

REVIEWER A

Recommendation 1: “Title: The title in English states “community-acquired” but the methods only inform that the samples were collected in the community”

Reply: We understand the title might create some confusion and therefore change it to “*Perfil de sensibilidade aos antibióticos na infeção urinária nos cuidados de saúde primários de Coimbra/ Antimicrobial susceptibility patterns in primary health care urinary tract infection in Coimbra*”. Since outpatient laboratories, which were our source of information, usually serve primary health care and not hospitals, this title appears to be more accurate.

Recommendation 2: “Methods: Address the following comments in the methods and/or the discussion:

2.1. “The criteria to define “community-acquired”

Reply: See reply to recommendation 1.

2.2. “The total of urine samples solicited in the time horizon of the study and the % of positives”

Reply: The aim of our study was to analyse susceptibility patterns, therefore we only solicited to the laboratories the positive cultures and not the total number of cultures that were conducted. Hence, we cannot determine the % of positives.

2.3. “The criteria to select the number and location of the laboratories – were these representatives of the region either in dimension and geographical distribution? Any criteria related with the harmonization/certification of procedures to collect and process the urine samples?”

Reply: We asked for collaboration in almost every laboratory of Coimbra, including all the biggest ones, 5 of which agreed to take part in the study. With these 5 laboratories we were able to get 7134 positive results, which by itself is quite a significant number. All of these laboratories have their main building in the city and pointed out that the cultures came from the district of Coimbra. According to the Portuguese legislation, every laboratory must obey the national program of good laboratory practice.

2.4. “How was clinical data obtained to define the AB sensitivity once the methods refer that there was no access to clinical data?”

Reply: No clinical data was taken into consideration. We only used the data the laboratory gave us, which included the type of bacteria, antimicrobial susceptibility testing and the sex and age for each case.

2.5. “Inform or comment if the study was reviewed by an ethical committee and patient informed consent obtained?”

Reply: We obtained approval from the Ethical Committee of ARS Centro, which did not demand informed consent, since the study was anonymous.

Recommendation 3: “Analysis: Is there a sample from a unique laboratory that can be used as a control to account for some of the limitations described in the discussion? Include the total

universe of samples tested and the positives based on the total. Tables are well legible and correctly designed for the study objectives. Total samples should be added.”

Reply: We don't think any sample can be used as a control. As mentioned in the reply to recommendation 2.2., we do not know the total number of samples tested, since that wasn't one of the aims of the study. We only know the number of positive samples.

Recommendation 4: “Discussion: Suggest to give more emphasis on 1)how and why to address the acknowledged limitations in subsequent research on the area, 2) the clinical practice implications of diagnosis – when to do culture and why, and 3) treatment (when and why to proceed with empirical therapy).”

Reply: “As ITU mais comuns são as cistites não complicadas, pelo que é de grande utilidade o conhecimento da epidemiologia e dos padrões de resistência aos antibióticos dos seus agentes etiológicos. No entanto, a análise bacteriológica da urina não é habitualmente obrigatória para o diagnóstico e tratamento de cistites não complicadas, sendo muitas vezes suficientes as características clínicas e a realização do teste à urina com tira reagente.^{10,12} Por um lado, isto implica que exista escassez de informação.^{12,25} Por outro lado, torna admissível que os resultados deste estudo e de outros semelhantes sobrestimem os padrões de resistência locais, devido a um desequilíbrio da amostra, que provavelmente inclui um número de cistites não complicadas inferior ao real.^{10,11} Esta situação poderá também enviesar a prevalência de ITU na comunidade, sendo que não podemos concluir que estas sejam mais frequentes em idosos apenas baseado no facto de nesta população a percentagem da amostra ter sido maior.”

“Deste conhecimento epidemiológico e de sensibilidade bacteriana a ser regularmente realizado, poderão advir recomendações atempadas para o mais correto uso de antibióticos de forma empírica na suspeita de ITU pelo que, no futuro, será importante manter a vigilância epidemiológica e acompanhar a evolução temporal do padrão de resistências aos antibióticos no distrito de Coimbra. Salienta-se a relevância do uso futuro de métodos de monitorização mais adequados, que tenham em conta o tipo de ITU e outros possíveis fatores de risco para resistência aos antibióticos, como a antibioterapia prévia, a hospitalização recente ou a presença de ITU recorrentes.”

Recommendation 5: “Conclusions: Aligned with the study results, but suggest to emphasize the several “call for actions” messages discussed above.”

Reply: “Reforça-se a importância de que sejam seguidas metodologias cada vez mais adequadas, para que o conhecimento do padrão de resistências seja o mais preciso possível e de que esse conhecimento seja passado de forma eficaz aos médicos que têm de proceder a terapêutica de ITU de forma empírica.”

Recommendation 6: “References: Updated, accurate and relevant to the topic. Suggest adding a reference of a paper with results that were relevant for action regarding changes in diagnosis and treatment approaches.”

Reply: Although that is quite an interesting suggestion, we listed all the references we could find that were relevant to our study and could not find a lot of information addressing specific changes in diagnosis and treatment.

REVIEWER C

Recommendation 1: “O artigo é informativo acerca da sensibilidade aos antibióticos no distrito de Coimbra mas apenas com dados obtidos de cinco laboratórios. Não consigo perceber se isto é possível para tirar conclusões generalizadas para esta região. Também poderá ser útil obter informação sobre origem das amostras - urbana, rural, instrumentação prévia ou não? Os próprios autores reconhecem a limitação de não ter em conta o tipo de ITU.”

Resposta: Foram contactados quase todos os laboratórios de Coimbra, com o objetivo de se poderem tirar conclusões o mais generalizadas possíveis. Destes, 5 aceitaram participar no estudo, nos quais se incluíam os maiores laboratórios da cidade. Ainda assim, o tamanho da amostra, com 7134 casos, é por si só fator de resultados robustos. Como referimos no trabalho, em estudos futuros será vantajoso ter em conta fatores clínicos, demográficos, entre outros, para resultados mais precisos.

Recommendation 2: “Os abstract/Resumo não elucidam convenientemente sobre as conclusões obtidas e podem até induzir o leitor em conclusões precipitadas quando fazem comentários limitados em relação aos antibióticos com menos ou mais resistências. Só mais adiante são feitos comentários sobre outros antibióticos que também podem ser considerados de primeira linha. Também parece haver diferenças entre os discos usados para a sensibilidade aos antibióticos??”

Resposta: “Recomendamos a monitorização periódica do perfil de sensibilidade aos antibióticos, para eficaz informação aos médicos que têm de proceder a terapêutica empírica deste tipo de infeções, bem como a uniformização das técnicas de identificação das estirpes bacterianas e dos conjuntos de antibióticos a serem testados.”

Recommendation 3: “Métodos - foram considerados apenas casos de 100,000, ou também casos de 10,000 colónias? e também usados sistemas automatizados para casos duvidosos? Também se refere a precaução de o resultado ser valorizado de acordo com a situação clínica mas mais adiante se afirma que não houve acesso a informação clínica.”

Resposta: Nem todos os laboratórios usaram os mesmos métodos, como referido no trabalho. Da nossa parte não houve acesso a qualquer informação clínica, essa “valorização de acordo com a situação clínica” era para o clínico que pediu a urocultura. De qualquer forma, entendemos que seja uma afirmação confusa, pelo que a reformulamos: “Definimos urocultura positiva por um crescimento bacteriano superior ou igual a 10^5 UFC/mL, embora em alguns laboratórios também se tenha realizado o teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA) perante contagens de 10^4 UFC/mL ou 10^3 UFC/mL, casos que também foram incluídos na amostra”

Recommendation 4: “Fazem comparações com outros estudos mas também poderá ser útil dizer em que locais e que estes estudos foram efectuados.”

Resposta: “Linhares *et al*, num estudo realizado no distrito de Aveiro, também detetou diferenças na prevalência dos microrganismos entre os dois sexos, nomeadamente na prevalência de *E. coli*, mais frequente no sexo feminino, e de *P. aeruginosa*, mais frequente no sexo masculino. Identificou ainda diferenças entre os grupos etários, semelhantes às aqui detetadas, mas apenas quando os dois sexos foram discriminados.⁶”; “Passadouro *et al*, num

trabalho na região do Pinhal Litoral que também se baseou apenas em uroculturas positivas, encontrou resistências semelhantes às observadas neste trabalho.¹³ No entanto, Kahlmeter *et al*, num estudo multinacional que só incluiu uroculturas de mulheres com cistites não complicadas, revelou resistências mais baixas em Portugal do que as encontradas aqui.⁵”