Age Factors; Disease Susceptibility; Bacterial Infections; Bacteriuria; Ciprofloxacin; Estriol; Administration, Intravaginal*. Os artigos foram selecionados após avaliação crítica da força de evidência científica por especialistas da Sociedade participante, sendo utilizadas para as recomendações as publicações de maior força. As recomendações foram elaboradas a partir de discussão com o grupo elaborador. Toda a diretriz foi revisada por grupo especializado, independente, em diretrizes clínicas baseadas em evidências.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Apresentar diretrizes fundamentais para o tratamento da infecção do trato urinário na mulher idosa.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) é um importante problema clínico de elevada incidência em populações idosas, acometendo desde pessoas com capacidade funcional plena e que vive de forma independente na comunidade até idosos institucionalizados com diversas comorbidades. Apresenta-se de diversas maneiras, sob um contínuo de sinais clínicos e sintomas, podendo ser sintomáticas, assintomáticas, complicadas ou não complicadas.

Representa uma das infecções mais comuns em mulheres, afetando de 6% a 10% das mulheres jovens, mas com incidência dramaticamente elevada na mulher idosa. Em mulheres, a bacteriúria aumenta com a idade atingindo incidência de 20% naquelas acima dos 80 anos¹(B).

A epidemiologia das infecções urinárias em mulheres na pós-menopausa difere da mulher jovem devido às alterações anatômicas e funcionais do assoalho pélvico como prolapso genital, incontinência urinária, cirurgias urogenitais prévias e hipoestrogenismo^{2,3}(C).

1. QUAIS SÃO OS AGENTES ETIOLÓGICOS MAIS COMUNS NA ITU DAS MULHERES IDOSAS?

Os agentes infecciosos são semelhantes tanto para os casos sintomáticos quanto assintomáticos de ITU sendo que os agentes etiológicos mais comumente relacionados a ITU nas mulheres idosas são germes gram-negativos entéricos, em especial a *Escherichia coli*⁴(C)^{5,6}(D). Outros organismos menos frequentemente isolados são representados pelos demais gram-negativos como *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Proteus* e *Pseudomonas*. Entre os organismos gram-positivos, os estafilococos e os estreptococos do grupo B são os mais usualmente identificados⁷(C). *Candida spp* são isolados ocasionalmente, principalmente em pacientes portadoras de diabetes mellitus ou que estão recebendo terapia antimicrobiana de largo espectro.

Recomendação

A *E. coli* representa o agente etiológico mais comumente isolado em casos sintomáticos de ITU em mulheres idosas adquiridos na comunidade.

2. QUAIS SÃO OS FATORES RELACIONADOS AO AUMENTO DA INCIDÊNCIA DE ITU NAS MULHERES IDOSAS?

O aumento na incidência de ITU em mulheres idosas está associado ao declínio dos processos fisiológicos relacionados à manutenção da homeostase, incluindo a resposta imunológica deficitária⁸(D). Mulheres na pós-menopausa acometidas por infecção urinária recorrente apresentam em sua grande maioria, forte associação com história de infecção urinária em idade jovem. Desta maneira, pode-se inferir a importância de determinantes genéticos para ITU agudo não complicado em mulheres na pós-menopausa⁹(B)¹⁰(C). Contribui também para o aumento da incidência de ITU a deficiência estrogênica e diminuição da concentração dos lactobacillus acarretando aumento do pH vaginal favorecendo por conseguinte a colonização da vagina por uropatógenos como a *Escherichia coli*^{11,12}(C).

Com relação à atividade sexual, estudos não apresentam associação significativa com infecção do trato urinário, apesar de que estudo prospectivo avaliando mulheres na pós-menopausa precoce por período médio de 1,7 anos observou um aumento no risco de três a quatro vezes para aquisição de ITU sintomática (caracterizada como urocultura positiva $\geq 10^5$ UFC/ml e presença de pelo menos dois sintomas de infecção urinária aguda) após período de dois dias do intercurso sexual¹³(B)¹⁴(C).

Incontinência urinária apresenta associação consistente com infecção urinária tanto sintomática quanto assintomática em mulheres idosas¹⁰(C).

Estudos epidemiológicos sugerem que ITU ocorre com maior frequência em mulheres portadoras de diabetes mellitus¹⁵(D), sendo, portanto comum a associação encontrada entre ITU e mulheres na pós-menopausa⁴(C).

Recomendação

Mulheres na pós-menopausa não institucionalizadas, portadoras de incontinência urinária, diabetes mellitus e que apresentaram episódios progressos de ITU, estão sob elevado risco para aquisição de infecção do trato urinário.

3. A ANTIBIOTICOTERAPIA COM DURAÇÃO DE TRÊS DIAS É TÃO EFICAZ QUANTO A ANTIBIOTICOTERAPIA PROLONGADA NAS CISTITES NÃO COMPLICADAS DA MULHER IDOSA?

A ITU em mulheres idosas está associada à significativa morbidade, podendo em muitas ocasiões apresentar evolução desfavorável, levando a bacteremia e sepse¹⁶(D). O período ótimo de tratamento da ITU não complicado em mulheres idosas permanece ainda como assunto controverso, possivelmente em virtude das preocupações em torno da vulnerabilidade exibida por esta população.

Estudo randomizado desenhado com a proposta de analisar o tempo de tratamento de ITU não complicado em mulheres com média etária de 78 anos, observou que o emprego de ciprofloxacino 500 mg/dia pelo período de três dias não apresentou inferioridade quando comparado ao tratamento mantido por sete dias, analisando-se a erradicação bacteriana por meio de urocultura após período de dois dias do término do tratamento (97% versus 96% respectivamente) com RRA= 0,011 e IC 95%: -0,036 a 0,058¹⁷(A). Em contrapartida,

mulheres submetidas ao tratamento prolongado (sete dias) apresentaram eventos adversos com maior frequência tais como sonolência, perda de apetite, náusea e vômitos¹⁷(A).

Recomendação

O tratamento de ITU não complicada em mulheres idosas mantido pelo período de três dias apresenta resultados semelhantes em termos de erradicação do agente infeccioso quando comparado ao tratamento mantido pelo período de sete dias, além de estar relacionado a menores eventos adversos.

4. PACIENTES IDOSAS PORTADORAS DE BACTERIÚRIA ASSINTOMÁTICA DEVEM SER TRATADAS? O TRATAMENTO É INDICADO NAS PACIENTES PORTADORAS DE DIABETES MELLITUS?

O tratamento da bacteriúria assintomática em mulheres idosas não é indicado¹⁸(D). A instituição de terapia antimicrobiana nestes casos além de não estar relacionada à redução nos episódios sintomáticos de infecção, associa-se a eventos adversos e possibilita a re-infecção por microorganismos com maior resistência. A implementação da terapia medicamentosa visando o tratamento da BA em pacientes institucionalizadas também não está relacionada a melhoras de sintomas crônicos genitourinários como a incontinência urinária.

O diabetes mellitus por meio dos seus efeitos sobre o sistema de defesa (efeitos deletérios sobre o sistema imunológico, prejudicando a migração, fagocitose e quimiotaxia dos polimorfonucleares) possibilita a ocorrência de infecções¹⁹(C). Estudo analisando a prevalência da bacteriúria assintomática em mulheres acometidas pelo diabetes demonstrou que esta condição apresenta-

se com frequência maior quando comparada a mulheres sem a patologia (três vezes mais frequente)²⁰(B). É reconhecido também que ITU é patologia clínica frequente em mulheres com diabetes mellitus (pelos motivos declinados anteriormente) sendo que estas apresentam maior probabilidade de infecção sintomática e maior risco de hospitalização podendo evoluir para complicações tais como pielonefrite, abscesso perinéfrico e bacteriemia²¹(B)^{22,23}(C)²⁴(D). Desta maneira, apesar de não haver consenso, alguns grupos têm recomendado tanto o rastreamento quanto o tratamento dos casos de bacteriúria assintomática^{24,25}(D).

Em estudo prospectivo randomizado, mulheres com média etária de 53 anos (DP= 11,8 anos) diagnosticadas com diabetes mellitus e portadoras de bacteriúria assintomática, identificada por meio de urocultura positiva ($\geq 10^5$ UFC/ml em duas amostras consecutivas), foram submetidas a tratamento com administração de trimetoprim-sulfametoxazol (320 mg e 1.600 mg)/dia ou ciprofloxacino 500 mg/dia pelo período de 14 dias com seguimento pós-tratamento de 27 meses. Observou-se que no curso inicial da terapia houve significativa taxa de cura bacteriológica nas mulheres submetidas à antibioticoterapia (94%; 98%; 86% e 80% de cura nos 3^o, 14^o, 28^o e 42^o dias após tratamento, respectivamente)²⁶(A). Entretanto, em longo prazo, mulheres submetidas à terapia antimicrobiana apresentaram mais episódios de infecção assintomática (66 *versus* 23 episódios) respectivamente, bem como maior número de eventos adversos relacionados ao tratamento²⁶(A). Com relação à ocorrência de episódios de ITU sintomáticos não se observou diferença significativa mediante uso ou não do tratamento.

Recomendação

Não existem evidências consistentes que sustentem a indicação do tratamento da bacteriúria assintomática em pacientes idosas portadoras ou não do diabetes mellitus. A presença do diabetes não se constitui uma indicação formal para tratamento da bacteriúria assintomática.

5. A TERAPIA HORMONAL (TH) É EFICAZ PARA A PROFILAXIA DA ITU RECORRENTE?

Em mulheres na pós-menopausa, o advento do hipoestrogenismo determina numerosas modificações regressivas tanto genitais quanto extragenitais. Aliada às modificações atroficas observadas no trato genital, alterações na microbiota vaginal parecem contribuir com importante papel na patogênese da ITU nesta população. Por redução dos níveis circulantes de estrogênio a colonização da vagina por lactobacilos não mais predomina possibilitando elevação do pH vaginal e colonização por potenciais uropatógenos como a *Escherichia coli*, tornando estas mulheres mais susceptíveis a infecção²⁷(B). Não devemos nos esquecer também de considerar a maior prevalência, nesta população de outras condições como distúrbios da micção, prolapso genital e higiene perineal precária, que estão correlacionadas à maior susceptibilidade de infecção urinária. Em virtude destas observações, o tratamento hormonal tem sido proposto visando restabelecer o trofismo vaginal e flora²⁸(B)²⁹(C).

Estudo prospectivo randomizado, analisando mulheres na pós-menopausa com idade variando dos 44 aos 79 anos sob uso de terapia hormonal combinada (estrogênio conjugado equino 0,625 mg/dia associado ao acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg/dia) pelo período

de quatro anos, não identificou diferença significativa com relação à frequência dos quadros sintomáticos de infecção urinária mediante uso da terapia hormonal (frequência de dois ou mais episódio de ITU comparando uso da TH e placebo em torno de 3,7% versus 3,6% no 1º ano e 4,6% versus 4,1% para o 4º ano de uso, respectivamente)²⁸(B).

Em contrapartida, estudos clínicos têm demonstrado que mulheres idosas tratadas com estrogênio tópico além de apresentarem mudanças significativas na microbiota vaginal com conseqüente redução do pH, apresentam reduzida frequência de ITU recorrente²⁹⁻³³(B). Estudo analisando mulheres na pós-menopausa (média etária de 65 anos) com história de ITU de repetição (três ou mais episódios de ITU sintomáticos confirmados no ano anterior) observou incidência média de ITU em torno de 0,5 mediante uso de estriol tópico na dose de 0,5 mg/dia pelo período de oito meses comparando-se à incidência de 5,9 mediante ao não-tratamento ($p < 0,001$)³⁰(B).

Recomendação

O emprego da terapia hormonal oral não reduz a frequência de episódios de infecção do trato urinário. Já a utilização de estriol tópico encontra-se relacionado à prevenção da recorrência de ITU em mulheres na pós-menopausa.

6. EXISTE DIFERENÇA NA ABORDAGEM DA ITU EM PACIENTES IDOSAS INSTITUCIONALIZADAS?

Na prática clínica para reconhecermos as habilidades necessárias ao atendimento adequado da paciente idosa, é imprescindível

distinguir o processo natural do envelhecimento, que se caracteriza pela redução da capacidade de manutenção da homeostasia em condições de sobrecarga funcional (senescência) daquele processo fisiopatológico que caracterizam as doenças comuns incidentes no idoso (senilidade)³⁴(D).

Pacientes idosas que se encontram institucionalizadas tanto em ambiente hospitalar quanto em casas geriátricas, apresentam um amplo espectro de disfunções clínicas, perfazendo uma população heterogênea podendo-se encontrar desde pacientes deambuladoras até aquelas restritas ao leito, pacientes dependentes de alimentação enteral, respirador ou portadoras de sonda vesical de demora³⁵(D). Além do mais, estas pacientes encontram-se extensivamente colonizadas por patógenos potenciais como o *Staphylococcus aureus*, enterobactérias ou *Pseudomonas aeruginosa*. Desta forma, como exemplo da extensiva colonização bacteriana e como um dos aspectos mais característicos desta população, temos a elevada prevalência de bacteriúria assintomática podendo esta variar de 25% a 50%³⁶(C)^{35,37}(D). Em algumas pacientes, a bacteriúria pode persistir por anos não estando, entretanto relacionada a desfechos negativos.

Estas pacientes costumam apresentar elevada incidência de infecções do trato urinário sendo estas a principal fonte para os episódios de bacteriemia (45 a 56%), encontrados predominante em pacientes usuárias de cateter vesical³⁸(B)^{39,40}(C). Ponto importante a ser levado em consideração no manejo desta população refere-se às limitações clínicas e microbiológicas relacionadas ao diagnóstico de infecção urinária. Com relação ao diagnóstico clínico,

vários fatores concorrem para torná-lo difícil e inespecífico uma vez que alterações cognitivas bem como ausência dos clássicos sintomas genitourinários de ITU são frequentes nesta população⁴¹(B)⁴²(C)⁴³(D). Aliado a isto, outras patologias apresentam-se com sintomatologia similar a de ITU. Com relação ao diagnóstico microbiológico, uma vez que a bacteriúria assintomática é frequente nesta população, um exame de urocultura positivo não se presta a definir como foco da infecção o trato urinário. Já o resultado negativo apresenta-se útil na exclusão³⁵(D).

Consideração importante a ser realizada também, refere-se ao frequente uso de agentes antimicrobianos nesta população. Muitas vezes utilizados de maneira inapropriada, chegando a aproximadamente corresponder a 40% dos medicamentos prescritos em algumas instituições, podem favorecer a emergência de organismos resistentes⁴⁴(B)⁴⁵(D).

Recomendação

Apesar da elevada incidência e prevalência de infecções sintomáticas e assintomáticas do trato urinário, pouco se têm feito na avaliação de metodologias que possibilitem a limitação destes processos em pacientes institucionalizadas. Recomendações, na maior parte das vezes originárias de programas de cuidado agudo de pacientes enfermos ou mesmo da observação clínica, são extrapoladas para a população institucionalizada, não sendo, entretanto baseada em evidências obtidas nestes ambientes. A prevenção, portanto com ênfase na educação, instituição de programa de controle de infecção, otimização no uso de antimicrobianos dentre outros, tornam-se a melhor medida para se evitar infecções.

7. ANALGÉSICOS DO TRATO URINÁRIO COMO A FENAZOPIRIDINA TÊM PAPEL NO TRATAMENTO DA CISTITE?

A utilização de fenazopiridina pode provocar alterações em vários exames laboratoriais incluindo uroanálise. Existem relatos sobre a metaemoglobinemia em pacientes que fizeram uso da fenazopiridina como analgésico em quadro de ITU em especial as cistites, portanto devendo ser

evitada sua administração a pacientes portadoras de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase^{46,47}(C). Além do mais, esta medicação é formalmente contraindicada às pacientes com Insuficiência renal.

Recomendação

Não é recomendada a utilização de fenazopiridina em virtude de sua potencial toxicidade e por determinar alterações em exames laboratoriais, incluindo a uroanálise.

REFERÊNCIAS

1. Hedin K, Petersson C, Widebäck K, Kahlmeter G, Mölstedt S. Asymptomatic bacteriuria in a population of elderly in municipal institutional care. *Scand J Prim Health Care* 2002;20:166-8.
2. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E. Recurrent urinary tract infections in post-menopausal women. *Clin Infect Dis* 2000;30:152-6.
3. Foxman B, Somsel P, Tallman P, Gillespie B, Raz R, Colodner R. Urinary tract infection among women aged 40 to 65: Behavioral and sexual risk factors for acquisition. *J Clin Epidemiol* 2001;54:710-8.
4. Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, Chen CL, Normand EH, Yarbro P. Diabetes and the risk of acute urinary tract infection among postmenopausal women. *Diabetes Care* 2002;25:1778-83.
5. Matsumoto T. Urinary tract infections in the elderly. *Curr Urol Rep* 2001; 2:330-3.
6. Nicolle LE. Urinary tract infections in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2009;25:423-36.
7. Trivalle C, Martin E, Martel P, Jacque B, Menard JF, Lemeland JF. Group B streptococcal bacteremia in the elderly. *J Med Microbiol* 1998; 47:649-52.
8. Garden ID. The effect of aging on the susceptibility to infection. *Rev infect Dis* 1980;2:801-10.
9. Jackson SL, Boyko EJ, Scholes D, Abraham L, Gupta K, Fihn SD. Predictors of urinary tract infection after menopause: a prospective study. *Am J Med* 2004;117:903-11.
10. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, Stamm WE. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 2000;30:152-6.
11. Pabich WL, Fihn SD, Stamm WE, Scholes D, Boyko EJ, Gupta K. Prevalence and determinants of vaginal flora alterations in postmenopausal women. *J Infect Dis* 2003;188:1054-8.
12. Burton JP, Reid G. Evaluation of the bacterial vaginal flora of 20 postmenopausal women by direct (Nugent score) and molecular (polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis) techniques. *J Infect Dis* 2002;186:1770-80.
13. Moore EE, Hawes SE, Scholes D, Boyko EJ, Hughes JP, Fihn SD. Sexual intercourse and risk of symptomatic urinary tract infection in post-menopausal women. *J Gen Intern Med* 2008;23:595-9.
14. Foxman B, Somsel P, Tallman P, Gillespie B, Raz R, Colodner R, Kandula D, Sobel JD. Urinary tract infection among women aged 40 to 65: behavioral and sexual risk factors. *J Clin Epidemiol* 2001;54:710-8.
15. Stapleton A. Urinary tract infections in patients with diabetes. *Am J Med* 2002;113 Suppl 1A:80S-84S.

16. Nicolle LE. Urinary tract infection in the elderly. *J Antimicrob Chemothe.* 1994;33 Suppl A:99-109.
17. Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, Morin M, Grenier-Gosseliin L, Rochette L. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized controlled trial. *CAMJ* 2004; 170:469-73.
18. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643-54.
19. Valerius NH, Eff C, Hansen NE, Karle H, Nerup J, Søbørg B, Sørensen SF. Neutrophil and lymphocyte function in patients with diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 1982;211:463-7.
20. Zhanel GG, Nicolle LE, Harding GK. Prevalence of asymptomatic bacteriuria and associated host factors in women with diabetes mellitus. The Manitoba Diabetic Urinary Infection Study Group. *Clin Infect Dis* 1995;21:316-22.
21. Carton JA, Maradona JA, Nuño FJ, Fernandez-Alvarez R, Pérez-Gonzalez F, Asensi V. Diabetes mellitus and bacteraemia: a comparative study between diabetic and non-diabetic patients. *Eur J Med* 1992;1:281-7.
22. Edelstein H, McCabe RE. Perinephric abscess. Modern diagnosis and treatment in 47 cases. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:118-31.
23. Nicolle LE, Friesen D, Harding GK, Roos LL. Hospitalization for acute pyelonephritis in Manitoba, Canada, during the period from 1989 to 1992; impact of diabetes, pregnancy, and aboriginal origin. *Clin Infect Dis* 1996;22:1051-6.
24. Patterson JE, Andriole VT. Bacterial urinary tract infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:735-50.
25. Screening for asymptomatic bacteriuria, hematuria and proteinuria. The U.S. Preventive Services Task Force. *Am Fam Physician* 1990;42:389-95.
26. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 2002;347: 1576-83.
27. Molander U, Milsom I, Ekelund P et al. Effect of oral oestriol on vaginal flora and cytology and urogenital symptoms in the post-menopause. *Maturitas* 1990;12:113-20.
28. Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya AM, Agarwal SK, Hulley S, Foxman B; Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Research Group. Urinary tract infections in postmenopausal women: effect of hormone therapy and risk factors. *Obstet Gynecol* 2001;98:1045-52.

29. Orlander JD, Jick SS, Dean AD, Jick H. Urinary tract infections and estrogen use in older women. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:817-20.
30. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753-6.
31. Eriksen B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1072-9.
32. Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E, de Koning Gans H. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;12:15-20.
33. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2008;112:689-90.
34. Fries JE. Aging, natural death, and the compression of morbidity. *New England Journal of Medicine* 1980;303:130-6.
35. Nicolle LE, Strausbaugh LJ, Garibaldi RA. Infections and antibiotic resistance in nursing homes. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:1-17.
36. Rodhe N, Löfgren S, Matussek A, André M, Englund L, Kühn I, Mölstad S. Asymptomatic bacteriuria in the elderly: high prevalence and high turnover of strains. *Scand J Infect Dis* 2008;40:804-10.
37. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11:647-62.
38. Muder RR, Brennen C, Wagener MM, Goetz AM. Bacteremia in a long-term-care facility: a five-year prospective study of 163 consecutive episodes. *Clin Infect Dis* 1992;14:647-54.
39. Setia U, Serventi I, Lorenz P. Bacteremia in a long-term care facility. *Spectrum and mortality.* *Arch Intern Med* 1984;144:1633-5.
40. Rudman D, Hontanosas A, Cohen Z, Mattson DE. Clinical correlates of bacteremia in a Veterans Administration extended care facility. *J Am Geriatr Soc* 1988;36:726-32.
41. Juthani-Mehta M, Quagliarello V, Perrelli E, Towle V, Van Ness PH, Tinetti M. Clinical features to identify urinary tract infection in nursing home residents: a cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:963-70.
42. Boscia JA, Kobasa WD, Abrutyn E, Levison ME, Kaplan AM, Kaye D. Lack of association between bacteriuria and symptoms in the elderly. *Am J Med* 1986;81:979-82.

43. Norman DC, Toledo SD. Infections in elderly persons. An altered clinical presentation. *Clin Geriatr Med* 1992;8:713-9.
44. Wayne SJ, Rhyne RL, Stratton M. Longitudinal prescribing patterns in a nursing home population. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40:53-6.
45. Crossley K, Henry K, Irvine P, Willenbring K. Antibiotic use in nursing homes: prevalence, cost and utilization review. *Bull N Y Acad Med* 1987;63:510-8.
46. Green ED, Zimmerman RC, Ghurabi WH, Colohan DP. Phenazopyridine hydrochloride toxicity: a cause of drug-induced methemoglobinemia. *JACEP* 1979;8:426-31.
47. Gold NA, Bithoney WG. Methemoglobinemia due to ingestion of at most three pills of pyridium in a 2-year-old: case report and review. *J Emerg Med* 2003;25:143-8.