

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

U LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



PADRÕES DE RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM ESTIRPES CLÍNICAS
UROPATOGÉNICAS NUM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NA ÁREA DE LISBOA

JOANA CATARINA GALHARDO COSTA

ORIENTADOR:
Dr. Hugo Luís Couto Lopes

COORIENTADORA:
Doutora Maria Constança Matias Ferreira
Pomba

2025

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

U LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



PADRÕES DE RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM ESTIRPES CLÍNICAS
UROPATOGÉNICAS NUM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NA ÁREA DE LISBOA

JOANA CATARINA GALHARDO COSTA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI

PRESIDENTE:

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia
Espada Niza

VOGAIS:

Doutora Eva Sofia Gonçalves da
Cunha
Dr. Hugo Luís Couto Lopes

ORIENTADOR:

Dr. Hugo Luís Couto Lopes

COORIENTADORA:

Doutora Maria Constança Matias
Ferreira Pomba

DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA DISSERTAÇÃO

Nome: Joana Catarina Galhardo Costa

Título da Tese ou Dissertação: Padrões de resistência aos antibióticos em estirpes clínicas uropatogénicas num hospital de referência na área de Lisboa

Ano de conclusão (indicar o da data da realização das provas públicas): 2025

Designação do curso de
Mestrado ou de
Doutoramento: Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

- Clínica Produção Animal e Segurança Alimentar
 Morfologia e Função Sanidade Animal

Declaro sobre compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

- Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
- Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de 6 meses, 12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial*;

* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três):

- É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
- É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TESE/TRABALHO (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
- DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TESE/TRABALHO.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 30 de Abril de 2025

(indicar aqui a data da realização das provas públicas)

Assinatura: _____

Joana Catarina Galhardo Costa

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer ao hospital AllVetCare, pela oportunidade de realizar o meu estágio convosco. Quero agradecer a todos os excelentes profissionais com quem tive o privilégio de me cruzar, desde Médicos Veterinários, enfermeiros, auxiliares de veterinária, colega estagiários, pelos valiosos conhecimentos transmitidos, que foram fundamentais para o meu crescimento profissional e pessoal.

Quero agradecer em particular ao meu orientador Dr. Hugo Lopes, por ter aceitado este desafio de me orientar, por todos os ensinamentos durante o estágio e também o apoio durante a realização desta dissertação.

O meu agradecimento à Professora Doutora Constança Pomba por ter aceitado ser minha coorientadora, e me ter sugerido o tema de estudo que tornou possível a realização desta dissertação.

O meu obrigada ao Professor Telmo Nunes por toda a ajuda com a utilização do programa estatístico.

Quero agradecer também à Dra. Laura, por toda a ajuda nas dúvidas que foram surgindo durante a realização desta dissertação.

Um agradecimento muito especial à minha mãe, que apesar de todas as adversidades, sempre fez tudo para que conseguisse alcançar os meus objetivos, e esteve sempre ao meu lado para me apoiar e ajudar com muita paciência e amor.

Ao meu pai, um enorme obrigada por tudo o que me ensinou e, sobretudo, por me ter encorajado a nunca desistir dos meus sonhos. Espero que, onde quer que esteja, fique orgulhoso de tudo o que consegui alcançar.

Sou eternamente grata ao meu irmão por toda a ajuda e apoio que me deu ao longo destes anos, e também pelo carinho e paciência nas épocas mais difíceis.

Ao meu namorado, um enorme agradecimento por toda a ajuda ao longo deste percurso, por toda a paciência e motivação nos dias mais difíceis, e também pelas longas horas de estudo que me fez companhia.

Às minhas avós, por terem estado sempre lá para mim a dar-me força para continuar, e que me disseram tantas vezes que tudo ia correr bem. E apesar de não estarem presentes para me ver terminar este percurso, espero que estejam felizes.

Às amigas que a faculdade me deu, Jessica, Diana Barreiras, Rita, Cátia, Mafalda, Cátia Gomes, Íris, Matilde, Madalena, um enorme obrigada pelas animadas sessões de estudo, por todos os bons momentos e por terem tornado estes anos muito mais divertidos. Sem vocês não teria sido a mesma coisa!

A todos, o meu mais sincero agradecimento!

Padrões de Resistência aos Antibióticos em Estirpes Clínicas Uropatogênicas num Hospital de Referência na Área de Lisboa

Resumo

A infecção do trato urinário (ITU) é frequentemente diagnosticada na prática clínica e constitui uma das principais razões para a prescrição de antibióticos em animais de companhia. Atualmente, o desenvolvimento de resistências bacterianas a uma ampla variedade de antibióticos, é uma das principais ameaças à saúde Humana, animal e ambiental. De forma a tentar contrariar esta tendência, diversas instituições a nível mundial têm publicado diretrizes para o uso responsável destes fármacos, além de imporem restrições para a utilização de certos antibióticos em Medicina Veterinária.

O presente estudo teve como principal objetivo avaliar os padrões de resistência bacteriana em isolados clínicos uropatogênicos, mas também caracterizar a amostra em estudo e as bactérias isoladas em ITU, e ainda verificar os métodos de diagnóstico utilizados. Neste estudo foram incluídos 77 (67%) cães e 38 (33%) gatos que apresentaram uma urocultura positiva em 2023. Nos cães verificou-se uma predominância de ITU em fêmeas (65%), enquanto nos gatos esta diferença não existiu e 55% das ITU foram em machos. Foram isoladas 79 bactérias em cães e 43 em gatos, sendo que a *Escherichia coli* (*E. coli*) foi a bactéria mais frequente em ambas as espécies (65,82% em cães e 32,56% em gatos), seguida de *Staphylococcus* spp. (12,66% em cães e 23,26% em gatos). Na maioria das ITU foi isolada apenas uma bactéria, verificando-se uma predominância de ITU causadas por gram-negativas. Foram identificadas taxas de resistência elevadas ($\geq 30\%$) para a amoxicilina e amoxicilina/ácido clavulânico, em todos os géneros bacterianos com a exceção de *Proteus* spp. Foram também identificadas resistências em todos os géneros bacterianos ao antibiótico trimetoprim/sulfametoxazol, embora para este a *E. coli* tenha demonstrando uma taxa de resistência mais baixa (12%). Na classe das fluoroquinolonas, cefalosporinas e tetraciclina também foram identificadas taxas de resistência elevadas em *Staphylococcus* spp. e *Enterococcus* spp. Os aminoglicosídeos foram os que apresentaram menor número de isolados resistentes. Do total de bactérias isoladas, 19% (23/122) foram classificadas como multirresistentes (MDR), estando incluídas neste valor duas *Klebsiella* spp. e uma *E. coli* produtoras de β -lactamases de espectro alargado (ESBL), uma bactéria *Enterobacter* spp. resistente aos carbapenemos e seis *Staphylococcus* spp. resistentes à meticilina (MRS). O tipo de análise mais realizado foi o Uro-FAST+CIM-FAST, por ter a vantagem de fornecer resultados rapidamente. Os resultados obtidos reforçam a necessidade da realização de urocultura e teste de sensibilidade a antibióticos (TSA) quando se pretende iniciar terapêutica antimicrobiana.

Palavras-Chave: Infecção do trato urinário, cão, gato, resistência antimicrobiana

Antibiotic Resistance Patterns in Clinical Uropathogenic Strains at a Referral Hospital in the Lisbon Area

Abstract

Urinary tract infections (UTI) are frequently diagnosed in clinical practice and constitute one of the main reasons for antibiotic prescription in companion animals. Currently, the development of bacterial resistance to a wide variety of antibiotics represents one of the main threats to human, animal, and environmental health. To counteract this trend, various institutions worldwide have issued guidelines promoting the responsible use of these drugs, as well as imposing restrictions on the use of certain antibiotics in Veterinary Medicine.

The main objective of the present study was to analyze bacterial resistance patterns in uropathogenic clinical isolates. Additionally, it aimed to characterize the study sample, identify the bacteria isolated in UTI cases, and evaluate the diagnostic methods used. This study included 77 (67%) dogs and 38 (33%) cats with positive urine cultures in 2023. In dogs, UTI predominance was observed in females (65%), while in cats, no significant differences were noted, with 55% of UTIs occurring in males. A total of 79 bacteria were isolated in dogs and 43 in cats. *Escherichia coli* (*E. coli*) was the most frequently identified bacterium in both species (65.82% in dogs and 32.56% in cats), followed by *Staphylococcus* spp. (12.66% in dogs and 23.26% in cats). In most cases, UTIs were caused by a single bacterium, with gram-negative bacteria predominating. High resistance rates ($\geq 30\%$) were identified for amoxicillin and amoxicillin/clavulanic acid in all bacterial genera, except for *Proteus* spp. Additionally, resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole was observed in all bacterial genera, although *E. coli* demonstrated a lower resistance rate (12%). Elevated resistance rates were also recorded for fluoroquinolones, cephalosporins, and tetracyclines in *Staphylococcus* spp. and *Enterococcus* spp. Aminoglycosides showed the lowest number of resistant isolates. Of the total bacterial isolates, 19% (23/122) were classified as multidrug-resistant (MDR), including two *Klebsiella* spp. and one *E. coli* producing extended-spectrum β -lactamases (ESBL), one *Enterobacter* spp. resistant to carbapenems, and six *Staphylococcus* spp. resistant to methicillin (MRS). The most used diagnostic method was Uro-FAST+CIM-FAST, due to its ability to provide rapid results.

Therefore, the results obtained reinforce the importance of performing urine culture and antibiotic susceptibility testing (AST) when initiating antimicrobial therapy.

Keywords: Urinary tract infection, dog, cat, antimicrobial resistance

Índice

Agradecimentos.....	iii
Resumo	iv
Abstract.....	v
Índice	vi
Índice de Tabelas	viii
Índice de Gráficos	viii
Abreviaturas	ix
Introdução.....	1
Relatório de Estágio	1
Parte I - 1. Revisão da Literatura	3
1.1 Infecção do Trato Urinário em Animais de Companhia.....	3
1.1.1 Definição de Infecção do Trato Urinário	3
1.1.2 Epidemiologia	3
1.1.3 Etiologia	4
1.1.4 Classificação das Infecções do Trato Urinário.....	5
1.1.5 Sinais Clínicos	6
1.1.6 Diagnóstico.....	7
1.1.7 Tratamento	10
1.2 Resistência aos Antibióticos em Medicina Veterinária	14
1.2.1 Epidemiologia da Resistência aos Antibióticos em Medicina Veterinária	14
1.2.2 Mecanismos de Resistência aos Antibióticos	16
1.2.3 Utilização Racional de Antibióticos	20
1.2.4 Estratégias de Tratamento de Infecção do Trato Urinário Sem Antibióticos	23
Parte II – 2. Estudo dos Padrões de Resistência aos Antibióticos em Estirpes Clínicas Uropatogénicas num Hospital de Referência na Área de Lisboa	25
2.1 Objetivos do Estudo	25
2.2 Material e Métodos	25
2.2.1 Colheita e Envio das Amostras	25
2.2.2 Seleção dos Casos Clínicos e Elaboração da Base de Dados.....	26
2.2.3 Análise Estatística	27
2.3 Resultados	27

2.3.1 Amostra Populacional	27
2.3.2 Etiologia das infecções do trato urinário.....	28
2.3.3 Padrões de suscetibilidade antimicrobiana por género de bactéria e antibiótico	30
2.3.4 Taxa de resistência bacteriana por género de bactéria e antibiótico.....	37
2.3.5 Métodos de diagnóstico	43
2.3.6 Avaliação Laboratorial MRS, ESBL, CRE	44
2.3.7 Padrões de resistência bacteriana de acordo com a classificação Magiorakos et al. (2012)	45
2.4 Discussão	45
2.4.1 Amostra Populacional	45
2.4.2 Etiologia das infecções do trato urinário.....	46
2.4.3 Padrões de suscetibilidade antimicrobiana por género de bactéria e antibiótico e respetivas taxas de resistência.....	47
2.4.4 Avaliação Laboratorial MRS, ESBL, CRE	61
2.4.5 Padrões de resistência bacteriana de acordo com a classificação Magiorakos et al. (2012)	62
2.4.6 Métodos de diagnóstico	62
2.5 Conclusão.....	63
Bibliografia.....	65

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Bactérias isoladas (n=122) de 115 animais com infecção do trato urinário.....	28
Tabela 2 - Bactérias isoladas por gênero bacteriano e espécie animal	29
Tabela 3 - Resultados dos TSA relativamente às penicilinas por gênero de bactéria.	31
Tabela 4 - Resultados dos TSA relativamente às penicilinas e carbapenemos por gênero de bactéria.....	31
Tabela 5 - Resultados dos TSA relativamente às cefalosporinas por gênero de bactéria.	32
Tabela 6 - Resultados dos TSA relativamente às tetraciclinas e aminoglicosídeos por gênero de bactéria.....	33
Tabela 7 - Resultados dos TSA relativamente às fluoroquinolonas por gênero de bactéria.	34
Tabela 8 - Resultados dos TSA relativamente à fosfomicina, eritromicina, clindamicina e rifampicina por gênero de bactéria.	36
Tabela 9 - Resultados dos TSA relativamente às classes de nitrofuranos, trimetoprim mais sulfonamidas, antibacterianos esteroides e anfenicóis por gênero de bactéria.	37
Tabela 10 – Percentagem de isolados resistentes por gênero de bactéria relativamente à amoxicilina, amoxicilina/ ácido clavulânico, ampicilina, ampicilina/sulbactam, oxacilina, penicilina, piperacilina e ertapenem.....	38
Tabela 11 - Percentagem de isolados resistentes por gênero de bactéria relativamente às cefalosporinas.	39
Tabela 12 - Percentagem de isolados resistentes por gênero de bactéria relativamente às tetraciclinas e aminoglicosídeos.	40
Tabela 13 - Percentagem de isolados resistentes por gênero de bactéria relativamente às fluoroquinolonas.	41
Tabela 14 - Percentagem de isolados resistentes por gênero de bactéria relativamente às fosfomicina, eritromicina, clindamicina e rifampicina.	41
Tabela 15 - Percentagem de isolados resistentes por gênero de bactéria relativamente à nitrofurantoína, trimetoprim/sulfametoxazol, ácido fusídico e cloranfenicol.	42
Tabela 16 – Avaliação Laboratorial MRS, ESBL, CRE	44
Tabela 17 – Resultados da classificação de acordo com Magiorakos et al. (2012) por gênero bacteriano.....	45

Índice de Gráficos

Gráfico 1 – A: Representação da distribuição da amostra por espécie animal; B: Representação da distribuição da amostra de cães e gatos por gênero	27
Gráfico 2 - Classificação quanto ao tipo de parede celular das bactérias na amostra de cães e gatos	30
Gráfico 3 – Métodos de diagnóstico realizados ao longo do ano 2023.	43

Abreviaturas

ADN - Ácido desoxirribonucleico

AINE - Anti-inflamatório não esteroide

CAMVs - Centros de Atendimento Médico-Veterinários

CDC - Centro de Controlo e Prevenção de Doenças

CIM - Concentração Inibitória Mínima

CRE - *Enterobacterales* produtores de carbapenemases

DHFR - Modificação estrutural da dihidrofolato redutase

E. coli - *Escherichia coli*

E. faecalis - *Enterococcus faecalis*

E. faecium - *Enterococcus faecium*

EGM - Elementos genéticos móveis

EMA - Agência Europeia do Medicamento

EMAS - Enzimas modificadoras de aminoglicosídeos

ESBL - *Enterobacterales* produtores de beta-lactamases de largo espectro

ISCAID - International Society for Companion Animal Infectious Diseases

ITU(s) – Infecção (Infeções) do Trato Urinário

KESC - *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*

K. pneumoniae - *Klebsiella pneumoniae*

MDR – multirresistente / multidrug resistance

MRS - *Staphylococcus* resistentes à meticilina

MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina

PAAF - Punção aspirativa por agulha fina

PCR - Polymerase Chain Reaction

PDR - Pandrug-resistant

P. aeruginosa - *Pseudomonas aeruginosa*

S. aureus - *Staphylococcus aureus*

S. coagulase-positivos - *Staphylococcus* coagulase-positivos

SDMA - Dimetilarginina Simétrica

S. pseudintermedius - *Staphylococcus pseudintermedius*

THG - Transferência horizontal de genes

TSA - Teste de sensibilidade a antibióticos

TUI - Trato urinário Inferior

UFC - Unidades formadoras colônias

WHO - World Health Organization / Organização Mundial de Saúde

WOAH - World Organization for Animal Health / Organização Mundial da Saúde Animal

XDR - Extensively drug-resistant

Introdução

A descoberta, comercialização e administração rotineira de antibióticos para o tratamento de infeções revolucionou a medicina moderna e mudou o paradigma da terapêutica. Contudo, nos últimos anos, a sua eficácia tem vindo a diminuir devido ao rápido desenvolvimento e disseminação de múltiplas resistências bacterianas aos mais diversos antibióticos (Munita and Arias 2016; Padget 2018; Reygaert 2018).

Organismos multirresistentes (MDR) surgem cada vez mais, não só em ambientes hospitalares como também noutras comunidades, o que sugere que existam reservatórios de bactérias resistentes a antibióticos fora dos hospitais (Munita and Arias 2016; Chiş et al. 2022). A emergência de resistências entre as mais importantes bactérias patogénicas é uma das maiores ameaças à saúde pública em todo o mundo (Cox and Wright 2013; Blair et al. 2015; Kohira et al. 2016; Padget 2018; Chiş et al. 2022) tendo sido nomeada pela Organização Mundial da Saúde como uma das três ameaças mais importantes do século XXI (Munita and Arias 2016).

As infeções bacterianas do trato urinário representam uma das principais causas de utilização de antibióticos em animais de companhia (Weese et al. 2019). Para o diagnóstico desta afeção é habitualmente realizada uma urocultura juntamente com o teste de sensibilidade a antibióticos (TSA), para a escolha mais correta da antibioterapia (Dorsch et al. 2015). Assim sendo, a urocultura e o TSA constituem um bom indicador para avaliar a presença de resistências antimicrobianas em Medicina Veterinária (Rampacci et al. 2018).

De forma a tentar monitorizar e controlar esta escalada de multirresistências, têm vindo a ser criadas classificações de antibióticos por diversas entidades tais como, Agência Europeia do Medicamento (EMA), Organização Mundial de Saúde (WHO) e a Organização Mundial da Saúde Animal (WOAH), de forma a restringir o uso de certos antibióticos, bem como fornecer guidelines para a sua correta utilização (McEwen and Collignon 2018; EMA 2020; Gehring et al. 2023). Neste sentido foi desenvolvido também o conceito de “One Health”, que consiste num esforço entre diversas áreas das ciências da saúde para alcançar uma saúde ideal para as pessoas, animais domésticos, vida selvagem e ambiente, pois sabe-se atualmente que existe uma relação estreita entre Humanos e animais e que partilham não só o mesmo ambiente, mas também muitas doenças infecciosas (McEwen and Collignon 2018).

Relatório de Estágio

A realização do estágio curricular insere-se no plano de estudos do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, tendo este sido realizado na área da clínica de animais de companhia, no Hospital Veterinário AllVetCare, em Alverca, sob a orientação do Dr. Hugo Lopes. Teve início do dia 18 de

setembro de 2023 e terminou a 18 de março de 2024, o que fez um total de 6 meses com 976 horas de prática.

O estágio envolveu o contacto com diferentes áreas da clínica de pequenos animais e animais exóticos, nos seguintes departamentos: consultas, internamento e cirurgia.

Durante o acompanhamento das consultas, tive a oportunidade de observar diferentes abordagens de comunicação com o tutor e aproximação ao animal. Também nas consultas que assisti, tive a oportunidade de auxiliar o Médico Veterinário na contenção do animal e realização do exame físico, na colheita de amostras para análise laboratorial, na administração de fármacos, na realização de exames complementares de diagnóstico, e na discussão de diagnósticos diferenciais e possíveis planos terapêuticos, bem como protocolos de vacinação e/ou desparasitação, e ainda planos de internamento e fluidoterapia quando necessário.

Relativamente às consultas de especialidade, tive a possibilidade de assistir a consultas de dermatologia, cardiologia, medicina de exóticos, oftalmologia, neurologia, reprodução, comportamento, nutrição, medicina interna, odontologia e oncologia. Foi possível desta forma, assistir a vários casos clínicos dentro das áreas anteriormente mencionadas.

Quanto aos exames complementares de diagnóstico, auxiliei na execução de radiografias e melhorei a capacidade da sua interpretação, assim como em ecografias, ecocardiografias e endoscopias, muitas vezes complementados por procedimentos como cistocentese, abdominocentese, toracocentese, pericardiocentese, biópsia ou punção aspirativa por agulha fina (PAAF).

No serviço de internamento, assisti à discussão de casos dos animais internados para o turno seguinte. Auxiliei na monitorização dos parâmetros vitais, administração de fármacos, colocação de cateteres e verificação da sua patência, colheitas de sangue, colheitas de urina por cistocentese, controlo de transfusões sanguíneas e fisioterapia. Participei ainda nos procedimentos de algáliação e lavagens vesicais, mudanças de pensos e limpezas de feridas, colocação de tubos nasoesofágicos e esofágicos e na realização de exames complementares de diagnóstico. Também no internamento forneci alimentação e água aos animais internados, bem como passeios e higienização de boxes.

Na cirurgia, assisti a consultas e análises pré-cirúrgicas, e acompanhei os animais desde a sua receção até ao recobro. Tive a oportunidade de administrar pré-medicações, colocar cateteres, realizar tricotomias das regiões a intervencionar e suas assepsias, colaborar nas induções anestésicas, assim como na entubação e colocação dos instrumentos de monitorização anestésica. Durante os procedimentos cirúrgicos, realizei a monitorização anestésica do animal, e participei como ajudante de cirurgião em cirurgias ortopédicas e esterilizações, também realizei suturas de lacerações cutâneas superficiais e ainda castrações de gatos e cães sob a supervisão dos Médicos Veterinários cirurgiões.

Durante a componente prática do estágio foram-me colocadas questões sobre diferentes temáticas pelos Médicos Veterinários que acompanhei e ainda realizei avaliações mensais que consistiram em questionários baseados em bibliografia disponibilizada pelo Dr. Hugo Lopes.

Parte I - 1. Revisão da Literatura

1.1 Infecção do Trato Urinário em Animais de Companhia

1.1.1 Definição de Infecção do Trato Urinário

A infecção do trato urinário (ITU) resulta da colonização, multiplicação e persistência de um microrganismo patogénico no sistema urogenital, acompanhado de alterações nos mecanismos de defesa do hospedeiro levando ao desenvolvimento de uma reação inflamatória associada a sinais clínicos (Bartges 2004; Olin and Bartges 2015; Elliott et al. 2017; Wood 2024).

1.1.2 Epidemiologia

Existem vários fatores que influenciam o risco de ITU em ambas as espécies; como o sexo, a idade, alterações funcionais do trato urinário inferior e ainda a presença de comorbilidades (Byron 2019).

A ITU ocorre pelo menos uma vez em aproximadamente 14% dos cães durante a sua vida, com idade variável de ocorrência (Bartges 2004; Wong et al. 2015; Aurich et al. 2022). Por outro lado, em gatos, esta prevalência varia entre 12-19% (Sævik et al. 2011; Aurich et al. 2022), e o risco de ocorrência aumenta com a idade, sendo mais comum em gatos mais velhos (>10anos) do que em jovens (Bartges 2004; Bailiff et al. 2008; White et al. 2013; Byron 2019; Dorsch et al. 2019).

A principal fonte de bactérias para o TUI provem do cólon e pele, e a proximidade entre o reto e a vulva faz com que a ITU seja mais comum em cadelas e gatas (White et al. 2013; Byron 2019; Dorsch et al. 2019). Também o facto de apresentarem um menor comprimento da uretra contribui para a maior ocorrência em fêmeas do que em machos (Seguin et al. 2003; Sævik et al. 2011). Cadelas com estenose vaginal, dermatite perivulval ou anomalias na vulva podem apresentar um maior risco para o desenvolvimento de ITU (Crawford and Adams 2002; Bartges 2004; Smee et al. 2013).

Em gatos machos em que foi realizada uretostomia perineal apresentam maior risco para ITU (Bartges 2004; Puchot et al. 2017; Dorsch et al. 2019). A colocação de bypasses ureterais subcutâneos (SUB), cateteres urinários ou outros procedimentos a nível da uretra

predispõem também para o desenvolvimento de ITU bacteriana ou bacteriúria subclínica (Dorsch et al. 2019).

A incapacidade de esvaziar a bexiga completamente durante a micção devido a doenças neurológicas (Olby et al. 2010), incontinência urinária, presença de urolitíase (Smee et al. 2013), neoplasia vesical e imunossupressão estão associados a um aumento do risco de desenvolvimento de ITU em cães e gatos (Byron 2019; Dorsch et al. 2019). A existência de glicosúria demonstrou predispor cães para a cistite enfisematosa, mas não para outros tipos de ITU (Smee et al. 2013; Merkel et al. 2017; Byron 2019).

A maioria das comorbidades sistêmicas presentes em cães com ITU ou bacteriúria subclínica são a diabetes mellitus, hiperadrenocorticismismo e doença renal crônica (Forrester et al. 1999; McGuire et al. 2002; Byron 2019), e em gatos são a doença renal crônica, doenças endócrinas, como a diabetes mellitus e o hipertireoidismo, e ainda doenças gastrointestinais (Baillif et al. 2008; Smee et al. 2013; Puchot et al. 2017; Byron 2019; Dorsch et al. 2019).

1.1.3 Etiologia

A maioria das ITUs resultam da migração ascendente de microrganismos patogênicos através do trato urogenital distal. Sendo as bactérias a principal causa de infecções do trato urinário, embora fungos e vírus também possam ser responsáveis (Bartges 2004; Elliott et al. 2017; Wood 2024). Aproximadamente 75% das ITUs em cães e gatos envolvem apenas uma bactéria patogênica, 20% são causadas por dois tipos de bactérias, e 5% por três (Olin and Bartges 2015).

A bactéria gram-negativa, *Escherichia coli* (*E. coli*) é a responsável pela maioria das infecções em cães e gatos (Forrester et al. 1999; Sævik et al. 2011; White et al. 2013; Lund et al. 2015; Olin and Bartges 2015; Puchot et al. 2017; Wood 2024). Também podem ser responsáveis por ITUs bactérias como *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Pasteurella* spp., *Pseudomonas* spp., *Corynebacterium* spp. e cocos Gram-positivos, como *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. e outras bactérias raramente descritas (Elliott et al. 2017; Wood 2024).

Um estudo de Rampacci et al. (2018), realizado em Itália, conclui que em cães a prevalência de infecções por bactérias gram-negativas é superior à de gram-positivas, contudo em gatos, esta diferença é menos acentuada. Apesar da bactéria mais frequentemente isolada em gatos ser a *E. coli*, infecções por gram-positivas correspondem a quase cerca de metade dos casos. Entre estas destaca-se *Enterococcus faecalis* isolado em 27% das uroculturas positivas (Wood 2024).

1.1.4 Classificação das Infecções do Trato Urinário

As ITUs eram tradicionalmente classificadas como não complicadas ou complicadas. As ITUs não complicadas consistiam em infecções bacterianas esporádicas da bexiga, em indivíduos saudáveis com normal anatomia e função do trato urinário. Por outro lado, ITUs em animais com comorbidades que predisõem para a infecção, ou com alterações anatómicas ou funcionais do trato urinário, infecções recorrentes, falhas no tratamento e ainda animais com mais de três episódios num período de 12 meses eram classificadas como ITUs complicadas (Smee et al. 2013; Dorsch et al. 2019).

As mais recentes guidelines da International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) para o diagnóstico e gestão de infecções bacterianas do trato urinário em cães e gatos, alteraram a classificação anterior e definiram as seguintes categorias: cistite bacteriana esporádica, cistite bacteriana recorrente, pielonefrite, prostatite bacteriana e bacteriúria subclínica (Weese et al. 2019).

A **cistite bacteriana esporádica** é frequentemente encontrada em cães e ocasionalmente em gatos, sendo responsável por visitas ao Médico Veterinário e administração de antibióticos, o que contribui para o desenvolvimento de resistências (Dorsch et al. 2019; Aurich et al. 2022). Consiste na infecção bacteriana da bexiga que causa inflamação, associada aos sinais clínicos característicos deste tipo de afeção, como, disúria, estrangúria, polaquiúria, hematúria entre outros (Weese et al. 2019; Wood 2024).

Nesta classificação estão incluídos os animais que apresentam pela primeira vez sinais clínicos compatíveis ou têm raros episódios de cistite (<3 episódios de cistite nos últimos 12 meses). Indivíduos que apresentem comorbidades ou anormalidades do trato urinário e que se enquadrem na descrição anterior também devem ser abordados nesta categoria (Weese et al. 2019). Deve ter-se em consideração, que cistites esporádicas parecem ser raras em cães inteiros e nestes animais com sinais clínicos de trato urinário inferior deve suspeitar-se da presença de prostatite bacteriana (Weese et al. 2019).

Em gatos, a cistite bacteriana é frequentemente classificada como uma ITU complicada pelo facto de muitas vezes estar associada à presença de comorbidades e aumento da incidência em gatos mais velhos (Byron 2019; Dorsch et al. 2019), contudo a presença destas alterações não torna por si só, a infecção mais complicada e não existe evidencia de que a ocorrência de cistite bacteriana esporádica seja mais complicada de tratar em gatos do que em cães (Weese et al. 2019). Assim, é importante ter em atenção que na maioria dos gatos com sinais cínicos de trato urinário inferior, especialmente os mais jovens, é muito mais frequente a cistite idiopática felina e urolitíase do que a cistite bacteriana (Lekcharoensuk et al. 2001; Defauw et al. 2011; Sævik et al. 2011). Desta forma, a confirmação do diagnóstico é muito importante para evitar o tratamento desnecessário com antimicrobianos em felinos que não apresentam infecção bacteriana (Weese et al. 2019).

A definição de **cistite bacteriana recorrente** foi adotada da Medicina Humana e implica o diagnóstico de três ou mais episódios de cistite bacteriana nos últimos 12 meses ou dois ou mais episódios nos últimos 6 meses (Arnold et al. 2016; Weese et al. 2019). Cistites bacterianas recorrentes podem resultar de uma recidiva ou de uma infecção persistente ou ainda de uma reinfeção, e a distinção entre qual delas está presente pode ser útil para orientar o plano de diagnóstico (Smee et al. 2013; Weese et al. 2019; Llido et al. 2020).

A **pielonefrite** (infecção do trato urinário superior) é a infecção do parênquima renal, que pode ocorrer por bacteriemia ou infecção ascendente, em que as *Enterobacteriaceae* são as principais responsáveis (Parry 2005; Smee et al. 2013; Wong et al. 2015). A infecção ascendente pode ser acompanhada de sinais clínicos evidentes de ITU inferior, mas também pode ocorrer na ausência destes, assim como sem causa aparente de bacteriemia (Weese et al. 2019).

A **bacteriúria subclínica** consiste na presença de bactérias na urina, identificadas através de urocultura a partir de uma amostra de urina colhida por cistocentese, sem que o animal apresente sinais clínicos de ITU, ou piúria (McGuire et al. 2002; Bartges 2004; Nicolle et al. 2005; Smee et al. 2013; Puchot et al. 2017; Weese et al. 2019).

1.1.5 Sinais Clínicos

Os sinais clínicos de ITU são variáveis, nem todos os animais apresentam e dependem do número de microrganismos presente e da sua virulência, bem como da presença de doenças concomitantes do trato urinário, da resposta do sistema imunitário à infecção, da duração da infecção e a sua localização (Bartges 2004; Smee et al. 2013; Elliott et al. 2017).

A polaquiúria, estrangúria, disúria, hematúria e micção inapropriada são sinais clínicos que podem estar presentes em ITU inferior, assim como, desconforto à palpação da bexiga (Bartges 2004; Sævik et al. 2011; Byron 2019; Dorsch et al. 2019). Alguns animais apresentam comportamento de limpeza excessiva da genitália ou abdômem caudal quando a ITU está presente (Elliott et al. 2017; Byron 2019).

Na ITU superior, os animais podem apresentar dor abdominal localizada em um ou ambos os rins, hematúria micro ou macroscópica, poliúria e polidipsia ou sinais clínicos de septicemia ou doença renal (Bartges 2004; Olin and Bartges 2015; Elliott et al. 2017; Dorsch et al. 2019). Pode ocorrer infecção concomitante do trato urinário inferior e superior, sobretudo se existirem sinais de insuficiência renal (Bartges 2004). A febre não é um sinal muito comum, a não ser que o animal apresente prostatite ou pielonefrite (Smee et al. 2013; Byron 2019; Dorsch et al. 2019). No caso de a ITU estar presente juntamente com outras comorbidades, como por exemplo doenças sistêmicas, os sinais clínicos associados a estas podem também estar presentes, ou inclusivamente predominarem e a ITU pode ser relativamente assintomática (Bartges 2004; Smee et al. 2013).

1.1.6 Diagnóstico

A ITU pode envolver mais de uma localização anatômica, e por isso é importante definir se é uma infecção do trato urinário superior (rins e ureteres) ou do trato urinário inferior (bexiga, uretra, próstata ou vagina) (Bartges 2004; Smee et al. 2013), pois irá influenciar o tipo e duração de tratamento, bem como tratamentos adicionais que podem vir a ser necessários (Smee et al. 2013; Elliott et al. 2017).

No caso de suspeita de **cistite bacteriana esporádica**, o diagnóstico deve ser baseado na presença de sinais clínicos compatíveis com o trato urinário inferior, e idealmente evidências como hematúria, piúria, citologia com presença de bacteriúria. A urianálise com tira de urina, densidade urinária específica e avaliação do sedimento, deve ser feita em todos os casos de forma a confirmar a suspeita e detecção de possíveis comorbidades, como por, exemplo, glicosúria ou cristalúria. Urocultura aeróbia e TSA devem também ser feitos em todos os casos (Bartges 2004; Smee et al. 2013; Weese et al. 2019).

As amostras para urocultura devem ser colhidas por cistocentese (Bartges 2004; Sævik et al. 2011; Smee et al. 2013; Dorsch et al. 2019); a não ser que existam contraindicações (como por exemplo suspeita de carcinoma das células de transição da bexiga ou pioderma do abdômen ventral) (Smee et al. 2013); e com o auxílio de um ecógrafo, que além de facilitar a colheita da amostra permite visualizar a bexiga e avaliar se existe alguma alteração como urólitos ou massas (Weese et al. 2019).

Se a amostra de urina não for analisada imediatamente, deve ser refrigerada a 4°C e processada para cultura dentro de 24h após a colheita (Patterson et al. 2016). A utilização do ácido bórico nos tubos de armazenamento de urina para preservar as amostra até à realização da urocultura pode ser uma alternativa à refrigeração, no entanto é necessário ter em atenção o rácio ácido bórico/urina, pois em excesso tem ação bactericida (Rowlands et al. 2011; Hedström et al. 2021). Culturas realizadas a partir de amostras obtidas por colheita livre apenas devem ser utilizadas quando a cistocentese está contraindicada pois podem originar falsos positivos ou falsos negativos (Weese et al. 2019). Amostras obtidas por colheita livre para urocultura devem ser refrigeradas e processadas pelo laboratório dentro de algumas horas ou realizada cultura no local da colheita (Sørensen et al. 2016). O nível de crescimento (>100 000 unidades formadoras de colónias (UFC)/ml), a espécie bacteriana (isolamento de uropatógenos comuns) e o crescimento de uma única espécie, são fatores a ter em conta na avaliação de uroculturas realizadas a partir de amostras obtidas por colheita livre, juntamente com citologia de urina e sinais clínicos (Smee et al. 2013; Sørensen et al. 2016). O laboratório deve ser notificado quanto ao método de colheita da amostra para que possa realizar uma correta interpretação dos resultados. Relativamente à colheita de amostras de urina através de cateteres urinários, não existem estudos adequados, por isso devem aplicar-se os mesmos cuidados relativamente às amostras colhidas de forma livre (Smee et al. 2013; Weese et al.

2019). Em animais jovens e geriátricos deve ter-se em consideração a possível presença de comorbidades, e, apesar de não estar indicada a realização de extensos exames complementares de diagnóstico, é importante tentar entender a razão pela qual a infecção ocorreu (Dorsch et al. 2019; Weese et al. 2019).

A **cistite bacteriana recorrente** pode estar associada a diversas causas subjacentes, que nem sempre são fáceis de identificar e tratar, mas é necessário fazê-lo para que se consiga um tratamento eficaz a longo prazo (Seguin et al. 2003; Smee et al. 2013). Enquanto estas causas não são identificadas não se deve realizar tratamento antimicrobiano de longo prazo em animais que não responderam no passado à terapêutica com antibióticos (Dorsch et al. 2019), pois pode levar ao desenvolvimento de resistências, têm custos associados, e ainda há que ter em conta os efeitos adversos dos antibióticos (Weese et al. 2019). Desta forma, quando se suspeita de cistite bacteriana recorrente deve ser estabelecido um plano de diagnóstico (Smee et al. 2013; Weese et al. 2019; Llido et al. 2020).

Deve ser realizada em todos os animais com cistite recorrente, urocultura e TSA, idealmente a partir de uma amostra colhida por cistocentese (Smee et al. 2013; Weese et al. 2019). Em animais com cistite recorrente, se o microrganismo isolado é diferente dos anteriormente isolados, poderá estar a ocorrer reinfeção (Seguin et al. 2003; Smee et al. 2013), e deve avaliar-se quais os fatores predisponentes que poderão estar presentes (Smee et al. 2013; Weese et al. 2019). No caso de recidivas ou infeções refratárias e persistentes, em que o agente é o mesmo anteriormente isolado, é importante verificar se o antibiótico está a atingir concentrações ideais na bexiga e ponderar uma revisão quanto à posologia do antibiótico escolhido, e ainda do padrão de suscetibilidade antimicrobiana do agente, bem como a adesão do tutor à terapêutica. Caso tudo esteja em conformidade, deve procurar-se a existência de comorbidades (Smee et al. 2013; Weese et al. 2019).

Para a investigação das comorbidades, poderá ser útil a realização de ecografia, radiografia simples ou com contraste, ou ainda cistoscopia com biópsia nos casos mais complicados (Dorsch et al. 2019; Llido et al. 2020). Se os sinais clínicos persistirem apesar da urocultura estar negativa, deve-se ponderar biópsia da mucosa da bexiga para cultura e histopatologia para avaliar se há de facto infeção ou outra causa subjacente (Weese et al. 2019).

A **pielonefrite** pode levar ao aparecimento precoce de lesões graves no parênquima renal, e por isso um diagnóstico atempado, assim como o tratamento adequado é muito importante. O diagnóstico de pielonefrite aguda pode ser feito com base em sinais de infeção sistémica como febre, letargia e/ou poliúria/polidipsia, dor à palpação da região lombar e ainda azotemia, cilindrúria e neutrófila com ou sem desvio à esquerda juntamente com urocultura aeróbia, positiva. Contudo, existem animais que apresentam apenas vagos sinais clínicos e oligúria ou anúria (Smee et al. 2013; Weese et al. 2019). A ecografia pode ser útil para

visualizar a dilatação da cavidade piélica e/ou alterações na papila renal, mas estas não são específicas (D'Anjou et al. 2011; Smee et al. 2013). Deve interpretar-se a dilatação da cavidade pélvica com cuidado, pois pode estar presente em animais com outras doenças renais ou até em animais saudáveis (D'Anjou et al. 2011). O aumento na concentração de biomarcadores como a dimetilarginina simétrica (SDMA) ou a creatinina podem indicar a presença de lesão renal (Smee et al. 2013; Dahlem et al. 2017) em associação com bacteriúria, mas deve ter-se em atenção que estes marcadores são indicadores de filtração glomerular e não são específicos para pielonefrite bacteriana (Weese et al. 2019).

Quando se suspeita de pielonefrite deve colher-se urina, preferencialmente por cistocentese, para realização de urocultura e TSA. Também se pode considerar colher urina por pielocentese para citologia e cultura, quando o resultado da cistocentese é negativo, ou quando esta não é possível realizar (Dorsch et al. 2019; Weese et al. 2019). Em animais imunodeprimidos ou febris é recomendado a realização de hemocultura juntamente com a urocultura (Weese et al. 2019). Quando se envia a amostra de urina para cultura é importante informar o laboratório da suspeita de pielonefrite, para que a realização e interpretação do TSA seja feita tendo em conta as concentrações ideais de antibiótico no soro e não na urina. No caso de serem isoladas diferentes bactérias, deve ser avaliado qual a mais provável de ser responsável pelo quadro, tendo em conta a espécie e contagem de colónias (Weese et al. 2019).

Em zonas endémicas, cães com resultado de urocultura negativo, deve ser considerado como diagnóstico diferencial, a leptospirose, e analisada esta possibilidade através de teste serológico e PCR (Sykes et al. 2011).

O diagnóstico de **bacteriúria subclínica** é realizado através de urocultura (Nicolle et al. 2005), mas é necessário ter em atenção que a amostra deve ser colhida por cistocentese e não por outros métodos, a não ser que exista alguma contraindicação (Weese et al. 2019).

Para diferenciar entre cistite bacteriana e bacteriúria subclínica deve avaliar-se o animal, e verificar se apresenta sinais clínicos de ITU ou não, respetivamente, uma vez que, a contagem de bactérias (UFC/ml) em uroculturas não nos permite diferenciar entre as duas. (Weese et al. 2019). Existem animais com bacteriúria subclínica que apresentam contagens de bactérias elevadas (Forrester et al. 1999) e não existe evidência que apresentem risco aumentado para o desenvolvimento da doença (Weese et al. 2019). A presença ou ausência de piúria no exame do sedimento não define a existência de bacteriúria subclínica, uma vez que existem animais que não apresentam piúria, mas após urocultura o resultado é positivo (Forrester et al. 1999; McGuire et al. 2002).

Não é recomendada a realização de um novo teste em animais com bacteriúria, a não ser que tenha sido realizado algum tratamento (Weese et al. 2019). Deve considerar-se quais as razões para a existência de bacteriúria sem associação com sinais clínicos, pois regra geral

realiza-se urocultura por existir sinais clínicos compatíveis com alguma alteração a nível do TU e são muito poucas as razões que levam à realização de urocultura em animais sem sinais clínicos, tais como hiperadrenocorticismo ou diabetes mellitus (Forrester et al. 1999; McGuire et al. 2002; Weese et al. 2019).

1.1.7 Tratamento

Relativamente ao tratamento este também varia de acordo com o tipo de ITU presente (Smee et al. 2013; Weese et al. 2019).

No tratamento da **cistite bacteriana esporádica** é necessário controlar a inflamação, pois é esta a responsável pelos sinais clínicos. Assim sendo, enquanto se aguarda o resultado da urocultura, deve-se considerar a prescrição de um AINE no tratamento inicial para aliviar o desconforto do animal (Dorsch et al. 2019; Weese et al. 2019; Taylor et al. 2025). Em felídeos, os AINEs devem ser utilizados com precaução devido à capacidade de glucuronidação deficiente desta espécie, uma vez que este é o principal mecanismo de metabolismo e excreção destes fármacos (Lascelles et al. 2007; Weese et al. 2019; Steagall et al. 2022; Taylor et al. 2024).

Em cães com exposição limitada a antibióticos no passado, e nos quais o agente responsável e a sua suscetibilidade são expectáveis, pode considerar-se iniciar terapêutica antimicrobiana empírica enquanto se aguarda o resultado da urocultura (caso tenha sido realizada) (Weese et al. 2019; Wood 2024). Devido à baixa probabilidade de cistite bacteriana em gatos com sinais clínicos do TUI, e de forma a evitar a utilização desnecessária de antibióticos, deve aguardar-se pelo resultado da urocultura e só depois ponderar a sua prescrição (Dorsch et al. 2019; Weese et al. 2019).

Se for prescrita antibioterapia empírica, a escolha do antibiótico deve ter em conta o possível microrganismo presente assim como os padrões de resistência da região (Dorsch et al. 2019; Weese et al. 2019; Wood 2024). A amoxicilina aparenta ser uma boa opção para primeira escolha de antibiótico na maioria das regiões (Smee et al. 2013; Dorsch et al. 2019; Jańczak et al. 2024; Wood 2024), e se não houver disponível apenas amoxicilina, pode também ser utilizado amoxicilina com ácido clavulânico (Weese et al. 2019). Apesar de não existir evidências que comprovem a necessidade do ácido clavulânico em associação à amoxicilina, e pode mesmo não ser necessário pois consegue-se alcançar concentrações elevadas de amoxicilina na urina mesmo em infeções com bactérias produtoras de β -lactamases (Weese et al. 2019). Outras opções de antibioterapia de primeira linha são trimetoprim-sulfonamidas (trimetoprim-sulfadiazina, trimetoprim-sulfametoxazol) (Dorsch et al. 2019; Jańczak et al. 2024; Wood 2024), mas têm a desvantagem de estar associados a maiores efeitos adversos, contudo em períodos curtos de tratamento estes são baixos (Weese et al. 2019). A duração do tratamento deve ser de 3-5 dias, apesar de a bibliografia

relativamente a este tema ainda ser limitada (Dorsch et al. 2019; Weese et al. 2019; Wood 2024). Outros antibióticos como nitrofurantoína, fluoroquinolonas e cefalosporinas de 3ª geração, devem ser reservadas para animais em que a amoxicilina (com ou sem ácido clavulânico) e trimetoprim/sulfonamida não sejam adequados de acordo com a urocultura e TSA (Weese et al. 2019).

O tratamento de cães inteiros sem evidência de prostatite, bem como cães com comorbidades que não envolvam o trato urinário e não apresentem infecções recorrentes devem ser tratados como descrito em cima (Weese et al. 2019).

Em cistites esporádicas, a infusão de substâncias na bexiga através de um cateter e o tratamento adjuvante com extrato de arando ou D-manose não são recomendados, uma vez que falta evidência sobre a sua eficácia (Byron 2019; Weese et al. 2019).

Se não houver resposta ao tratamento em 48h após o início do antibiótico adequado, é necessário investigar se existe de facto cistite assim como possíveis complicações. Quando se inicia antibioterapia empírica e o resultado da urocultura mostra que o microrganismo é resistente a esse fármaco, deve optar-se por outro antibiótico a que este seja sensível, a não ser que a resposta ao tratamento esteja a ser adequada (Weese et al. 2019).

Se a resposta ao tratamento não for adequada, não é recomendada a alteração empírica do antibiótico, e nestes casos deve ser realizada uma investigação da causa subjacente. Não está recomendado em cistites esporádicas a realização de urianálise ou urocultura após o tratamento, nos casos em que este foi eficaz (Weese et al. 2019)

O tratamento da **cistite bacteriana recorrente** tem como principal objetivo a cura clínica com o risco mínimo de indução de efeitos adversos no animal, incluindo a indução de resistências bacterianas (Weese et al. 2019). Enquanto se aguarda pelo resultado da urocultura, dependendo da gravidade dos sinais clínicos, bem como da capacidade do tutor monitorizar o animal (detetar alterações na micção, como polaquiúria) pode iniciar-se o tratamento com analgésico, por exemplo AINE. Se for necessário instituir terapêutica antimicrobiana empírica, deve seguir-se a mesma abordagem descrita para cistites bacterianas esporádicas e quando o resultado da urocultura for conhecido deve ser reavaliado se o antibiótico é o adequado. Se a bactéria isolada é suscetível ao antibiótico escolhido deve-se continuar o tratamento, por outro lado, se a bactéria não é suscetível, a resposta ao tratamento deve ser avaliada. Caso a resposta esteja a ser adequada, continua o tratamento; se não for, deve-se alterar o antibiótico escolhido (Weese et al. 2019).

Relativamente ao tempo de tratamento, no caso de reinfeções está recomendado 3-5 dias. Em infeções persistentes e recidivantes, em que podem existir fatores que inibem a resposta ao antibiótico, como invasão da parede da bexiga, o tempo de tratamento recomendado é de 7-14 dias. Nestas situações devem evitar-se antibióticos que não são eficazes contra *E. coli* em tecidos, como a amoxicilina com ácido clavulânico. A administração

de fármacos intravesicais não é recomendada, e deve-se tentar identificar possíveis comorbidades presentes (Weese et al. 2019). O seguimento, regra geral, é baseado na resposta clínica. Em tratamentos de curta duração (3-5 dias) não é recomendado a realização de urocultura durante o tratamento. Por outro lado, em tratamentos de longa duração (7-14 dias), o benefício da utilização de uroculturas no decorrer do tratamento não é claro, mas é razoável a sua realização após 5-7 dias de tratamento. Nesta situação, deve-se ter atenção na interpretação dos resultados, pois uma cultura positiva indica a necessidade de avaliar a adesão ao tratamento, assim como ponderar testes adicionais para perceber o porquê de a bactéria ainda não ter sido eliminada, e não apenas a alteração do antimicrobiano. Em contrapartida, uma cultura negativa pode ser útil para determinar quando interromper o tratamento em terapias de longa duração, no entanto não garante a cura microbiológica (Weese et al. 2019).

Pode ainda considerar-se a realização de urocultura a partir de uma amostra idealmente colhida por cistocentese, 5-7 dias após terminar o tratamento em animais curados clinicamente (Smee et al. 2013; Weese et al. 2019), pois irá permitir diferenciar entre recidiva, reinfeção ou infecção persistente, e assim perceber se é necessário continuar a investigar e realizar testes complementares de diagnóstico adicionais (Weese et al. 2019).

O tratamento da **pielonefrine** deve ser iniciado de imediato, enquanto se aguarda pela urocultura e TSA, uma vez que as lesões no rim acontecem muito rapidamente. A terapêutica inicial consiste em antibiótico, que deve ter ação contra *Enterobacteriaceae*, sendo as fluoroquinolonas ou a cefpodoxima boas opções. Em alternativa, para administração intravenosa pode ser utilizado a cefotaxima ou a ceftaxidima (Smee et al. 2013; Weese et al. 2019). Se a suspeita consiste em pielonefrite resultante de infecção ascendente, e tenha sido realizada urocultura recente, os resultados desta devem ser utilizados como base para a escolha do antibiótico a instituir, tendo em conta as concentrações séricas ideais no soro (Smee et al. 2013; Weese et al. 2019). Por outro lado, se a suspeita for de pielonefrite por disseminação hematogénica, a escolha do antibiótico deve ter em conta, se existirem, hemoculturas realizadas anteriormente ou culturas de um local infetado (Weese et al. 2019).

A escolha entre terapia oral ou intravenosa deve ser feita com base no estado do paciente. A terapia oral é recomendada quando os animais estão sistemicamente bem e com apetite normal, e a terapia intravenosa é recomendada em animais desidratados, com hiporexia ou anorexia ou ainda letárgicos (Weese et al. 2019).

Quando os resultados da urocultura e TSA são conhecidos, deve rever-se a terapêutica, e existem várias possibilidades. Se foi iniciada terapêutica empírica com uma combinação de antibióticos e o isolado é suscetível a ambos, pode descontinuar-se um dos antibióticos, se a resposta ao tratamento estiver a ser adequada. Por outro lado, se o isolado for resistente a um desses antibióticos, a terapêutica com ele deve ser interrompida, e caso o

paciente responda bem apenas com o outro antibiótico, continua o tratamento, se não responder, este deve ser substituído. No caso de o agente ser resistente a ambos e não existam melhorias clínicas, deve interromper-se o tratamento e escolher um antibiótico a que o agente seja suscetível com base no TSA. Pode ainda acontecer o agente ser resistente aos antibióticos instituídos empiricamente, mas o animal esteja a melhorar clinicamente; e nesse caso deve continuar a terapêutica desde que a resposta ao tratamento não seja devido a outras razões como por exemplo a fluidoterapia (Weese et al. 2019). Se o agente se tratar de um multirresistente, então é aconselhado consultar um especialista.

Se após 72h de tratamento, com adesão do tutor à terapêutica e antibiótico adequado, o animal não apresentar melhorias clínicas, hematológicas ou bioquímicas, então neste caso deve ponderar-se investigar outros diagnósticos (Weese et al. 2019).

Relativamente ao tempo de terapêutica, anteriormente estavam indicadas 4-6 semanas (Weese et al. 2011), mas como em Medicina Humana para o tratamento de pielonefrite bacteriana aguda está indicado 7-14 dias de tratamento (Gupta et al. 2011; Morello et al. 2016) e uma vez que, não existem dados específicos em Medicina Veterinária, as novas guidelines recomendam 10-14 dias de tratamento (Weese et al. 2019).

A reavaliação deve ser feita 1-2 semanas após terminar o tratamento, e deve incluir exame físico, medição da creatinina, urianálise e urocultura. Se o resultado da urocultura for positivo e o animal não apresentar sinais clínicos, indica bacteriúria subclínica e não é necessário novo tratamento para a pielonefrite e o caso passa a ser abordado como bacteriúria subclínica. Quando o agente isolado é o mesmo que foi identificado inicialmente, deve investigar-se causas para a persistência como resistência antimicrobiana, defeitos anatómicos, urolíase ou deficiência imunitária (Weese et al. 2019).

O tratamento da **bacteriúria subclínica** com antibióticos raramente está indicado. Também o tratamento de animais com piúria ou outra alteração à citologia sem sinais clínicos de ITU não é recomendado. O isolamento de organismos multirresistentes não indica a necessidade de tratamento, e por outro lado, o tratamento para tentar controlar a excreção urinária de um agente multirresistente também não é recomendado, uma vez que, o microrganismo pode também estar presente a nível gastrointestinal. A avaliação da presença de fatores de urovirulência não deve afetar a decisão de tratamento uma vez que não existe evidência de que a presença destes tenha maior relevância clínica (Weese et al. 2019).

Em animais que não se consegue compreender se os sinais clínicos estão relacionados com cistite esporádica, pode ponderar-se a realização de um ciclo curto de 3-5 dias de antibiótico, e caso os sinais clínicos não melhorem deve descontinuar-se a terapêutica, pois é pouco provável estarem associados a cistite (Weese et al. 2019).

Em pacientes que não consigam demonstrar sinais clínicos, por exemplo com lesão medular, deve avaliar-se cuidadosamente o estado clínico do paciente, bem como possíveis

efeitos adversos que o tratamento possa levar, mas pela qualidade de vida do animal pode considerar-se realizar um período curto de tratamento de 3-5 dias (Weese et al. 2019).

Nos casos em que a bacteriúria é causada por microrganismos formadores de placas (como por exemplo *Corynebacterium urealyticum*) ou produtoras de urease (Staphylococci) o tratamento pode ser considerado devido à possibilidade de formação de cistite encrustada ou formação de urólitos de estruvite, respetivamente (Bailiff et al. 2005; López-Medrano et al. 2008; Biegen et al. 2013). Nesta situação, pode ser prescrito um ciclo curto de 3-5 dias de antibiótico, mas antes é necessário confirmar através de ecografia ou cistoscopia que ainda não se formaram placas na parede da bexiga ou urólitos (Bailiff et al. 2005; Weese et al. 2019; Wood 2024).

Se para além da bacteriúria subclínica, forem encontrados achados clínicos importantes através de outros exames complementares, como por exemplo cistite enfisematosa ou uma massa na parede da bexiga, sem que o animal apresente sinais clínicos de ITU, deve avaliar-se todos os achados para decidir o tratamento bem como a necessidade ou não de antibioterapia (Weese et al. 2019).

Um animal que tenha sido diagnosticado com bacteriúria subclínica e posteriormente desenvolve sinais clínicos de cistite ou pielonefrite, pode ponderar-se realizar tratamento para o agente isolado inicialmente, mas a repetição da urocultura é recomendada para se determinar o tratamento ideal. Contudo, se o agente isolado inicialmente era multirresistente deve ponderar-se iniciar tratamento apenas com analgésico enquanto se aguarda pelo resultado da nova urocultura. Se for necessário tratamento empírico deve seguir-se as recomendações para cistite bacteriana esporádica, para animais com cistite bacteriana. Por outro lado, em animais com suspeita de pielonefrite, deve realizar-se tratamento para o agente isolado inicialmente e, posteriormente, ajustar a terapêutica de acordo com o resultado da urocultura (Weese et al. 2019).

Relativamente à utilização de tratamentos adjuvantes como probióticos ou extrato de arando, não existe contra-indicação para o seu uso desde que sejam reconhecidos como seguros, mas não há atualmente estudos que suportem a sua eficácia (Smee et al. 2013; Byron 2019; Weese et al. 2019).

1.2 Resistência aos Antibióticos em Medicina Veterinária

1.2.1 Epidemiologia da Resistência aos Antibióticos em Medicina Veterinária

A prevalência de infeções bacterianas resistentes a antibióticos representam um perigo para a saúde animal e humana e é um problema global responsável por perdas económicas, especialmente em infeções causadas por bactérias MDR (Reygaert 2018; Chiş

et al. 2022; Munita & Arias 2016; Padget 2018), tais como *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA), *Enterococcus* resistente à vancomicina, *Enterobacteriaceae* resistentes ao carbapenem e *Pseudomonas aeruginosa* MDR (Chiş et al., 2022; Kutateladze & Adamia, 2010; McEwen & Collignon, 2018; Zhang & Yang, 2022).

De acordo com o relatório de resistências aos antibióticos de 2019 do Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) mais de 2.8 milhões de infeções resistentes a antibióticos ocorrem nos Estados Unidos em pessoas, e mais de 35.000 causam morte (CDC 2019). Na Europa, estima-se que cerca de 25.000 pessoas morrem por ano devido a infeções por bactérias multirresistentes, tendo um custo anual de 1.5 biliões de euros para a economia da União Europeia (Blair et al., 2015).

Um estudo europeu realizado em 2016 documentou a proporção de resistências aos antibióticos em isolados uropatogénicos de cães e gatos e refere a existência de vários níveis de resistência entre diferentes países, sendo estes mais elevados no sul da Europa em países como Itália, Grécia, Portugal e Espanha, quando comparados com os países do norte da Europa, como Dinamarca e Suécia (Marques et al., 2016). Por exemplo, 48.2% das *E.coli* isoladas em Portugal são resistentes à amoxicilina/ácido clavulânico em comparação com apenas 2.9% na Dinamarca, e o mesmo acontece para *Proteus spp.*, em que menos de 15% dos isolados foram resistentes à amoxicilina/ácido clavulânico com a exceção de Portugal com 50% e Espanha com 26.7% (Marques et al., 2016). Neste estudo é ainda referido que *E. coli*. isoladas em Portugal, Espanha e Itália e o *Proteus spp.* em Portugal apresentam frequências elevadas de multirresistências (Marques et al., 2016). Também um estudo na Noruega referiu que não existiam uropatogénicos felinos resistentes a fluoroquinolonas, enquanto, em Itália, 32% das bactérias de *E. coli* apresentavam resistência (Dorsch et al., 2019). Estas diferenças podem ser explicadas pelo uso mais restritivo de antibióticos no norte da Europa, assim sendo, é imperativo a utilização mais restrita de antibióticos nos restantes países para evitar o desenvolvimento de mais resistências no futuro (Dorsch et al., 2019; Marques et al., 2016).

Na prática veterinária, ocorre frequentemente falha no tratamento com antibióticos, e muitas vezes esta situação está associada a antibioterapia empírica inadequada, tratamento com antibiótico de doenças não bacterianas (como por exemplo em infeções virais), administração incorreta pelos tutores e ainda períodos de tratamento longos com antibióticos, bem como sobredosagens e infradosagens (Cunha & Ortega, 1995; Garcês, 2022; Garcês et al., 2022; Gordillo Altamirano & Barr, 2019; Zhang & Yang, 2022). Estas situações, são também as principais responsáveis pela seleção de resistências bacterianas, sendo assim de extrema importância a monitorização do uso de antibióticos (Reygaert, 2018; Garcês, 2022; Zhang & Yang, 2022).

Um estudo de Garcês et al. (2022) realizado em Portugal, analisou 17472 amostras de urina das quais 5306 apresentam crescimento bacteriano e observaram altos níveis de resistências bacterianas para a ampicilina (50.9%), penicilina (49.6%), e amoxicilina (42.1%); enquanto os aminoglicosídeos foram os que demonstraram menor percentagem de resistências. Os aminoglicosídeos, a neomicina e a amicacina apresentam padrões de suscetibilidade mais elevados, com mais de 90%, o que pode ser atribuído ao seu uso reduzido na prática clínica devido aos seus efeitos secundários nefrotóxicos (Garcês et al. 2022). Neste estudo também o antibiótico trimetoprim-sulfonamida apresenta baixa percentagem de resistências (18.8%), sendo este um antibiótico de primeira linha para o tratamento de ITUs, pode ser uma alternativa à amoxicilina (Garcês et al. 2022).

Relativamente às cefalosporinas, em geral a percentagem de suscetibilidade é alta quando comparada com outros grupos de antibióticos, à exceção da cefalexina com 48.9% de resistência, tendo já sido descrito noutros estudos este elevado nível de resistência por ser uma das opções para o tratamento de ITUs causadas por *Enterococcus* spp. (Garcês et al. 2022).

Também neste estudo, 25% (n=1335/5306) dos isolados foram classificados como MDR, sendo esta percentagem mais elevada relativamente aos outros países da Europa que apresentam menos de 10%. Embora como já referido anteriormente, Portugal, Espanha e Itália apresentam níveis mais elevados de MDR relativamente aos outros países da Europa (Garcês et al. 2022; Marques et al. 2016)

1.2.2 Mecanismos de Resistência aos Antibióticos

Devido à emergência de cada vez mais resistências aos antibióticos e o aumento da incidência de bactérias multirresistentes é crucial compreender os mecanismos de resistência de modo a tentar minimizar as suas potenciais repercussões (Cox and Wright 2013), bem como perceber de que forma é que os antibióticos conseguem exercer a sua função (Kapoor et al. 2017; Chiş et al. 2022).

Os antibióticos podem atuar através de diferentes mecanismos, tais como **inibição da parede celular** (ex.: beta-lactâmicos como a penicilina e os carbapenems), **inibição da síntese proteica** (ex.: macrólidos e tetraciclina), **inibição da síntese de ácidos nucleicos** (ex.: fluoroquinolonas) e ainda **lesão da membrana celular** (ex.: polimixinas) (Kapoor et al. 2017; Reygaert 2018; Chiş et al. 2022; Zhang and Yang 2022).

As bactérias têm uma plasticidade genética notável que lhes permite responder às mais diversas ameaças ambientais, incluído a presença de antibióticos que podem pôr em risco a sua existência (Munita and Arias 2016; Reygaert 2018; Zhang and Yang 2022). Uma vez que estas partilham o mesmo nicho ecológico com os organismos produtores de antimicrobianos, as bactérias desenvolveram mecanismos ancestrais para resistir ao efeito

nocivo do antibiótico sobre elas, e assim conseqüentemente a sua resistência intrínseca a algumas moléculas (Blair et al. 2015; Munita and Arias 2016). A resistência intrínseca que algumas bactérias apresentam a determinadas classes de antibióticos resulta da presença de genes que conferem essa resistência no genoma bacteriano, e é independente da pressão seletiva dos antibióticos, assim como da transferência horizontal de genes (THG). Esta resistência é conseguida através de alterações na permeabilidade da membrana externa e a presença de bombas de efluxo, que permitem assim a bactéria regular as concentrações de antibiótico intracelulares (Fajardo et al. 2008; Fernández and Hancock 2012; Cox and Wright 2013; Reygaert 2018; Chiş et al. 2022). Alguns exemplos de bactérias que apresentam este tipo de resistência são: *E. faecalis* que apresenta resistência intrínseca aos beta-lactâmicos, cefalosporinas, trimetoprim/sulfonamidas, aminoglicosídeos, lincosamidas e fluoroquinolonas (Hollenbeck and Rice 2012; Dorsch et al. 2019; Chiş et al. 2022); também a *Pseudomonas aeruginosa* apresenta resistência intrínseca a sulfonamidas, trimetoprim, ampicilina, cefalosporinas de 1ª e 2ª geração, tetraciclina e cloranfenicol (Chiş et al. 2022).

Por outro lado, as bactérias têm a capacidade de adquirir ou desenvolver resistências aos antibióticos utilizando diversas estratégias genéticas, sendo elas, a mutação de gene(s) intrínsecos frequentemente associados ao mecanismo de ação do antibiótico; a aquisição de elementos genéticos móveis (EGM) tais como plasmídeos, transposões e integrões que codificam determinadas resistências; e a transferência horizontal de genes através de três principais mecanismos: conjugação, transformação e transdução (com o auxílio de bacteriófagos) (Stokes and Gillings 2011; Blair et al. 2015; Munita and Arias 2016; Hall and Mah 2017; Reygaert 2018; Dorsch et al. 2019; Chiş et al. 2022; Zhang and Yang 2022).

Os diversos mecanismos de resistência aos antimicrobianos podem ser agrupados de acordo com a via bioquímica em que atuam nos seguintes grupos: i) modificação da molécula antimicrobiana, ii) diminuição da penetração e efluxo do antibiótico, iii) alteração ou bypass do local de ligação, iv) resistência devido a processos globais de adaptação celular (Munita and Arias 2016; Kapoor et al. 2017; Reygaert 2018; Chiş et al. 2022).

A **modificação da molécula de antibiótico** pode resultar da **alteração química do antibiótico**, através da produção de enzimas pelas bactérias capazes de induzir alterações químicas na molécula de antibiótico (Munita and Arias 2016; Reygaert 2018; Zhang and Yang 2022). Um exemplo deste tipo de resistências são as enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (EMAs), que modificam covalentemente os grupos hidroxilo ou amino da molécula de aminoglicosídeo (Blair et al. 2015; Kapoor et al. 2017; Reygaert 2018). Algumas destas enzimas desenvolveram mais do que uma única atividade bioquímica, como é o exemplo da AAC(6')APH(2''), que se encontra principalmente em organismos gram-positivos, e é uma enzima bifuncional (com atividades de acetilação e fosfotransferase) que provavelmente surgiu da fusão de dois genes que codificam EMAs. Esta proteína confere uma

resistência de alto nível a todos os aminoglicosídeos, com exceção da estreptomicina, e está localizada num transposição do tipo Tn4001, amplamente distribuído entre enterococos e estafilococos. Além disso, a presença desta enzima bifuncional é responsável pela maior parte da resistência de alto nível à gentamicina detetada em enterococos (incluindo em estirpes resistentes à vancomicina) e em *S. aureus* resistentes à meticilina em todo o mundo (Girgis et al., 2009; Munita & Arias, 2016). Embora a maioria destes genes de resistências estejam alojados em elementos genéticos móveis, também têm sido descritos como parte do genoma de certas bactérias (Munita & Arias, 2016).

Por outro lado, a **modificação da molécula de antibiótico** pode resultar também **da destruição da molécula de antibiótico**, sendo este o mecanismo responsável pela resistência aos β -lactâmicos, que se baseia na destruição destes compostos pela ação das β -lactamases que destroem a ligação amida do anel β -lactâmico levando assim a que o antimicrobiano seja ineficaz (Blair et al., 2015; Reygaert, 2018; Chiş et al., 2022; Kapoor et al., 2017; Munita & Arias, 2016; Padget, 2018; Zhang & Yang, 2022). Como exemplo de bactérias gram-negativas produtoras de β -lactamases temos a *E.coli* e *K. pneumoniae*, e outro exemplo deste tipo de resistência são as esterases de eritromicina tais como EreA e EreC que têm a capacidade de clivar lactonas macrocíclicas e desenvolver resistência aos macrólidos (Zhang & Yang, 2022).

Outro mecanismo de resistência aos antibióticos consiste na **diminuição da penetração e efluxo do antibiótico** (Reygaert, 2018; Chiş et al., 2022; Munita & Arias, 2016; Zhang & Yang, 2022), e isto pode ser conseguido através da **diminuição da permeabilidade**, pois diversos antibióticos utilizados na prática clínica atuam em locais intracelulares, ou no caso das gram-negativas na membrana citoplasmática, e para exercerem a sua função necessitam de penetrar a membrana externa e/ou citoplasmática (Blair et al., 2015; Kapoor et al., 2017; Munita & Arias, 2016). A membrana externa funciona como primeira linha de defesa contra a penetração de múltiplas substâncias tóxicas, incluindo diversos agentes antimicrobianos (Munita & Arias, 2016). Moléculas hidrofílicas como os β -lactâmicos, tetraciclina e algumas fluoroquinolonas são particularmente afetadas por alterações na permeabilidade da membrana externa, uma vez que utilizam canais de difusão conhecidos como porinas para atravessar a barreira (Reygaert, 2018; Kapoor et al., 2017; Munita & Arias, 2016). Entre as porinas, existem 3 produzidas pela *E.coli* (OmpF, OmpC e PhoE) e a OprD da *P. aeruginosa*, que são clássicos exemplos de resistência bacteriana mediada por porinas (Blair et al., 2015; Fernández & Hancock, 2012; Munita & Arias, 2016). As alterações nas porinas podem ser de três tipos, i) alteração no tipo de porina apresentada, ii) alteração no nível de porinas apresentado, iii) comprometimento da função da porina (Fernández & Hancock, 2012; Munita & Arias, 2016). Frequentemente este tipo de resistência vem associado a outros, como o aumento da expressão de **bombas de efluxo**, que têm a

capacidade de extrair o antibiótico para o exterior da bactéria (Fernández & Hancock, 2012; Kapoor et al., 2017; Padget, 2018). Este mecanismo de resistência foi dos primeiros a ser descrito, e um exemplo deste é o efluxo de tetraciclina para o exterior do citoplasma da *E. coli*, e estes sistemas podem ser substrato-específicos ou com uma ampla especificidade de substratos que são normalmente encontrados em bactérias MDR (Blair et al., 2015; Reygaert, 2018; Kapoor et al., 2017; Munita & Arias, 2016). Os genes que codificam este tipo de bombas de efluxo podem estar presentes em EGM ou em cromossomas, e neste último caso, explicam a resistência intrínseca de algumas espécies bacterianas para antibióticos específicos (Munita & Arias, 2016). Na bactéria *Pseudomonas aeruginosa* este mecanismo é responsável por multirresistências a antibióticos como ticarcilina e ciprofloxacina (Blair et al., 2015; Zhang & Yang, 2022). O *Streptococcus pneumoniae* desenvolveu resistência aos macrólidos através da exclusão de antibióticos por bombas de efluxo e desmetilação ribossômica pela enzima codificada pelo gene eritromicina ribossômico metilase B (*ermB*), e menos frequentemente, mutações no local alvo do macrólido no ribossoma (Zhang & Yang, 2022).

A **alteração dos locais de ação** dos antibióticos consiste noutro mecanismo de resistência, e para isso desenvolveram diferentes táticas, que incluem a **proteção do local alvo para evitar que o antibiótico** se ligue e a **modificação desse local** para diminuir a afinidade da molécula de antibiótico (Reygaert, 2018; Chiş et al., 2022; Kapoor et al., 2017; Munita & Arias, 2016; Zhang & Yang, 2022). Relativamente à **proteção do local alvo**, a maioria dos genes envolvidos neste mecanismo estão codificados em EGM e alguns dos antibióticos afetados por este mecanismo são as tetraciclinas, as fluoroquinolonas e o ácido fusídico (Blair et al., 2015; Munita & Arias, 2016; Padget, 2018). A **modificação do local alvo do antibiótico** é um dos mecanismos mais comuns de resistência bacteriana e afeta praticamente todas as famílias de antibióticos, sendo que esta alteração pode resultar de uma i) mutação pontual nos genes que codificam o sítio-alvo, ii) alterações enzimáticas do sítio de ligação e/ou iii) substituição ou bypass do alvo original (Blair et al., 2015; Munita & Arias, 2016). As quinolonas (ex.: ciprofloxacina e levofloxacina), conseguem atuar na DNA girase e topoisomerase IV para inibir a síntese de ácidos nucleicos de gram-negativos (ex.: *K. pneumoniae*) e gram-positivos (ex.: *Clostridium perfringens*), no entanto mutações nestes locais de ligação podem incapacitar a ligação das quinolonas e levar a perda de função (Kapoor et al., 2017; Zhang & Yang, 2022). E um exemplo de bypass no local de ligação dos antibióticos é a modificação estrutural da dihidrofolato redutase (DHFR) ou do ácido dihidropteróico sintase que leva à resistência ao trimetoprim-sulfametoxazol (Zhang & Yang, 2022).

Podem ainda existir resistências devido a **adaptações celulares globais**, pois as bactérias têm evoluído ao longo dos anos, desenvolvendo mecanismos para resistir a ambientes hostis, como a síntese de parede celular e a homeostase das membranas. O

desenvolvimento de resistências à daptomicina e vancomicina são exemplos deste fenótipo de resistência (Munita & Arias, 2016).

De forma a estudar as bactérias relativamente às suas resistências adquiridas, foi criada uma classificação, que as divide em: bactérias MDR (multidrug-resistant), quando são não-suscetíveis a pelo menos um agente em três ou mais categorias de antibióticos; bactérias XDR (extensively drug-resistant), quando são não-suscetíveis a pelo menos um agente em todas as categorias de antibióticos, com a exceção de duas ou menos (ou seja, apenas são suscetíveis a duas ou menos categorias); e por fim bactéria PDR (pandrug-resistant), quando não é suscetível a todos os agentes em todas as categorias de antibióticos (Cosentino et al., 2023; Magiorakos et al., 2012; Zhu et al., 2022).

As bactérias existem principalmente em duas formas no TUI, no estado planctónico ou em biofilme, sendo estas duas formas distintas fenotipicamente, apresentam diferentes interações e efeitos no hospedeiro (Tenke et al. 2012; Byron 2019). As bactérias planctónicas encontram-se suspensas na urina e não estão aderentes a nenhuma superfície, sendo mais suscetíveis aos mecanismos de defesa da bexiga bem como aos antimicrobianos (Tenke et al. 2012; Byron 2019). Por outro lado, o biofilme são comunidades de microrganismos aderentes através de um polímero de gel produzido por eles (Chiş et al., 2022; Hall & Mah, 2017; Hall-Stoodley et al., 2004). Estes podem formar-se no urotélio do TUI ou em superfícies inertes como implantes cirúrgicos ou cateteres urinários, podendo ser responsáveis por ITU recorrentes, o que representa um desafio em animais com SUB (Tenke et al., 2012). O biofilme protege os microrganismos dos antimicrobianos através de diversos mecanismos, como a diminuição da penetração da substância, crescimento lento das bactérias, alteração da expressão de genes que confere resistência à ligação ao antibiótico e inativação por polissacarídeos da matriz (Fux et al. 2009; Tenke et al. 2012; Byron 2019). Os biofilmes mais estudados no trato urinário são os produzidos pela *E.coli* uropatogénica (UPEC) (Byron 2019).

1.2.3 Utilização Racional de Antibióticos

Os animais de companhia são potenciais reservatórios de bactérias MDR, e por isso uma utilização criteriosa de antibióticos é necessária para que se consiga manter a eficácia dos antibióticos em Medicina Humana e Veterinária (Rampacci et al. 2018; EMA 2020) e reduzir a seleção de resistências bacterianas (Garcês, 2022).

As ITUs são uma das principais razões para a utilização de antibióticos em Medicina Veterinária e contribuem para o desenvolvimento de resistências bacterianas, assim sendo o seguimento das guidelines para o seu tratamento, bem como a utilização dos antibióticos de primeira linha é de extrema importância (Dorsch et al., 2019). A decisão de tratamento com antibiótico deve ser baseada na presença de sinais clínicos e/ou doenças concomitantes, bem como na urocultura e TSA ((Dorsch et al., 2019; Marques et al., 2016).

De forma a promover uma utilização responsável dos antibióticos a Agência Europeia dos Medicamentos categorizou-os em quatro classes de A a D, sendo cada uma delas denominadas respetivamente de “Evitar”, “Restringir”, “Cuidado” e “Prudência” (EMA 2020). A categoria A (“Evitar”) inclui antibióticos que não estão autorizados como medicamentos veterinários na UE, não devem ser utilizados em animais destinados à produção de alimentos e apenas podem ser administrados em animais de companhia em circunstâncias excecionais. Um exemplo de antibiótico desta categoria são os carbapenemos (EMA 2020; Gehring et al. 2023). Os antibióticos da categoria B (“Restringir”) são extremamente importantes em Medicina Humana e a sua utilização em animais deve ser restringida para mitigar riscos para a saúde pública, devendo ser considerados apenas quando não existem antibióticos nas categorias C e D que possam ser eficazes, e a sua utilização deve basear-se em TSA, sempre que possível. Estão incluídos nesta categoria quinolonas, cefalosporinas de 3ª e 4ª geração e também polimixinas (EMA 2020; Gehring et al., 2023).

A categoria C (“Precaução”) inclui antibióticos para os quais existem geralmente alternativas na Medicina Humana na UE, mas apenas existem algumas alternativas para determinadas indicações veterinárias. Estes antibióticos apenas devem ser utilizados quando não existem substâncias antimicrobianas na categoria D que sejam clinicamente eficazes. Nesta categoria estão incluídos os aminoglicosídeos (excepto a espectinomicina), cefalosporinas de 1ª e 2ª geração, bem como aminopenicilinas em associação com inibidores das beta-lactamases e lincosamidas (EMA 2020; Gehring et al. 2023). Por fim a categoria D (“Prudência”), os antibióticos desta categoria devem ser utilizados como tratamento de primeira linha, sempre que possível, mas com prudência e apenas quando necessário do ponto de vista médico, estando incluídas nesta categoria as aminopenicilinas sem inibidores das beta-lactamases e tetraciclina (EMA 2020; Gehring et al., 2023).

O estudo de Garcês et al. (2022) realizado em Portugal, refere que foi observada uma percentagem elevada de resistências na Categoria D, e que esta têm aumentado desde 2019, o que era esperado pelo facto da categoria D – “prudência” incluir antibióticos como amoxicilina e trimetoprim-sulfametoxazol, uma vez que se trata de antibióticos de primeira linha para o tratamento de ITUs em tratamentos empíricos e quando é realizado TSA. Por outro lado, verificou a diminuição da resistência aos antibióticos nas categorias A, B e C, o que pode ser associado a vários fatores como a proibição do uso dos antibióticos da categoria A em Medicina Veterinária, maior conhecimento dos clínicos e ainda o aumento da realização de TSA antes de iniciar a terapêutica (Garcês et al., 2022).

Para uma utilização racional dos antibióticos várias instituições em todo o mundo apresentaram guidelines relativamente a este tema, e algumas das estratégias apresentadas são: i) otimização e diminuição da prescrição de antibióticos; ii) prescrição de antibiótico com base no diagnóstico clínico e microbiológico; iii) recolha e análise de dados sobre a

suscetibilidade antimicrobiana e consumo de antibióticos; iv) otimização das doses, duração de tratamento e intervalos posológicos, de acordo com a natureza e gravidade da infecção; v) redução do uso rotineiro de alguns antibióticos (por exemplo cefalosporinas) a favor de outros (por exemplo penicilina); vi) utilização preferencial da via oral em vez da parentérica se for garantida biodisponibilidade suficiente (Chiş et al., 2022; de With et al., 2016; Krockow et al., 2019).

1.2.3.1 Teste de Sensibilidade a Antibióticos

A realização do TSA pelo laboratório de microbiologia clínica é importante para confirmar a suscetibilidade da bactéria isolada e otimizar o tratamento dos pacientes, bem como para detetar e monitorizar possíveis resistências (Jorgensen and Ferraro 2009; Idelevich and Becker 2019; Datar et al. 2022; Wenzler et al. 2023).

O TSA fenotípico deteta a paragem do crescimento ou morte das bactérias na presença de um antimicrobiano, permitindo assim testar a suscetibilidade das bactérias recorrendo a métodos quantitativos através da concentração inibitória mínima (CIM), ou por métodos qualitativos (não-CMI). Os métodos quantitativos CIM, como por exemplo diluição em caldo, diluição em agar e gradiente de difusão em agar, fornecem resultados numéricos em função da CIM, enquanto os métodos qualitativos não-CIM, permitem obter resultados de acordo com a classificação de suscetível, intermédio ou resistente, a cada antibiótico sem um valor de CIM (Giske et al., 2022; Jorgensen & Ferraro, 2009; Wenzler et al., 2023).

O TSA genotípico identifica genes de resistência através de métodos moleculares e serve como substituto do TSA, embora a suscetibilidade deva ser confirmada fenotipicamente (Wenzler et al., 2023)

Muitas vezes até se obter o resultado do TSA é necessário instituir terapêutica empírica, o que levou nos últimos anos ao desenvolvimento de avanços tecnológicos que permitiram desenvolver métodos moleculares genotípicos e fenotípicos que permitem obter resultados mais rapidamente (Datar et al., 2022; Wenzler et al., 2023). Atualmente, existem diversos testes rápidos capazes de identificar patógenos e detetar resistências a antibióticos em diferentes tipos de amostras como urina, sangue, líquido de lavagem broncoalveolar, líquido cefalorraquidiano e ainda trato gastrointestinal, sendo possível obter resultados em algumas horas e assim otimizar a terapêutica mais rapidamente (Wenzler et al., 2023).

A interpretação correta dos resultados do TSA é importante para o sucesso do tratamento na prática clínica assim como na gestão antimicrobiana. Nesta última deve ainda ter-se em conta algumas considerações *in vivo*, como a farmacocinética e farmacodinâmica (Jorgensen & Ferraro, 2009), a dose adequada, interações medicamentosas, bem como espectro de atividade, no momento da escolha do antibiótico (Wenzler et al., 2023).

1.2.3.2 Utilização de Antibióticos Criticamente Importantes

Os antibióticos que são considerados criticamente importantes em Medicina Humana de acordo com a WHO, tais como, quinolonas/fluoroquinolonas, macrólidos, cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, polimixinas e glicopeptidos, não devem ser utilizados em Medicina Veterinária, ou apenas podem ser utilizados em circunstâncias muito específicas (Dorsch et al., 2019; Gehring et al., 2023; McEwen & Collignon, 2018; WHO 2019).

A sua utilização em Medicina Veterinária apenas é justificada em infecções definitivamente diagnosticadas baseado em sinais clínicos, cultura e alterações citológicas, sendo o microrganismo resistente a todas as outras opções de antibioterapia, e apenas suscetível a um antibiótico deste grupo (Dorsch et al., 2019; Weese et al., 2019).

Antibióticos criticamente importantes nunca estão indicados para o tratamento de bacteriúria subclínica e não devem ser utilizados em infecções intratáveis ou em animais com mau prognóstico (Dorsch et al., 2019; Weese et al., 2019).

1.2.4 Estratégias de Tratamento de Infecção do Trato Urinário Sem Antibióticos

O desenvolvimento de resistências aos antibióticos limita as opções de tratamento de infecções bacterianas, especialmente quando são causadas por bactérias MDR, assim sendo torna-se imperativo encontrar novos antibacterianos ou alternativas para o tratamento deste tipo de infecções (Chiş et al., 2022; Gordillo Altamirano & Barr, 2019; Kutateladze & Adamia, 2010; Zhang & Yang, 2022) Diversas estratégias alternativas têm sido alvo de investigação tais como: bacteriófagos, péptidos antimicrobianos, nanopartículas metálicas, tratamentos combinados, antibióticos híbridos, entre outros (Chiş et al., 2022; Kutateladze & Adamia, 2010; Zhang & Yang, 2022).

Os péptidos antimicrobianos (PA) apresentam múltiplos mecanismos de ação contra infecções bacterianas, incluindo atividade bactericida direta e função imunomoduladora, sendo estes uma potencial alternativa aos antibióticos. Os PA são expressos pela maioria dos organismos vivos e desempenham um papel importante na defesa contra infecções bacterianas, virais e fúngicas (Chiş et al., 2022; Zhang & Yang, 2022).

Os mecanismos de ação dos PA podem ser classificados em dois principais tipos: o primeiro consiste na morte direta através da rutura da integridade da membrana ou no impacto na síntese de componentes intracelulares, incluindo ácidos nucleicos e proteínas; e o segundo, na modulação da imunidade para eliminar a infecção (León-Buitimea et al., 2020; Zhang & Yang, 2022). Além destes mecanismos, os PA apresentam outras características como a capacidade de despolarização e destabilização da membrana que leva à morte bacteriana, e também a capacidade de induzir apoptose celular através da regulação da produção de espécies reativas de oxigénio (Zhang & Yang, 2022). As diversas funções dos

PA fazem com que as bactérias tenham menos tendência para desenvolver resistências a estes, mas mesmo assim a possibilidade de poder ocorrer não deve ser ignorada. Existem ainda alguns desafios à sua utilização, pois têm um custo elevado de produção, baixa bioestabilidade e toxicidade secundária, sendo necessários mais estudos para poderem ser utilizados como alternativa aos antibióticos (Chiş et al., 2022; León-Buitimea et al., 2020; Zhang & Yang, 2022). Atualmente, o abandono por completo da terapêutica com antibióticos é irrealista, mas um tratamento combinado entre antibióticos convencionais e PA permite uma estratégia para melhorar a atividade bactericida e reduzir a resistência aos antibióticos (León-Buitimea et al., 2020; Zhang & Yang, 2022).

Os bacteriófagos são outra alternativa aos convencionais antibióticos, pois estes estão presentes em todos os ecossistemas e são capazes de infetar e destruir bactérias específicas. O mecanismo de infeção consiste na injeção de ADN dos fagos ou até mesmo ADN estranho nas bactérias adicionando assim genes ao genoma bacteriano, o que por sua vez conduz a alterações no metabolismo bacteriano levando a bactéria a sintetizar proteínas virais e cópias do genoma viral, e quando as partículas virais estão montadas, a bactéria é lisada e são libertados numerosos novos fagos (Chiş et al., 2022; Gordillo Altamirano & Barr, 2019; Keen & Dantas, 2018; Kutateladze & Adamia, 2010). Esta alternativa apresenta numerosas vantagens como a sua especificidade, uma vez que geralmente atinge uma única espécie bacteriana, não alterando o microbioma do hospedeiro, a sua replicação depende da presença da bactéria hospedeira tendo assim um carácter autolimitado (Gordillo Altamirano & Barr, 2019; Principi et al., 2019), também são eficazes na prevenção e eliminação de biofilmes (Harper et al., 2014; Rehman et al., 2019). Ainda assim, apresentam também desvantagens como baixa eficácia devido à destruição pelo sistema imunitário, dificuldade no desenvolvimento de fórmulas farmacêuticas (Moares de Souza et al., 2021; Gordillo Altamirano & Barr, 2019; Principi et al., 2019) e existe a possibilidade de transferência de virulência ou genes de resistência a antibióticos, sendo necessários mais estudos sobre o genoma destas espécies (Kutateladze & Adamia, 2010; Principi et al., 2019; Rehman et al., 2019).

Os antibióticos híbridos consistem em estruturas covalentes entre dois antibióticos com diferentes mecanismos de ação ou entre um antibiótico e um adjuvante, como por exemplo um inibidor de bombas de efluxo, utilizado para facilitar o acesso ao alvo ou para aumentar a eficácia do antibiótico (Chiş et al., 2022; Domalaon et al., 2018).

As nanopartículas com metais (por exemplo, prata ou ouro) constituem outra alternativa, tendo a capacidade de aumentar a permeabilidade celular, através da rutura da membrana celular, libertam iões metálicos e interagem com o ADN ou com compostos contendo enxofre ou fósforo. Algumas das suas vantagens são apresentarem riscos limitados em comparação com os antibióticos, administração controlada e grande janela terapêutica, por outro lado têm como desvantagens não existirem estudos a longo prazo, apresentam uma

estabilidade moderada em fluídos biológicos e a libertação de iões metálicos é abaixo do ideal (Chiş et al., 2022; Lee et al., 2019; León-Buitimea et al., 2020).

Assim sendo, existem atualmente já algumas alternativas aos antibióticos, mas que também podem ser utilizadas como adjuvantes no tratamento com estes, melhorando assim a sua eficácia (Chiş et al., 2022; León-Buitimea et al., 2020).

Parte II – 2. Estudo dos Padrões de Resistência aos Antibióticos em Estirpes Clínicas Uropatogénicas num Hospital de Referência na Área de Lisboa

2.1 Objetivos do Estudo

A resistência aos antibióticos é um tema preocupante a nível mundial. Neste sentido têm sido realizados esforços por diversas entidades para tentar reduzir o seu aparecimento, quer através da publicação de guidelines para uma correta utilização de antibióticos nas diversas infeções, como também pela classificação dos antibióticos em grupos específicos e a proibição de utilização de alguns em Medicina Veterinária.

Assim sendo, é importante avaliar a presença de resistências quando é necessário iniciar terapêutica com antibiótico, e a utilização de um TSA para avaliar a suscetibilidade da bactéria isolada é uma importante ferramenta na prática clínica.

Desta forma, os objetivos principais deste estudo foram:

- I. Identificar as bactérias mais frequentemente isoladas na ITU por espécie animal.
- II. Identificar a frequência de isolados resistentes por género de bactéria e antibiótico.
- III. Avaliar os padrões de resistência de acordo com a classificação Magiorakos et al. (2012).
- IV. Avaliar a frequência de isolados *Staphylococcus* resistentes à metilina (MRS), *Enterobacterales* produtores de beta-lactamases de largo espectro (ESBL) e *Enterobacterales* produtores de carbapenemases (CRE) a partir da avaliação realizada pelo laboratório.
- V. Avaliar a frequência de métodos de diagnóstico ao longo do tempo.
- VI. Avaliar os resultados da Uro-FAST+CIM-FAST em comparação com TSA qualitativo.
- VII. Comparação entre os dados empíricos e recomendações do ISCAID.

2.2 Material e Métodos

2.2.1 Colheita e Envio das Amostras

Durante o ano de 2023, diversas amostras de urina de cães e gatos com suspeita de ITU, foram colhidas por cistocentese ecoguiada e enviadas para o Laboratório Veterinário de Diagnóstico Molecular Genevet por Médicos Veterinários do Hospital AllVetCare situado em Alverca. Após a colheita, as amostras de urina foram colocadas em refrigeração, e juntamente

com as amostras foram anexadas fichas de requisição, onde foi descrito o tipo de análise pretendido, a identificação do Médico Veterinário, identificação do animal, data de colheita e envio da amostra, espécie animal, gênero, idade, raça, história clínica, tipo de amostra enviada e método de colheita.

Relativamente ao tipo de análise, os Médicos Veterinários podiam optar por realizar:

- i) Urocultura e TSA qualitativo, permitindo identificar a bactéria responsável e avaliar a sua suscetibilidade a uma série de diferentes antibióticos, e os resultados eram obtidos entre 24-72h;
- ii) Uro-FAST+CIM-FAST, que consiste numa urocultura que permite identificar a bactéria responsável e avaliação da sua suscetibilidade aos 5 antibióticos mais usados no tratamento de infeções simples do trato urinário (ampicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, cefovecina, enrofloxacina e gentamicina), com a vantagem de se obter os resultados em 24h;
- iii) Ou ainda TSA quantitativo em que é realizada a determinação das concentrações inibitórias mínimas (CIM) a um painel alargado de antibióticos e os resultados eram obtidos entre 24-72h.

2.2.2 Seleção dos Casos Clínicos e Elaboração da Base de Dados

O critério utilizado para selecionar os casos clínicos a incluir no estudo consistiu na apresentação de uma urocultura positiva no ano de 2023. Para o estudo foram incluídos todos os resultados de uroculturas positivas de 2023 de cães e gatos do Hospital Veterinário AllVetCare, realizadas no Laboratório Veterinário de Diagnóstico Molecular Genevet.

Após a seleção dos casos clínicos, foi elaborada uma base de dados em documento Excel, onde foi registado: nome do animal, número da amostra, espécie (cão/gato), raça, gênero (feminino/masculino), idade, data de saída do resultado, tipo de análise realizado (urocultura + TSA qualitativo, Uro-FAST+CIM-FAST, TSA quantitativo - CIM), número de bactérias isoladas em cada análise, gênero da bactéria e espécie quando especificado, tipo de parede celular da bactéria isolada, resultado da avaliação laboratorial (MRS, ESBL, CRE) e o resultado do antibiograma.

Para avaliar o tipo de padrão de resistências presente, as bactérias foram organizadas quanto ao gênero e foi também realizada a classificação a partir das guidelines de Magiorakos et al. (2012) de cada bactéria, de acordo com o antibiograma apresentado. Para a realização desta classificação, sempre que a bactéria não foi testada para o antibiótico referido nas tabelas Magiorakos et al. (2012), mas foi testada para um outro do mesmo grupo, foi utilizado esse resultado. Importa ainda referir que as resistências intrínsecas de cada bactéria não foram incluídas na contabilização das resistências antimicrobianas para esta classificação.

2.2.3 Análise Estatística

Após a organização de todos os dados num ficheiro Excel, foi realizada a análise estatística com recurso ao programa estatístico R. Foi utilizado o Rcomander library(Rcmdr) para a análise dos dados, e através deste foi possível avaliar a amostra populacional por espécie e género, calcular a idade média dos animais por espécie e respetivo desvio-padrão, identificar a frequência dos géneros bacterianos isolados por espécie animal, identificar o número de bactérias testadas para cada antibiótico e a sua suscetibilidade, e ainda avaliar os dados da avaliação laboratorial e da classificação das bactérias de acordo com Magiorakos et al. (2012) por género bacteriano.

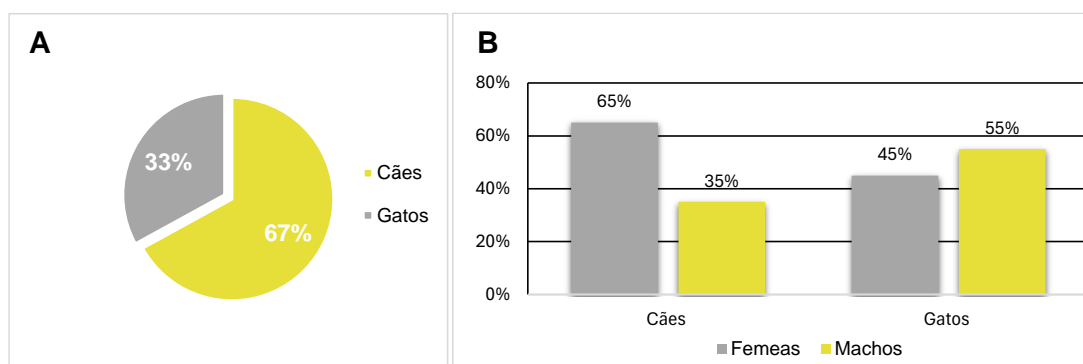
Com recurso ao Excel calculou-se as taxas de resistência dos géneros bacterianos isolados para cada antibiótico, dividindo-se o número de isolados resistentes pelo total das bactérias do mesmo género testadas ao antibiótico, elaborando-se as respetivas tabelas. Com os dados obtidos do programa estatístico R relativamente à avaliação laboratorial e à classificação das resistências foram elaboradas no Excel as tabelas correspondentes, bem como o gráfico dos tipos de análises realizadas.

2.3 Resultados

2.3.1 Amostra Populacional

Foram incluídos no estudo um total de 115 casos clínicos, 77 cães e 38 gatos, que apresentaram urocultura positiva no ano 2023 no Hospital Veterinário AllVetCare, representando assim cada uma das espécies 67% e 33% da amostra, respetivamente (gráfico 1A).

Gráfico 1 – A: Representação da distribuição da amostra por espécie animal; B: Representação da distribuição da amostra de cães e gatos por género



Relativamente às amostras dos cães, verifica-se uma predominância de uroculturas positivas do sexo feminino, 65% (n=50/77) em comparação com 35% (n=27/77) do sexo masculino. Por outro lado, no caso dos gatos, 45% (n=17/38) da amostra corresponde a fêmeas e 55% (n=21/38) corresponde a machos (gráfico 1B). Neste estudo a idade média dos

cães foi de 8,3 anos, com um desvio padrão de 4,6 anos, e os valores variaram entre um máximo de 17 anos e um mínimo de 2 meses. A faixa etária onde foram isolados mais casos positivos situa-se entre os 6 e os 12 anos de idade.

No caso dos gatos a idade média foi de 8,7 anos, com um desvio padrão de 4 anos, em que a idade máxima identificada foi de 18 anos e a mínima de 1 ano. A idade de dois gatos da amostra é desconhecida. A faixa etária com maior incidência de infecções urinárias foi observada em dois intervalos: entre 6 e 8 anos e entre 10 e 12 anos.

2.3.2 Etiologia das infecções do trato urinário

No que respeita à etiologia, dos 115 animais, em 93,9% (n=108) foi isolada apenas uma única bactéria responsável pela ITU, sendo que nos restantes 6,1% (n=7) a infeção foi causada por duas bactérias. Na amostra de gatos, foram identificados 5 casos (13,2%) de uroculturas mistas e na amostra de cães, apenas 2 casos (2,6%).

No total das amostras, foram assim isoladas 79 bactérias em cães e 43 em gatos, tendo sido isoladas 17 tipos de bactérias diferentes. Relativamente às espécies de bactérias isoladas, os resultados estão apresentados na tabela 1. A *E. coli* foi a bactéria mais frequente, responsável por 65,82% (n=52) e 32,56% (n=14) das infeções em cães e gatos, respetivamente.

Tabela 1 - Bactérias isoladas (n=122) de 115 animais com infeção do trato urinário

Bactérias Isoladas	Espécie			
	C		F	
	n	(%)	n	(%)
<i>Escherichia coli</i>	52	65,82%	14	32,56%
<i>Staphylococcus spp.</i>	10	12,66%	10	23,26%
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0,00%	1	2,33%
<i>Staphylococcus simulans</i>	0	0,00%	1	2,33%
<i>Staphylococcus pseudointermedius</i>	0	0,00%	1	2,33%
<i>Proteus spp.</i>	8	10,13%	2	4,65%
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1,27%	0	0,00%
<i>Enterococcus spp.</i>	2	2,53%	8	18,60%
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1,27%	0	0,00%
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0,00%	1	2,33%
<i>Klebsiella spp.</i>	1	1,27%	1	2,33%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1,27%	1	2,33%
<i>Enterobacter spp.</i>	1	1,27%	1	2,33%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1,27%	0	0,00%
<i>Corynebacterium spp.</i>	1	1,27%	0	0,00%
<i>Enterobacteriaceae do grupo KESC</i>	0	0,00%	1	2,33%
<i>Streptococcus spp. beta-hemolítico</i>	0	0,00%	1	2,33%
Total	79	100,00%	43	100,00%

Legenda: C – Canina; F- Felina; KESC - *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*

Em cães, a segunda bactéria mais frequente foi *Staphylococcus* spp., responsável por 12,66% (n= 10) das infecções, e a terceira, *Proteus* spp. responsável por 10,13% (n=8).

Nos gatos, a seguir à *E. coli* as bactérias isoladas mais frequentes foram *Staphylococcus* spp., responsável por 23,26% (n= 10) das infecções, e *Enterococcus* spp. responsável por 18,60% (n=8).

Uma vez que foram isoladas diferentes espécies de bactérias dentro de alguns géneros, de forma a organizar melhor os dados para a classificação quanto ao padrão de resistência, as bactérias foram agrupadas quanto ao género (tabela 2), com a exceção da *Enterobacteriaceae* do grupo KESC uma vez que se trata de uma família e no boletim de análise não foi especificado o género, e da *E. coli* e *Pseudomonas aeruginosa* que foram as únicas espécies isoladas dentro de cada um dos seus géneros.

Tabela 2 - Bactérias isoladas por género bacteriano e espécie animal

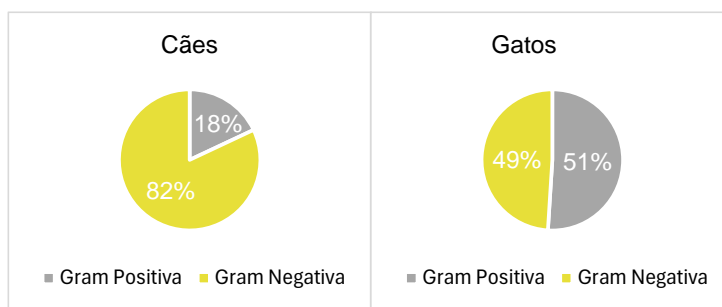
Género Bactéria	Espécie			
	C		F	
	n	(%)	n	(%)
ECL	52	65,82%	14	32,56%
STP	10	12,66%	13	30,23%
PRT	9	11,39%	2	4,65%
ENT	3	3,80%	9	20,93%
KLE	2	2,53%	2	4,65%
ETR	1	1,27%	1	2,33%
PSE	1	1,27%	0	0,00%
COR	1	1,27%	0	0,00%
ENB	0	0,00%	1	2,33%
STE	0	0,00%	1	2,33%
Total	79	100,00%	43	100,00%

Legenda: COR - *Corynebacterium* spp.; ECL – *E. coli*; ENB - *Enterobacteriaceae* do grupo KESC; ENT - *Enterococcus* spp.; ETR – *Enterobacter* spp.; KLE - *Klebsiella* spp.; PRT – *Proteus* spp.; PSE - *Pseudomonas aeruginosa*; STE - *Streptococcus* spp.; STP - *Staphylococcus* spp.

Relativamente à classificação quanto ao tipo de parede celular das 122 bactérias isoladas, verifica-se que 70% (n=86) das infecções foram causadas por bactérias gram-negativas, e apenas 30% (n=36) das infecções foram causadas por bactérias gram-positivas. Constatando-se assim uma predominância marcada de infecções causadas por bactérias gram-negativas no total da amostra em estudo.

Na amostra de cães verificou-se também a predominância de bactérias gram-negativas (82%, n=65) relativamente às gram positivas (18%, n=14). Enquanto na amostra de gatos, 51% (n=22) das infecções foram causadas por gram-positivas e 49% (n=21) por gram-negativas (gráfico 2).

Gráfico 2 - Classificação quanto ao tipo de parede celular das bactérias na amostra de cães e gatos



2.3.3 Padrões de suscetibilidade antimicrobiana por gênero de bactéria e antibiótico

De forma a compreender os padrões de suscetibilidade aos diversos antibióticos testados, recorreu-se ao programa estatístico R para compilar todos os resultados dos TSA e organizá-los por antibiótico e gênero bacteriano.

Assim sendo relativamente à classe das penicilinas, foi testada a suscetibilidade das bactérias isoladas à amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, ampicilina, ampicilina/sulbactam, oxacilina, penicilina e piperacilina (tabela 3 e 4).

No que refere à amoxicilina, foram testadas no total 53 bactérias, sendo que dez *E. coli* testaram resistente e destas sete foram consideradas MDR. No caso do *Staphylococcus* spp. foram identificadas quatro resistentes e destas, três são MRS. Quanto ao *Proteus* spp. não foram isoladas bactérias resistentes. No que diz respeito a *Enterococcus* spp. foram encontradas duas bactérias resistentes. No caso da *Klebsiella* spp. foram isoladas quatro resistentes e duas delas testaram positivo para ESBL. Relativamente ao *Enterobacter* spp. foi isolada apenas uma bactéria resistente, tendo esta testado positivo para CRE e foi também considerada MDR. E por fim, para a *Pseudomonas aeruginosa*, foi identificado uma bactéria resistente. Verificando-se assim, um total de 22 bactérias resistentes à amoxicilina entre os diversos gêneros bacterianos.

Para a amoxicilina/ácido clavulânico, foram testadas 120 bactérias. No caso da *E. coli*, vinte isolados testaram resistentes, e destes um foi positivo para ESBL e seis considerados MDR. Quanto a *Staphylococcus* spp. foram identificadas sete resistentes, dos quais cinco são MRS e MDR e um apenas MDR. No caso do *Proteus* spp. foi isolado um resistente classificado como MDR. Relativamente a *Enterococcus* spp., cinco isolados testaram resistente e um deles foi classificado como MDR. Quanto à *Klebsiella* spp. foram isoladas 3 resistentes, sendo todas elas MDR e duas ESBL. Os dois isolados de *Enterobacter* spp. testados, foram resistentes a este antibiótico e um deles foi positivo para CRE e MDR. Relativamente à *Enterobacteriaceae* do grupo KESC, o único isolado desta família testou resistente.

Para a *Pseudomonas aeruginosa* e *Streptococcus spp.* foi identificada uma bactéria resistente de cada um dos gêneros. Verificando-se assim, um total de 41 bactérias resistentes à amoxicilina/ácido clavulânico.

Tabela 3 - Resultados dos TSA relativamente às penicilinas por género de bactéria.

	β - Lactâmicos - Penicilinas								
	AMOX (n=53)			ACLAV (n=120)			AMPI (n= 69)		AMPISULB (n=1)
	I	R	S	I	R	S	R	S	S
ECL	1	10	18	2	20	43	26	12	1
STP	0	4	6	0	7	16	9	4	0
PRT	0	0	3	0	1	10	2	6	0
ENT	0	2	3	0	5	7	5	3	0
KLE	0	4*	0	0	3	1	0	0	0
ETR	0	1*	0	0	2*	0	1	0	0
PSE	0	1*	0	0	1*	0	0	0	0
COR	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ENB	0	0	0	0	1	0	1	0	0
STE	0	0	0	0	1	0	0	0	0

Legenda: AMOX – Amoxicilina; ACLAV – Amoxicilina/ácido clavulânico; AMPI – Ampicilina; AMPISULB – Ampicilina/sulbactam; COR - *Corynebacterium spp.*; ECL – *E. coli*; ENB - *Enterobacteriaceae* do grupo KESC; ENT - *Enterococcus spp.*; ETR – *Enterobacter spp.*; KLE - *Klebsiella spp.*; PRT – *Proteus spp.*; PSE - *Pseudomonas aeruginosa*; STE - *Streptococcus spp.*; STP - *Staphylococcus spp.*; * resistência intrínseca

Tabela 4 - Resultados dos TSA relativamente às penicilinas e carbapenemos por género de bactéria.

	β - Lactâmicos - Penicilinas				β - Lactâmicos - Carbapenemos
	OXA (n=2)	PENIC (n=18)		PIPERA (n=1)	ERTAP (n=1)
	S	R	S	S	S
ECL	0	0	0	0	1
STP	2	5	6	0	0
PRT	0	0	0	0	0
ENT	0	3	4	0	0
KLE	0	0	0	0	0
ETR	0	0	0	0	0
PSE	0	0	0	1	0
COR	0	0	0	0	0
ENB	0	0	0	0	0
STE	0	0	0	0	0

Legenda: OXA - Oxacilina; PENIC – Penicilina; PIPERA – Piperacilina; ERTAP – Ertapenem; COR - *Corynebacterium spp.*; ECL – *E. coli*; ENB - *Enterobacteriaceae* do grupo KESC; ENT - *Enterococcus spp.*; ETR – *Enterobacter spp.*; KLE - *Klebsiella spp.*; PRT – *Proteus spp.*; PSE - *Pseudomonas aeruginosa*; STE - *Streptococcus spp.*; STP - *Staphylococcus spp.*;

Foi testada a suscetibilidade à ampicilina em 69 bactérias, no qual se verificaram vinte e seis *E. coli* resistentes, sendo uma delas ESBL e MDR e além desta, mais duas bactérias foram consideradas MDR. Quanto a *Staphylococcus spp.* foram identificados nove resistentes, dos quais três são MRS e MDR e um apenas MDR. No que refere ao *Enterococcus spp.*, cinco isolados testaram resistente, sendo um deles MDR. Um isolado de *Enterobacter spp.* testou resistente a este antibiótico, bem como dois isolados de *Proteus*

spp., sendo um deles MDR. O único isolado da família *Enterobacteriaceae* do grupo KESC testou resistente. Verificando-se assim, um total de 44 bactérias resistentes à ampicilina.

Foram testadas no total 18 bactérias quanto à penicilina, e no que refere ao *Staphylococcus* spp. foram identificados cinco resistentes, todos eles MRS e MDR e no caso de *Enterococcus* spp., três isolados testaram resistente, sendo um deles MDR. Verificando-se assim, um total de 8 bactérias resistentes à penicilina.

A tabela 5 compila todos os resultados do TSA para a classe de cefalosporinas, e inclui os seguintes antibióticos: cefalotina, cefoxitina, cefotaxima, cefovecina e ceftazidima.

Para a cefalotina foram testadas 40 bactérias, sendo que 31 destas correspondem a bactérias *E. coli*, das quais três testaram resistente, e foram classificadas como MDR. No caso do *Proteus* spp. uma bactéria classificada como MDR testou resistente. Testaram também resistente a este antibiótico uma bactéria *Enterobacter* spp., positiva para CRE e MDR e quatro *Klebsiella* spp., das quais duas são ESBL e MDR e outra MDR. No total foram identificadas 9 bactérias resistentes à cefalotina.

Tabela 5 - Resultados dos TSA relativamente às cefalosporinas por género de bactéria.

	β - Lactâmicos - Cefalosporinas											
	CEFAL (n=40)			CEFOX (n=52)		CEFOT (n=43)		CEFOV (n=69)		CEFTA (n=43)		
	I	R	S	R	S	R	S	R	S	I	R	S
ECL	7	3	21	0	33	0	33	2	36	1	0	31
STP	0	0	0	4	6	1	0	4	9	0	0	0
PRT	1	1	2	0	4	0	4	0	8	0	0	4
ENT	0	0	0	0	0	0	0	5	2	0	0	0
KLE	0	4	0	3	1	2	2	1	0	0	2	2
ETR	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0
PSE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
COR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ENB	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
STE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1*	0

Legenda: CEFAL – Cefalotina; CEFOX – Cefoxitina; CEFOT – Cefotaxima; CEFOV – Cefovecina; CEFTA – Ceftazidima; COR - *Corynebacterium* spp.; ECL – *E. coli*; ENB - *Enterobacteriaceae* do grupo KESC; ENT - *Enterococcus* spp.; ETR – *Enterobacter* spp.; KLE - *Klebsiella* spp.; PRT – *Proteus* spp.; PSE - *Pseudomonas aeruginosa*; STE - *Streptococcus* spp.; STP - *Staphylococcus* spp.; * resistência intrínseca

Quanto à cefoxitina foram testadas 52 bactérias, e no caso da *E. coli* e do *Proteus* spp., não foi identificada nenhuma resistente. Do género *Staphylococcus* spp. quatro isolados testaram resistente, sendo todos eles MRS. Um isolado de *Enterobacter* spp. positivo para CRE testou resistente e no que refere a *Klebsiella* spp., três testaram resistente, e destes, dois são ESBL. No total 8 bactérias foram identificadas como resistentes a este antibiótico e todas elas foram classificadas como MDR.

Relativamente à cefotaxima foram testadas 43 bactérias, não tendo sido identificadas bactérias *E. coli* nem *Proteus* spp. resistentes a esta. Uma bactéria *Staphylococcus* spp., que foi positivo para MRS, testou resistente. Quanto a *Klebsiella* spp., duas bactérias testaram resistente, sendo ambas produtoras de ESBL. Um isolado de *Enterobacter* spp. testou

resistente, e foi positivo para CRE. As 4 bactérias identificadas como resistentes a este antibiótico foram também todas classificadas como MDR.

Segue-se a cefovecina, para a qual foram testadas 69 bactérias. Duas *E. coli* testaram resistente, sendo uma delas positiva para ESBL e MDR. Relativamente ao *Staphylococcus* spp. quatro isolados foram resistentes e classificados como MDR, dos quais três foram positivos para MRS. Quanto a *Enterococcus* spp. cinco isolados testaram resistente, sendo um deles MDR. Um isolado de *Klebsiella* spp. testou resistente, sendo este ESBL e MDR. Desta forma, no total 12 bactérias foram resistentes à cefovecina.

Por fim, nesta classe de antibióticos temos a ceftazidima para a qual foram testadas 43 bactérias. Um isolado de *Enterobacter* spp. positivo para CRE, foi resistente e duas bactérias *Klebsiella* spp. positivas para ESBL foram também resistentes. E ainda, um isolado de *Streptococcus* spp. testou resistente. Assim sendo, no total foram identificadas 4 bactérias resistentes a este antibiótico, sendo todas elas MDR com a exceção do *Streptococcus* spp.

A tabela 6 inclui os resultados dos TSA referentes às tetraciclinas (minociclina e tetraciclina) e aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina e gentamicina em alta dose). No que respeita à minociclina, foram testadas 5 bactérias, tendo sido isoladas duas resistentes, sendo elas um *Enterococcus* spp. e um *Staphylococcus* spp. Importa referir que esta última foi classificada como MDR e positiva para MRS.

Tabela 6 - Resultados dos TSA relativamente às tetraciclinas e aminoglicosídeos por género de bactéria.

	Tetraciclinas					Aminoglicosídeos						
	MINOC (n=5)		TETRA (n=46)			AMICA (n=46)			GENTA(n=109)			GENTA AD (n=8)
	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	S
ECL	0	0	0	3	16	4	2	27	3	4	58	0
STP	1	1	0	6	6	0	0	2	0	8	15	0
PRT	0	0	0	4*	0	0	0	4	0	2	9	0
ENT	1	2	0	4	2	0	0	0	0	0	1	7
KLE	0	0	0	0	2	0	0	4	0	0	4	0
ETR	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2	0
PSE	0	0	0	1*	0	0	0	1	0	0	1	0
COR	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
ENB	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
STE	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1

Legenda: MINOC – Minociclina; TETRA – Tetraciclina; AMICA – Amicacina; GENTA – Gentamicina; GENTA AD – Gentamicina em alta dose; COR - *Corynebacterium* spp.; ECL – *E. coli*; ENB - Enterobacteriaceae do grupo KESC; ENT - *Enterococcus* spp.; ETR – *Enterobacter* spp.; KLE - *Klebsiella* spp.; PRT – *Proteus* spp.; PSE - *Pseudomonas aeruginosa*; STE - *Streptococcus* spp.; STP - *Staphylococcus* spp.; * resistência intrínseca

Quanto à tetraciclina, foram testadas 46 bactérias. Relativamente à *E. coli*, três isolados testaram resistente e todos eles foram classificados MDR. No caso de *Staphylococcus* spp., seis isolados testaram resistente, dos quais quatro são MRS e MDR. Quanto a *Proteus* spp., quatro isolados foram resistentes sendo um deles MDR. Também quatro isolados de *Enterococcus* spp. testaram resistente e um deles foi considerado MDR.

Um isolado de *Pseudomonas aeruginosa* foi resistente e o único isolado de *Corynebacterium* spp. testou sensível. Verificando-se assim um total de 18 bactérias resistentes.

Foram testadas 46 bactérias relativamente à amicacina. Duas bactérias *E. coli* classificadas como MDR foram resistentes. Também uma bactéria *Streptococcus* spp. foi resistente, o que perfaz um total de 3 bactérias resistentes à amicacina.

A suscetibilidade à gentamicina foi avaliada em 109 bactérias. Relativamente à *E. coli*, quatro bactérias testaram resistente, das quais duas são MDR e uma testou positivo para ESBL e foi também classificada como MDR. Foram isoladas oito bactérias *Staphylococcus* spp. resistentes, das quais uma foi classificada como MDR e seis foram positivas para MRS e MDR. Quanto ao *Proteus* spp. foram isoladas duas bactérias resistentes, e uma delas foi classificada como MDR. No total foram identificadas 14 bactérias resistentes a este antibiótico. Para a gentamicina em alta dose foram testadas sete bactérias *Enterococcus* spp. e uma bactéria *Streptococcus* spp., e todas elas foram sensíveis.

A tabela 7 compila todos os resultados de TSA referentes às fluoroquinolonas, e inclui os seguintes antibióticos: ciprofloxacina, enrofloxacina, marbofloxacina, levofloxacina, pradofloxacina e moxifloxacina.

Tabela 7 - Resultados dos TSA relativamente às fluoroquinolonas por género de bactéria.

	Fluoroquinolonas										
	CIPROF (n=10)		ENRO (n=121)			MARBO (n=5)		LEVO (N=5)	PRADO (n=7)		MOXI (n=2)
	R	S	I	R	S	R	S	R	R	S	S
ECL	1	0	5	10	51	0	0	1	0	0	0
STP	2	0	3	6	14	0	0	2	0	0	0
PRT	1	0	0	1	10	1	2	1	0	3	0
ENT	1	3	2	4	6	0	0	1	2	2	0
KLE	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0
ETR	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
PSE	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
COR	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
ENB	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
STE	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1

Legenda: CIPROF - Ciprofloxacina; ENRO – Enrofloxacina; MARBO – Marbofloxacina; LEVO – Levofloxacina; PRADO – Pradofloxacina; MOXI – Moxifloxacina; COR - *Corynebacterium* spp.; ECL – *E. coli*; ENB - *Enterobacteriaceae* do grupo KESC; ENT - *Enterococcus* spp.; ETR – *Enterobacter* spp.; KLE - *Klebsiella* spp.; PRT – *Proteus* spp.; PSE - *Pseudomonas aeruginosa*; STE - *Streptococcus* spp.; STP - *Staphylococcus* spp.;

A suscetibilidade à ciprofloxacina foi testada em 10 bactérias. Uma bactéria *E. coli* testou resistente, assim como um isolado de *Enterococcus* spp. e um *Proteus* spp. Quanto a *Staphylococcus* spp. foram isoladas duas bactérias resistentes, sendo ambas MRS. No total foram isoladas 5 bactérias resistentes à ciprofloxacina e todas elas foram classificadas como MDR.

Relativamente à enrofloxacina, foram testadas 121 bactérias. No caso da *E. coli*, dez bactérias testaram resistente, sendo que seis destas foram classificadas como MDR. Também

seis isolados de *Staphylococcus* spp. foram resistentes e classificados como MDR, sendo que cinco destes são MRS. Foi isolada uma bactéria *Proteus* spp. resistente, classificada como MDR. Quanto a *Enterococcus* spp., quatro isolados foram resistentes e um deles foi considerado MDR. No caso do *Enterobacter* spp., um isolado testou sensível, e outro testou resistente, tendo este sido positivo para CRE e classificado como MDR. Para a *Pseudomonas aeruginosa*, foi identificada uma bactéria resistente. Verificando-se assim, um total de 23 bactérias resistentes à enrofloxacin.

Foram testadas à marbofloxacin 5 bactérias, uma do género *Streptococcus* spp., uma *Pseudomonas aeruginosa* e três *Proteus* spp. Sendo que apenas foi identificada uma bactéria *Proteus* spp. resistente a este antibiótico. Importa referir que esta bactéria foi classificada como MDR.

Para a levofloxacin foram também testadas 5 bactérias, das quais uma *E. coli*, um *Proteus* spp. e um *Enterococcus* spp. foram resistentes, juntamente com dois isolados de *Staphylococcus* spp. positivos para MRS, também resistentes. Importa referir que todas foram classificadas como MDR.

No caso da pradofloxacin foram testadas 7 bactérias, e isolados dois resistentes de *Enterococcus* spp. Quanto ao *Proteus* spp. não foram isolados resistentes. Por fim, uma bactéria *Corynebacterium* spp. e um *Streptococcus* spp. foram testadas para a moxifloxacin, e ambas foram sensíveis.

A tabela 8 inclui os resultados dos TSA relativamente à fosfomicina, eritromicina, clindamicina e rifampicina por género de bactéria.

Relativamente à fosfomicina foram testadas 5 bactérias, e apenas foi identificado um isolado de *Enterococcus* spp. resistente, tendo este sido classificado como MDR.

No caso da eritromicina, foi avaliada a suscetibilidade de 20 bactérias, em que quatro isolados de *Enterococcus* spp. testaram resistente, e destes um deles foi considerado MDR. Foi isolado também um *Streptococcus* spp. resistente e ainda três *Staphylococcus* spp. resistentes, todos eles positivos para MRS e classificados como MDR. Verifica-se assim um total de 8 bactérias resistentes à eritromicina.

No que refere à clindamicina, foram testadas 21 bactérias. Quatro bactérias *Staphylococcus* spp. testaram resistente, e foram positivas para MRS e MDR. Também sete isolados de *Enterococcus* spp. testaram resistente, sendo um deles MDR. E ainda, um isolado de *Streptococcus* spp. foi resistente. Assim sendo no total foram identificadas 12 bactérias resistentes à clindamicina.

Para a rifampicina, apenas uma bactéria *Enterococcus* spp. foi testada quanto a este antibiótico, sendo esta resistente. Importa referir que esta bactéria foi classificada como MDR.

Tabela 8 - Resultados dos TSA relativamente à fosfomicina, eritromicina, clindamicina e rifampicina por género de bactéria.

	Derivados do Ácido Fosfónico		Macrólidos			Lincosamidas		Rifamicinas
	FOSFO (n=5)		ERITRO (n=20)			CLINDA(N=21)		RIMF (n=1)
	R	S	I	R	S	R	S	R
ECL	0	2	0	0	0	0	0	0
STP	0	1	0	3	9	4	8	0
PRT	0	1	0	0	0	0	0	0
ENT	1	0	2	4	1	7*	0	1
KLE	0	0	0	0	0	0	0	0
ETR	0	0	0	0	0	0	0	0
PSE	0	0	0	0	0	0	0	0
COR	0	0	0	0	0	0	1	0
ENB	0	0	0	0	0	0	0	0
STE	0	0	0	1	0	1	0	0

Legenda: FOSFO – Fosfomicina; ERITRO – Eritromicina; CLINDA – Clindamicina, RIMF – Rifampicina; COR - *Corynebacterium* spp.; ECL – *E. coli*; ENB - *Enterobacteriaceae* do grupo KESC; ENT - *Enterococcus* spp.; ETR – *Enterobacter* spp.; KLE - *Klebsiella* spp.; PRT – *Proteus* spp.; PSE - *Pseudomonas aeruginosa*; STE - *Streptococcus* spp.; STP - *Staphylococcus* spp.; * resistência intrínseca

Os resultados dos TSA relativamente à nitrofurantoína, trimetoprim/sulfametoxazol, ácido fusídico e cloranfenicol encontram-se na tabela 9.

Quanto à nitrofurantoína, foram testadas para este antibiótico 61 bactérias, em que uma *E. coli* testou resistente, sendo esta uma bactéria MDR. Foram isoladas quatro bactérias *Proteus* spp. resistentes e uma delas foi classificada como MDR. Quanto à *Klebsiella* spp. foram isoladas duas bactérias resistentes, e ambas foram positivas para ESBL e MDR. Também um isolado de *Enterobacter* spp. testou resistente e foi positivo para CRE e MDR. Uma bactéria *Pseudomonas aeruginosa* também testou resistente. Por fim, doze bactérias *Staphylococcus* spp. testaram sensíveis a este antibiótico. No total foram identificadas 9 bactérias resistentes à nitrofurantoína.

Relativamente ao antibiótico trimetoprim/sulfametoxazol, foram testadas 63 bactérias. Quanto à *E. coli*, quatro bactérias testaram resistentes, das quais três foram classificadas como MDR. Também seis bactérias *Staphylococcus* spp. testaram resistente, das quais quatro são MRS e MDR. Foi identificado um *Proteus* spp. resistente, considerado MDR. Cinco isolados de *Enterococcus* spp. testaram resistente, e um deles foi classificado como MDR. No caso da *Klebsiella* spp. foram isoladas três bactérias resistentes em que todas foram classificadas como MDR e duas delas foram positivas para ESBL. Também um isolado de *Enterobacter* spp. positivo para CRE e classificado como MDR, testou resistente. E ainda, uma bactéria *Pseudomonas aeruginosa* testou resistente, assim como o único isolado de *Corynebacterium* spp. Assim foram isoladas, 22 bactérias resistentes a este antibiótico.

Apenas uma bactéria *Staphylococcus* spp. foi testada quanto ao ácido fusídico e ao cloranfenicol, a qual testou resistente ao primeiro e sensível ao segundo. Importa referir que esta bactéria foi positiva para MRS e classificada como MDR.

Tabela 9 - Resultados dos TSA relativamente às classes de nitrofuranos, trimetoprim mais sulfonamidas, antibacterianos esteroides e anfenicóis por género de bactéria.

	Nitrofuranos			Trimetoprim + Sulfonamidas			Antibacterianos Esteroides	Anfenicóis
	NITROF (n=61)			TRIMSULFA (n=63)			A.FUSI(n=1)	CLOLAN (n=1)
	I	R	S	I	R	S	R	S
ECL	2	1	30	2	4	27	0	0
STP	0	0	12	0	6	6	1	1
PRT	0	4*	0	0	1	3	0	0
ENT	0	0	6	0	5	2	0	0
KLE	1	2	1	0	3	1	0	0
ETR	0	1	0	0	1	0	0	0
PSE	0	1	0	0	1*	0	0	0
COR	0	0	0	0	1	0	0	0
ENB	0	0	0	0	0	0	0	0
STE	0	0	0	0	0	0	0	0

Legenda: NITROF - Nitrofurantoína; TRIMSULFA – Trimetoprim + Sulfametoxazol; A. FUSI – Ácido Fusídico; CLOLAN – Cloranfenicol; COR - *Corynebacterium* spp.; ECL – *E. coli*; ENB - *Enterobacteriaceae* do grupo KESC; ENT - *Enterococcus* spp.; ETR – *Enterobacter* spp.; KLE - *Klebsiella* spp.; PRT – *Proteus* spp.; PSE - *Pseudomonas aeruginosa*; STE - *Streptococcus* spp.; STP - *Staphylococcus* spp.; * resistência intrínseca

2.3.4 Taxa de resistência bacteriana por género de bactéria e antibiótico

De forma a compreender melhor o padrão de resistências nos diversos antibióticos em estudo, após organizar-se todos os resultados dos TSA nas tabelas anteriores foi calculada a percentagem de resistentes por género de bactéria e antibiótico. O código de cores das tabelas facilita a identificação das bactérias com maior resistência. As cores vermelho e laranja correspondem a uma maior percentagem de resistências, o amarelo representa níveis intermédios, enquanto o verde corresponde a valores inferiores.

Assim sendo, a tabela 10 diz respeito à percentagem de resistências bacterianas dos antibióticos: amoxicilina, amoxicilina com ácido clavulânico, ampicilina, ampicilina/sulbactam, oxacilina, penicilina, piperacilina e ertapenem.

Relativamente à amoxicilina, 100% dos isolados dos géneros de *Enterobacter* spp. (n=1/1), *Klebsiella* spp. (n=4/4) e *Pseudomonas aeruginosa* (n= 1/1), apresentaram resistência a este antimicrobiano. Além destes, 40% (n=2/5) dos isolados de *Enterococcus* spp. e 40% (n=4/10) dos isolados de *Staphylococcus* spp. apresentaram resistência, assim como 34% (n=10/29) dos isolados de *E. coli*.

Quanto à amoxicilina/ácido clavulânico, verificou-se que 100% dos isolados da família *Enterobacteriaceae* do grupo KESC (n=1/1) e de *Enterobacter* spp. (n=2/2), *Streptococcus* spp. (n=1/1) e a *Pseudomonas aeruginosa* (n=1/1) demonstraram resistência. Em relação à *Klebsiella* spp., 75% (n=3/4) das bactérias testadas foram resistentes. Além disso, 42% (n=5/12) dos *Enterococcus* spp., 31% (n=20/65) das *E. coli* e 30% (n=7/23) dos *Staphylococcus* spp. também revelaram resistência. Quanto ao *Proteus* spp. apenas 9% (n=1/11) dos isolados foram resistentes.

Para a ampicilina, verificou-se que 100% dos isolados da família *Enterobacteriaceae* do grupo KESC (n=1/1) e de *Enterobacter* spp. (n=2/2) testaram resistente. Além destes, foi identificado também resistência em 69% (n=9/13) dos *Staphylococcus* spp., 68% (n=26/38) das *E. coli* e 63% (n=5/8) dos *Enterococcus* spp. Quanto a *Proteus* spp., 25% (n=2/8) dos isolados revelaram resistência.

Tabela 10 – Percentagem de isolados resistentes por gênero de bactéria relativamente à amoxicilina, amoxicilina/ ácido clavulânico, ampicilina, ampicilina/sulbactam, oxacilina, penicilina, piperacilina e ertapenem.

	% Resistências							
	AMOX	ACLAV	AMPI	AMPISULB	OXA	PENIC	PIPERA	ERTAP
ECL	34%	31%	68%	0%**	NA	NA	NA	0%**
STP	40%	30%	69%	NA	0%	45%	NA	NA
PRT	0%	9%	25%	NA	NA	NA	NA	NA
ENT	40%	42%	63%	NA	NA	43%	NA	NA
KLE	100%*	75%	NA	NA	NA	NA	NA	NA
ETR	100%*	100%*	100%**	NA	NA	NA	NA	NA
PSE	100%*	100%*	NA	NA	NA	NA	0%**	NA
COR	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
ENB	NA	100%**	100%**	NA	NA	NA	NA	NA
STE	NA	100%**	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Legenda: AMOX – Amoxicilina; ACLAV – Amoxicilina/ácido clavulânico; AMPI – Ampicilina; AMPISULB – Ampicilina/Sulbactam; OXA - Oxacilina; PENIC – Penicilina; PIPERA – Piperacilina; ERTAP – Ertapenem
COR - *Corynebacterium* spp.; ECL – *E. coli*; ENB - *Enterobacteriaceae* do grupo KESC; ENT - *Enterococcus* spp.; ETR – *Enterobacter* spp.; KLE - *Klebsiella* spp.; PRT – *Proteus* spp.; PSE - *Pseudomonas aeruginosa*; STE - *Streptococcus* spp.; STP - *Staphylococcus* spp.; NA – Não aplicável;
Código de cores: vermelho/laranja – taxa de resistência superior; amarelo – taxa de resistência intermédia; verde – taxa de resistência inferior; * resistência intrínseca; ** apenas foi testada uma bactéria

Dos isolados clínicos testados para a penicilina, foi identificado 45% e 43% de resistência para *Staphylococcus* spp. (n=5/11) e *Enterococcus* spp. (n=3/7) respetivamente.

A tabela 11 apresenta as percentagens de resistência bacteriana observadas nos isolados clínicos analisados quanto à classe das cefalosporinas. Para o antibiótico cefalotina os dados revelam que 100% das bactérias testadas de *Enterobacter* spp. (n=1/1) e *Klebsiella* spp. (n=4/4) são resistentes. A *E. coli* apresentou 10% (n=3/31) de resistência à cefalotina e o *Proteus* spp. 25% % (n= 1/4).

No caso da cefoxitina verificou-se que 100% (n=1/1) dos isolados de *Enterobacter* spp. testados foram classificados como resistentes, assim como 75% (n=3/4) das *Klebsiella* spp. e em menor percentagem o *Staphylococcus* spp., com 40% (n= 4/10).

Quanto à cefotaxima, 100% (n=1/1) dos isolados de *Enterobacter* spp. testaram resistente, bem como de *Staphylococcus* spp. (n=1/1) e ainda 50% (n=2/4) das *Klebsiella* spp.

Os dados relativos à cefovecina demonstram que 100% (n=1/1) das *Klebsiella* spp. testou resistente, bem como 71% (n=5/7) dos *Enterococcus* spp. e ainda 31% (n=4/13) dos *Staphylococcus* spp. Em menor percentagem, a *E. coli* com 5% (n=2/38) de resistentes. Para

este antibiótico não foram isolados resistentes de *Proteus* spp., *Enterobacter* spp. e da família *Enterobacteriaceae* do grupo KESC.

Tabela 11 - Percentagem de isolados resistentes por género de bactéria relativamente às cefalosporinas.

	% Resistências				
	CEFAL	CEFOX	CEFOT	CEFOV	CEFTA
ECL	10%	0%	0%	5%	0%
STP	NA	40%	100%**	31%	NA
PRT	25%	0%	0%	0%	0%
ENT	NA	NA	NA	71%	NA
KLE	100%	75%	50%	100%**	50%
ETR	100%**	100%**	100%**	0%**	100%**
PSE	NA	NA	NA	NA	0%**
COR	NA	NA	NA	NA	NA
ENB	NA	NA	NA	0%**	NA
STE	NA	NA	NA	NA	100%*

Legenda: CEFAL – Cefalotina; CEFOX – Cefoxitina; CEFOT – Cefotaxima; CEFOV – Cefovecina; CEFTA – Ceftazidima; COR - *Corynebacterium* spp.; ECL – *E. coli*; ENB - *Enterobacteriaceae* do grupo KESC; ENT - *Enterococcus* spp.; ETR – *Enterobacter* spp.; KLE - *Klebsiella* spp.; PRT – *Proteus* spp.; PSE - *Pseudomonas aeruginosa*; STE - *Streptococcus* spp.; STP - *Staphylococcus* spp.; NA – Não aplicável; Código de cores: vermelho/laranja – taxa de resistência superior; amarelo – taxa de resistência intermédia; verde – taxa de resistência inferior; * resistência intrínseca; ** apenas foi testada uma bactéria

Por fim a ceftazidima, em que 100% dos isolados de *Enterobacter* spp. (n=1/1) e *Streptococcus* spp. (n=1/1) foram resistentes, assim como 50% (n=2/4) das *Klebsiella* spp. testadas. No caso da *Pseudomonas aeruginosa* não foi isolada nenhuma bactéria resistente.

Destaca-se ainda, que não foram isoladas bactérias resistentes *E. coli* e *Proteus* spp. aos antibióticos cefoxitina, cefotaxima e ceftazidima.

Os resultados das resistências relativamente às tetraciclina e aminoglicosídeos estão organizados na tabela 12. Os dados demonstram que 33% (n=1/3) dos isolados de *Enterococcus* spp. foram resistentes à minociclina e este valor é superior no caso de *Staphylococcus* spp., atingindo os 50% (n=1/2).

Relativamente à tetraciclina, todas as bactérias isoladas de *Proteus* spp. (n=4/4) e *Pseudomonas aeruginosa* (n= 1/1) demonstraram resistência a este antibiótico. Também 67% (n=4/6) das bactérias de *Enterococcus* spp. e 50% (n=1/2) dos *Staphylococcus* spp. testaram resistentes a este. Verificou-se ainda em menor percentagem, a *E. coli*, com 16% (n=3/19) dos isolados resistentes à tetraciclina. É importante salientar que não foi identificado nenhum resistente de *Corynebacterium* spp., *Enterobacter* spp. e *Klebsiella* spp.

Para a amicacina, apenas dois géneros bacterianos apresentaram resistência, sendo eles o *Streptococcus* spp. e a *E. coli*, com 100% (n=1/1) e 6% (n=2/33) respetivamente. Quanto a *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus* spp. não foram identificadas bactérias resistentes à amicacina.

No que refere à gentamicina, 35% (n=8/23) dos *Staphylococcus* spp. testaram resistentes assim como 18% (n=2/11) dos *Proteus* spp. e 6% (n=4/65) das *E. coli*.

Tabela 12 - Percentagem de isolados resistentes por género de bactéria relativamente às tetraciclínas e aminoglicosídeos.

	% Resistências				
	MINOC	TETRA	AMICA	GENTA	GENTA AD
ECL	NA	16%	6%	6%	NA
STP	50%	50%	0%	35%	NA
PRT	NA	100%*	0%	18%	NA
ENT	33%	67%	NA	0%**	0%
KLE	NA	0%	0%	0%	NA
ETR	NA	0%**	0%**	0%	NA
PSE	NA	100%*	0%**	0%**	NA
COR	NA	0%**	NA	0%**	NA
ENB	NA	NA	NA	0%**	NA
STE	NA	NA	100%**	NA	0%**

Legenda: MINOC – Minociclina; TETRA – Tetraciclina; AMICA – Amicacina; GENTA – Gentamicina; GENTA AD – Gentamicina em alta dose; COR - *Corynebacterium* spp.; ECL – *E. coli*; ENB - *Enterobacteriaceae* do grupo KESC; ENT - *Enterococcus* spp.; ETR – *Enterobacter* spp.; KLE - *Klebsiella* spp.; PRT – *Proteus* spp.; PSE - *Pseudomonas aeruginosa*; STE - *Streptococcus* spp.; STP - *Staphylococcus* spp., NA – Não aplicável; Código de cores: vermelho/laranja – taxa de resistência superior; amarelo – taxa de resistência intermédia; verde – taxa de resistência inferior; * resistência intrínseca; ** apenas foi testada uma bactéria

Os resultados referentes às fluoroquinolonas estão descritos na tabela 13. Embora a suscetibilidade de poucas bactérias tenha sido avaliada em relação à ciprofloxacina, todos os isolados de *E. coli* (n=1/1), *Proteus* spp. (n=1/1) e *Staphylococcus* spp. (n=2/2) testados para este antibiótico demonstraram resistência. Além destes, foi identificada resistência em 25% (n=1/4) dos isolados de *Enterococcus* spp.

No caso da enrofloxacina, a maioria das bactérias da amostra foram testadas relativamente a esta, o que faz com que as percentagens de resistência tenham uma maior diversidade. A *Pseudomonas aeruginosa* é a que apresenta maior valor de resistência, com 100% (n=1/1), de seguida o *Enterobacter* spp. com 50% (n=1/2) de resistentes, depois 33% (n=4/12) dos *Enterococcus* spp. e ainda 26% (n=6/23) de *Staphylococcus* spp. Com valores inferiores de resistência, foi identificada a *E. coli* com 15% (n=10/66), e o *Proteus* spp. com um valor de 9% (n=1/11). Não foram detetadas resistências em *Klebsiella* spp. e *Streptococcus* spp., nem no isolado da família *Enterobacteriaceae* do grupo KESC.

Foi avaliada a suscetibilidade de três géneros bacterianos relativamente à marbofloxacina, sendo que apenas foram identificadas resistências em *Proteus* spp. com um valor de 33% (n=1/3).

Relativamente à levofloxacina, 100% dos isolados testados de *E. coli* (n=1/1), *Enterococcus* spp. (n=1/1), *Proteus* spp. (n=1/1) e *Staphylococcus* spp. (n=2/2) demonstraram ser resistentes. Apenas dois géneros bacterianos foram testados quanto à pradofloxacina, em que 50% (n=2/4) dos *Enterococcus* spp. mostraram ser resistentes a este antibiótico e não foi isolado nenhum resistente de *Proteus* spp. Em relação à moxifloxacina, não foi detetada nenhuma bactéria resistente.

Tabela 13 - Percentagem de isolados resistentes por género de bactéria relativamente às fluoroquinolonas.

	% Resistências					
	CIPROF	ENRO	MARBO	LEVO	PRADO	MOXI
ECL	100%**	15%	NA	100%**	NA	NA
STP	100%	26%	NA	100%	NA	NA
PRT	100%**	9%	33%	100%**	0%	NA
ENT	25%	33%	NA	100%**	50%	NA
KLE	NA	0%	NA	NA	NA	NA
ETR	NA	50%	NA	NA	NA	NA
PSE	0%**	100%**	0%**	NA	NA	NA
COR	0%**	NA	NA	NA	NA	0%**
ENB	NA	0%**	NA	NA	NA	NA
STE	NA	0%**	0%**	NA	NA	0%**

Legenda: CIPROF - Ciprofloxacina; ENRO – Enrofloxacin; MARBO – Marbofloxacina; LEVO – Levofloxacina; PRADO – Pradofloxacina; MOXI – Moxifloxacina; COR - *Corynebacterium spp.*; ECL – *E. coli*; ENB - *Enterobacteriaceae* do grupo KESC; ENT - *Enterococcus spp.*; ETR – *Enterobacter spp.*; KLE - *Klebsiella spp.*; PRT – *Proteus spp.*; PSE - *Pseudomonas aeruginosa*; STE - *Streptococcus spp.*; STP - *Staphylococcus spp.*; NA – não aplicável; Código de cores: vermelho/laranja – taxa de resistência superior; amarelo – taxa de resistência intermédia; verde – taxa de resistência inferior; ** apenas foi testada uma bactéria

A tabela 14 resume as resistências identificadas relativamente aos antibióticos: fosfomicina, eritromicina, clindamicina e rifampicina.

Tabela 14 - Percentagem de isolados resistentes por género de bactéria relativamente à fosfomicina, eritromicina, clindamicina e rifampicina.

	% Resistências			
	FOSFO	ERITRO	CLINDA	RIMF
ECL	0%	NA	NA	NA
STP	0%**	25%	33%	NA
PRT	0%**	NA	NA	NA
ENT	100%**	57%	100%*	100%**
KLE	NA	NA	NA	NA
ETR	NA	NA	NA	NA
PSE	NA	NA	NA	NA
COR	NA	NA	0%**	NA
ENB	NA	NA	NA	NA
STE	NA	100%**	100%**	NA

Legenda: FOSFO – Fosfomicina; ERITRO – Eritromicina; CLINDA – Clindamicina, RIMF– Rifampicina; COR - *Corynebacterium spp.*; ECL – *E. coli*; ENB - *Enterobacteriaceae* do grupo KESC; ENT - *Enterococcus spp.*; ETR – *Enterobacter spp.*; KLE - *Klebsiella spp.*; PRT – *Proteus spp.*; PSE - *Pseudomonas aeruginosa*; STE - *Streptococcus spp.*; STP - *Staphylococcus spp.*; NA – não aplicável;

Código de cores: vermelho/laranja – taxa de resistência superior; amarelo – taxa de resistência intermédia; verde – taxa de resistência inferior; * resistência intrínseca; ** apenas foi testada uma bactéria

Quanto à fosfomicina, o único isolado de *Enterococcus spp.* (n=1/1) testado relativamente a esta demonstrou ser resistente e dos restantes géneros testados não foram identificadas resistências.

Dos três géneros bacterianos testados quanto à eritromicina, todos apresentaram algum nível de resistência. O maior valor foi observado em *Streptococcus spp.*, com 100%

(n=1/1), seguido por *Enterococcus* spp., com 57% (n=4/7), e *Staphylococcus* spp., com 25% (n=3/12).

Em relação à clindamicina, todos os isolados dos géneros bacterianos *Enterococcus* spp. (n=7/7) e *Streptococcus* spp. (n=1/1) testados quanto a este antibiótico foram resistentes, assim como 33% dos *Staphylococcus* spp. (n=4/12). O *Enterococcus* spp. (n=1/1) foi o único género bacteriano testado relativamente à rifampicina, tendo demonstrado ser resistente.

Os resultados referentes à nitrofurantoína, trimetoprim/sulfametoxazol, ácido fusídico e cloranfenicol estão organizados na tabela 15. Quanto à nitrofurantoína, 100% dos isolados dos géneros *Enterobacter* spp. (n=1/1), *Proteus* spp. (n=4/4) e também a *Pseudomonas aeruginosa* (n=1/1) testaram resistente. Há ainda a referir que, 50 % (n=2/4) das bactérias *Klebsiella* spp. e 3% (n=1/33) das *E. coli* também testaram resistente a este antibiótico. E dos géneros *Enterococcus* spp. e *Staphylococcus* spp. não foram detetados resistentes.

Tabela 15 - Percentagem de isolados resistentes por género de bactéria relativamente à nitrofurantoína, trimetoprim/sulfametoxazol, ácido fusídico e cloranfenicol.

	% Resistências			
	NITROF	TRIMSULFA	A.FUSI	CLORAN
ECL	3%	12%	NA	NA
STP	0%	50%	100%**	0%**
PRT	100%*	25%	NA	NA
ENT	0%	71%	NA	NA
KLE	50%	75%	NA	NA
ETR	100%**	100%**	NA	NA
PSE	100%**	100%*	NA	NA
COR	NA	100%**	NA	NA
ENB	NA	NA	NA	NA
STE	NA	NA	NA	NA

Legenda: NITROF - Nitrofurantoína; TRIMSULFA – Trimetoprim + Sulfametoxazol; A. FUSI – Ácido Fusídico; CLORAN – Cloranfenicol; COR - *Corynebacterium* spp.; ECL – *E. coli*; ENB - *Enterobacteriaceae* do grupo KESC; ENT - *Enterococcus* spp.; ETR – *Enterobacter* spp.; KLE - *Klebsiella* spp.; PRT – *Proteus* spp.; PSE - *Pseudomonas aeruginosa*; STE - *Streptococcus* spp.; STP - *Staphylococcus* spp.; NA – não aplicável; Código de cores: vermelho/laranja – taxa de resistência superior; amarelo – taxa de resistência intermédia; verde – taxa de resistência inferior; * resistência intrínseca; ** apenas foi testada uma bactéria

Nos resultados do antibiótico trimetoprim/sulfametoxazol verifica-se uma ampla dispersão de valores, dado que foi avaliada a suscetibilidade da maioria dos géneros bacterianos em estudo quanto a este. Em todos eles é possível observar algum grau de resistência. Os géneros que apresentam valores superiores são o *Corynebacterium* spp. (n=1/1); o *Enterobacter* spp. (n=1/1); e também a *Pseudomonas aeruginosa* (n=1/1); em que 100% dos isolados de todos estes foram resistentes. De seguida, ainda com valores elevados de resistência foram isoladas 75% (n=3/4) de bactérias *Klebsiella* spp., 71% (n=5/7) de *Enterococcus* spp. e ainda 50% (n=6/12) de *Staphylococcus* spp. Foi ainda isolado 25% (n=1/4) de resistentes de *Proteus* spp. e 12% (n=4/33) de *E. coli*.

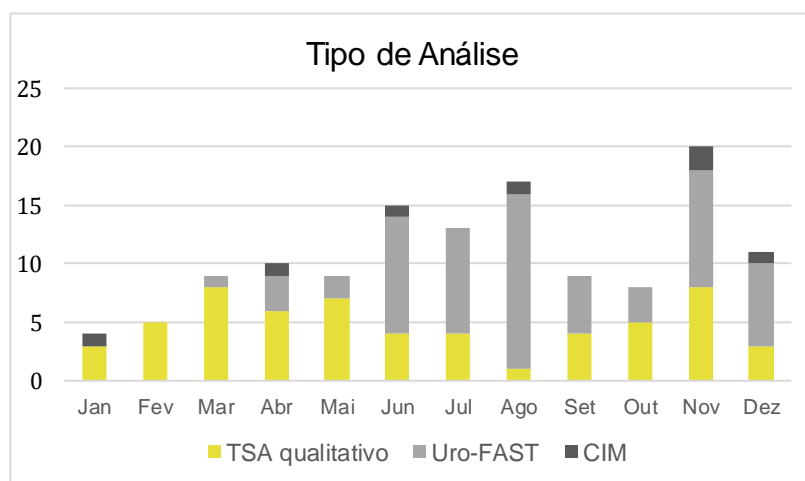
Staphylococcus spp. (n=1/1) foi o único gênero bacteriano testado em relação ao ácido fusídico, apresentando resistência a este. Quanto ao cloranfenicol, *Staphylococcus spp.* também foi o único gênero testado, e não foram identificados resistentes.

2.3.5 Métodos de diagnóstico

Para um correto diagnóstico de uma infecção bacteriana do trato urinário é importante a identificação da bactéria responsável através da realização de uma urocultura, a partir de uma amostra de urina colhida por cistocentese. Além disso, é também de extrema importância avaliar a suscetibilidade do agente bacteriano aos diferentes antibióticos para que a terapêutica instituída seja a mais adequada.

No presente estudo os Médicos Veterinários podiam optar entre 3 métodos de diagnóstico: urocultura + TSA qualitativo, Uro-FAST+CIM-FAST ou TSA quantitativo – CIM. O gráfico 3 compila todas as análises realizadas em 2023 pelos diversos meses do ano. Como se pode observar a maioria das análises realizadas para avaliação da suscetibilidade bacteriana até maio consistiram em TSA qualitativo, e a partir deste mês a tendência inverteu, com a realização de um maior número de Uro-FAST+CIM-FAST, dado que esta técnica permite obter os resultados mais rapidamente. Quanto ao TSA quantitativo-CIM, este foi realizado num número muito inferior em comparação com os outros tipos de análises. Em todos os animais onde foram realizados TSA quantitativo-CIM, previamente a esta análise foi realizada uma Uro-FAST+CIM-FAST ou TSA qualitativo, onde tinham sido isoladas bactérias que demonstraram ser resistentes a múltiplos antibióticos. É importante referir também que, um dos felinos da amostra realizou um TSA qualitativo e um TSA quantitativo-CIM no mês de abril e depois em junho este mesmo animal realizou novamente um Uro-FAST+CIM-FAST e um TSA quantitativo-CIM, tendo sido isolado o mesmo gênero bacteriano em ambas as análises nos diferentes meses.

Gráfico 3 – Métodos de diagnóstico realizados ao longo do ano 2023.



No total, 130 análises no ano de 2023 identificaram a presença de infecção bacteriana no trato urinário, sendo que destas 45% (n=58) correspondem a urocultura + TSA qualitativo, 50% (n=65) a Uro-FAST+CIM-FAST e por fim 5% (n=7) a TSA quantitativo-CIM.

2.3.6 Avaliação Laboratorial MRS, ESBL, CRE

O laboratório realiza a avaliação em meios seletivos para Staphylococci resistentes à meticilina (MRS), *Enterobacterales* produtores de beta-lactamases de largo espectro (ESBL) e *Enterobacterales* produtores de carbapenemases (CRE) juntamente com as análises referidas no tópico anterior. Esta avaliação permite identificar se a bactéria responsável pela infecção é produtora de enzimas que lhe conferem resistência a diversos antibióticos, limitando as opções de tratamento disponíveis. A avaliação foi realizada em 103 bactérias das 122 da amostra e foram identificadas 10 bactérias positivas, o que corresponde a 9,7% de isolados produtores de enzimas que lhes conferem resistências bacterianas (tabela 16).

Tabela 16 – Avaliação Laboratorial MRS, ESBL, CRE

Bactéria	Avaliação Laboratorial					
	MRS		ESBL		CRE	
	N	P	N	P	N	P
ECL	0	0	61	1	62	0
STP	17	6	0	0	0	0
PRT	0	0	11	0	11	0
ENT	0	0	0	0	0	0
KLE	0	0	2	2	4	0
ETR	0	0	2	0	1	1
PSE	0	0	0	0	0	0
COR	0	0	0	0	0	0
ENB	0	0	1	0	1	0
STE	0	0	0	0	0	0
Total	17	6	77	3	79	1
(%)	73,9%	26,1%	96,3%	3,8%	98,8%	1,3%

Legenda: COR - *Corynebacterium spp.*; ECL – *E. coli*; ENB - *Enterobacteriaceae* do grupo KESC; ENT - *Enterococcus spp.*; ETR – *Enterobacter spp.*; KLE - *Klebsiella spp.*; PRT – *Proteus spp.*; PSE - *Pseudomonas aeruginosa*; STE - *Streptococcus spp.*; STP - *Staphylococcus spp.*; MRS – Staphylococci resistente à meticilina; ESBL – *Enterobacterales* produtores de beta-lactamases de largo espectro; CRE – *Enterobacterales* produtores de carbapenemases; N – negativo; P – positivo

Quanto à avaliação MRS, este foi realizado nos 23 *Staphylococcus spp.* isolados na amostra em estudo, e destes foram identificados 73,9% (n=17) negativos e 26,1% (n=6) positivos. No que respeita à avaliação ESBL, foram detetadas 3,8% (n=3) positivas e 96,3% (n=77) negativas, em 80 bactérias avaliadas. A *E. coli* representa o género com mais isolados testados, uma vez que também é a bactéria mais frequentemente isolada neste estudo, e em 62 bactérias testadas apenas uma foi positiva. Enquanto do género *Klebsiella spp.*, foram avaliadas 4 bactérias, tendo sido identificadas duas produtoras de ESBL. Para a avaliação CRE, foram avaliadas as mesmas 80 bactérias da avaliação ESBL, mas neste caso foram identificadas 98,8% (n=79) negativas e 1,3% (n=1) positivas. A única bactéria produtora de

carbapenemases identificada neste estudo pertence a *Enterobacter* spp. É de realçar que entre as 11 bactérias isoladas de *Proteus* spp. não foi identificada nenhuma positiva para ESBL, assim como para CRE.

2.3.7 Padrões de resistência bacteriana de acordo com a classificação Magiorakos et al. (2012)

De forma a compreender os padrões de resistência bacteriana presentes nos casos clínicos selecionados, foi avaliado o teste de sensibilidade a antibióticos de cada bactéria da amostra e realizada a classificação quanto ao seu padrão de resistência de acordo com a classificação Magiorakos et al. (2012). Os resultados obtidos desta classificação estão apresentados na tabela 17.

Tabela 17 – Resultados da classificação de acordo com Magiorakos et al. (2012) por género bacteriano.

Bactéria	Classificação Magiorakos	
	nº MDR/Total	%
ECL	10/66	15%
STP	7/23	30%
PRT	1/11	9%
ENT	1/12	8%
KLE	3/4	75%
ETR	1/2	50%
PSE	0/1	0%
COR	0/1	0%
ENB	0/1	0%
STE	0/1	0%
Total	23/122	19%

Legenda: COR - *Corynebacterium* spp.; ECL – *E. coli*; ENB - *Enterobacteriaceae* do grupo KESC; ENT - *Enterococcus* spp.; ETR – *Enterobacter* spp.; KLE - *Klebsiella* spp.; PRT – *Proteus* spp.; PSE - *Pseudomonas aeruginosa*; STE - *Streptococcus* spp.; STP - *Staphylococcus* spp.; MDR – multidrug resistance

Após a classificação de todas as 122 bactérias da amostra, foram identificadas 19% (n= 23) de bactérias MDR. A tabela 18 apresenta a distribuição das bactérias MDR por género bacteriano, verificando-se que das 23 bactérias MDR identificadas, 10 (15%) correspondem a bactérias *E. coli* e 7 (30%) a *Staphylococcus* spp. Foram também detetadas em menor número, bactérias MDR entre *Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp., *Enterobacter* spp. e *Proteus* spp. Importa ainda referir que todas as bactérias que testaram positivo para ESBL, CRE ou MRS foram consideradas MDR.

2.4 Discussão

2.4.1 Amostra Populacional

As amostras avaliadas neste estudo pertenciam maioritariamente à espécie canina (67%; n=77/115), o que está em concordância com a literatura, que aponta uma menor

frequência de ITU em gatos em comparação com os cães (Litster et al. 2009; Chew et al. 2011; Martinez-Ruzafa et al. 2012; Sykes and Westropp 2014; Weese et al. 2019). Supõe-se que a elevada osmolaridade da urina normal dos gatos inibe a multiplicação de bactérias, atuando assim como uma defesa contra o desenvolvimento de ITU (Chew et al. 2011; Litster et al. 2011; Martinez-Ruzafa et al. 2012).

Verificou-se que na amostra de cães, as fêmeas apresentaram um número superior de uroculturas positivas (65%; n=50/77) em comparação com os machos (35%; n=27/77), o que está de acordo com os dados descritos na literatura, que indicam uma maior suscetibilidade das fêmeas à ITU (Ling et al. 2001; Seguin et al. 2003; Thompson et al. 2011; Sykes and Westropp 2014; Byron 2019). Esta diferença pode dever-se ao facto de as cadelas possuírem uma uretra mais curta associada à proximidade do ânus, predispondo mais facilmente à colonização bacteriana, e por outro lado, os cães machos possuem um mecanismo de defesa adicional através das secreções protáticas antibacterianas (Seguin et al. 2003; Chew et al. 2011; Aurich et al. 2022). Relativamente à amostra de gatos, não se verifica uma diferença tão acentuada entre os dois géneros e inclusive os machos apresentam um número superior de uroculturas positivas (n=21/38). Estes resultados não coincidem com outros estudos, que referem que a ITU é mais comum em gatas (Bailliff et al. 2008; Litster et al. 2011; Byron 2019). Esta diferença pode dever-se à sobre representação de casos clínicos de machos obstruídos que vêm referenciados de outros Centros de Atendimento Médico-Veterinários (CAMVs) (Litster et al. 2009; Litster et al. 2011; Sykes and Westropp 2014).

No que respeita à idade, os cães na faixa etária dos 6 aos 12 anos foram os mais representados neste estudo, sendo que a idade média aquando do diagnóstico situa-se nos $8,3 \pm 4,6$ anos o que está de acordo com outros estudos que referem maior risco de desenvolvimento de ITU em idades mais avançadas (Ling et al. 2001; Seguin et al. 2003; Thompson et al. 2011; Sykes and Westropp 2014). Quanto aos gatos, a idade média de diagnóstico foi de $8,7 \pm 4$ anos, destacando-se as faixas etárias dos 6 aos 8 anos e dos 10 aos 12 anos onde foram isolados mais casos, estando assim estes dados em concordância com a bibliografia publicada (Lekcharoensuk et al. 2001; Litster et al. 2009; Litster et al. 2011; Martinez-Ruzafa et al. 2012).

2.4.2 Etiologia das infeções do trato urinário

Neste estudo o agente etiológico responsável pela maioria das ITU em ambas as espécies, foi a *E. coli*. No caso dos cães esta bactéria foi isolada em 65,82% das ITU e na amostra de gatos em 32,56%, sendo a sua elevada prevalência coincidente com diversos estudos publicados (Wong et al. 2015; Marques et al. 2016; Aurich et al. 2022; Jańczak et al. 2024). O segundo género bacteriano mais frequente nos cães foi o *Staphylococcus* spp. (12,66%), o que vai de encontro aos resultados obtidos nos estudos de Wong et al. (2015) e

de Aurich et al. (2022). *Proteus spp.* (11,39%) foi o terceiro gênero bacteriano mais frequente em cães, no entanto a sua prevalência difere entre os trabalhos publicados. No estudo europeu multicêntrico de Marques et al. (2016) este é o segundo mais frequente, assim como no estudo realizado em Portugal de Garcês et al. (2022) enquanto no estudo de Hall et al. (2013) e no de Aurich et al. (2022) aparece em quarto lugar. Na amostra de gatos depois da *E. coli*, as bactérias mais prevalentes foram o *Staphylococcus spp.* (23,26%) seguido do *Enterococcus spp.* (18,60%), estando estes resultados em concordância com os estudos consultados (Marques et al. 2016; Teichmann-Knorrn et al. 2018). No entanto existem estudos que descrevem uma prevalência superior de *Enterococcus spp.* relativamente a *Staphylococcus spp.* (Litster et al. 2007; Aurich et al. 2022; Garcês et al. 2022).

O estudo multicêntrico europeu de Marques et al. (2016), refere que na maioria das uroculturas em estudo apenas foi isolado um gênero bacteriano, e o mesmo acontece no estudo realizado em Portugal de Garcês et al. (2022). Os resultados obtidos neste trabalho estão de acordo com a bibliografia consultada, dado que em 93,9% do total de casos clínicos em estudo foram identificadas uroculturas puras, e apenas 6,1% das uroculturas foram mistas.

A amostra de gatos foi a que apresentou número superior de uroculturas mistas (13,2%), sendo este valor muito próximo ao reportado no estudo de Litster et al. (2007), e ligeiramente inferior ao do estudo de Aurich et al. (2022). Na amostra de cães, as culturas mistas correspondem apenas a 2,6%, o que está de acordo com os estudos de Ling et al. (2001) e Sykes and Westropp (2014), e tal como na amostra de gatos, inferior ao valor descrito no trabalho de Aurich et al. (2022).

No que respeita à classificação das bactérias quanto ao tipo de parede celular, o estudo de Byron (2019) refere que infeções por gram-negativas são mais comuns, estando os resultados deste estudo em concordância, pois 70 % das infeções foram causadas por gram-negativas e apenas 30% por gram-positivas. Rampacci et al. (2018) e Fonseca et al. (2021) referem que a prevalência de bactérias gram-negativas em cães é superior à de gram-positivas e que esta diferença não é tão marcada em gatos. Os resultados obtidos nesta dissertação são similares na amostra de cães; no entanto, na amostra de gatos, embora a diferença seja pequena, foram isoladas mais infeções por gram-positivas (n=22;51%) do que por gram-negativas (n=21;49%).

2.4.3 Padrões de suscetibilidade antimicrobiana por gênero de bactéria e antibiótico e respetivas taxas de resistência

Neste estudo foram compilados todos os resultados dos TSA, tendo sido incluídos 32 antibióticos, e calculada a taxa de resistência para cada um deles, por gênero bacteriano. Contudo este estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente: não foi avaliada a

suscetibilidade de todas as bactérias isoladas a todos os antibióticos e para alguns antibióticos apenas foi avaliada a suscetibilidade de uma pequena amostra de bactérias.

De acordo com as guidelines de Weese et al. (2019), a amoxicilina é considerada um antibiótico de primeira linha para o tratamento de cistites bacterianas esporádicas. Neste estudo verificou-se que 34% (n=10/29) dos isolados de *E. coli*, a principal responsável por ITU em cães e gatos, foram resistentes à amoxicilina. No estudo de Chang et al. (2015) referem que a percentagem de *E. coli* resistente a este antibiótico foi de 44.7% em cães. KuKanich et al. (2020) descrevem uma baixa suscetibilidade (53%) da *E. coli* isolada em cães a este antibiótico, e na amostra de gatos não foram identificados isolados suscetíveis. Fonseca et al. (2021) referem que 36,9% e 39,4% dos isolados de *E. coli* em cães e gatos, respetivamente, apresentaram resistência à amoxicilina, sendo o valor médio de resistência de 38,2%. Assim, verifica-se que a taxa de resistência encontrada para *E. coli* no presente estudo vai de encontro ao descrito nos estudos consultados.

Quanto à suscetibilidade de *Enterococcus* spp. relativamente à amoxicilina, 40% (n=2/5) dos isolados testados foram resistentes, sendo que um deles corresponde à espécie *E. faecium* que apresenta resistência intrínseca aos β -lactâmicos, no entanto para o outro isolado não foi especificada a espécie (Fonseca et al. 2021). KuKanich and Lubbers (2015) referem que a espécie *E. faecium* é a segunda mais frequente em cães a seguir à espécie *E. faecalis*, e ainda que *E. faecium* apresentou maior proporção de resistências antimicrobianas, sendo mais suscetível a ser portador de multirresistências. Não foram identificadas bactérias *Proteus* spp. resistentes à amoxicilina, o que vai de encontro ao descrito no estudo de Mack et al. (2024), que identificaram elevada suscetibilidade. A bactéria *Klebsiella* spp. é intrinsecamente resistente à amoxicilina, e por isso todos os isolados deste género testados foram resistentes (Weese et al. 2019; Aurich et al. 2022; Mack et al. 2024).

Também a amoxicilina/ácido clavulânico é considerado um antibiótico de primeira linha (Weese et al. 2019), e no que diz respeito à *E. coli*, 31% (n=20/65) das bactérias demonstraram ser resistentes neste estudo. Kroemer et al. (2014) avaliaram a nível europeu, a suscetibilidade a antibióticos de diversas bactérias isoladas em infeções de animais de companhia. Este estudo incluiu seis países Europeus (Alemanha, Bélgica, Espanha, França, Holanda e Reino Unido) e foram avaliadas amostras recolhidas entre 2002-2009. Segundo o mesmo, a percentagem de resistência global à amoxicilina/ácido clavulânico em *E. coli* uropatogénica foi de 25,08%. Outro estudo europeu conduzido por Marques et al. (2016), que abrangeu 14 países, incluindo Portugal, avaliou amostras colhidas entre 2008 e 2013. Portugal apresentou 48,15% de *E. coli* resistentes à amoxicilina/ácido clavulânico, representado o valor mais elevado de resistência a este antibiótico entre todos os países analisados. Este estudo identificou também os países do sul da Europa (Portugal, Espanha, Itália e Grécia) com as percentagem mais elevadas de resistências a diversos antibióticos.

Embora no presente estudo, não tenha sido identificado um valor tão elevado de resistência, este está compreendido entre os valores descritos nos estudos anteriores. Também o estudo de Marques et al. (2016) refere que 50% dos *Proteus* spp. isolados em Portugal apresentam resistência à amoxicilina/ácido clavulânico, contudo os resultados obtidos neste estudo identificaram apenas 9% (n=1/10).

Na Alemanha, Aurich et al. (2022), descreve uma baixa suscetibilidade de *Staphylococcus* spp. à amoxicilina e amoxicilina/ácido clavulânico em gatos. Também Darwich et al. (2021), em Espanha, descrevem uma baixa suscetibilidade de *Staphylococcus* spp. aos β -lactâmicos mais comuns. Desta forma os resultados obtidos neste estudo vão de encontro à bibliografia consultada, uma vez que foi identificada resistência em 40% e 30% dos *Staphylococcus* spp. testados à amoxicilina e amoxicilina/ácido clavulânico, respetivamente.

Por outro lado, Aurich et al. (2022) descrevem que a suscetibilidade de *Enterococcus* spp. à amoxicilina/ácido clavulânico foi superior a 90%, contudo no presente estudo observou-se uma taxa de resistência elevada (42%, n=5/12). O valor identificado poderá estar associado ao facto de 4 dos 5 isolados resistentes estarem associados a infeções mistas, o que poderá dificultar a terapêutica. Walker et al. (2022) analisaram infeções simples e mistas causadas por *E. coli* e *Enterococcus* spp., tendo concluindo que ITU causadas por ambas as bactérias tendem a apresentar resultados clínicos mais desfavoráveis.

No que respeita à *Klebsiella* spp. observou-se no presente estudo uma percentagem de resistência elevada à amoxicilina/ácido clavulânico (75%, n=3/4). O estudo de Darwich et al. (2021), descreve que este género bacteriano apresenta frequências elevadas de resistência aos β -lactâmicos, e a mesma situação foi identificada nos trabalhos de Yudhanto et al. (2022) e Sobkowich et al. (2024). As bactérias *Enterobacter* spp. e *Pseudomonas aeruginosa* apresentam resistência intrínseca à amoxicilina e amoxicilina/ácido clavulânico, e por isso todos os isolados destes géneros testados foram resistentes (Davin-Regli et al. 2019; Aurich et al. 2022; EUCAST 2023).

Da classe dos β -lactâmicos, a ampicilina destaca-se como o antibiótico que apresentou valores de resistência bacteriana superiores a 50% para todos os géneros bacterianos testados com a exceção do *Proteus* spp., o que está de acordo com diversos outros estudos que descrevem valores de resistência elevada à ampicilina (Kroemer et al. 2014; Fonseca et al. 2021; Aurich et al. 2022).

Quanto à penicilina, *Enterococcus* spp. e *Staphylococcus* spp., apresentaram uma taxa de resistência de 43% (n= 3/7) e 45% (n=5/11), respetivamente. O estudo de Yudhanto et al. (2022) analisou amostras de urina de cães com suspeita de ITU entre 2019 e 2020 e identificou uma prevalência muito elevada de *Staphylococcus pseudintermedius* resistentes à penicilina (56,94%), bem como de *E. faecium* (76,67%), no entanto *E. faecalis* foi suscetível a

este antibiótico. Também Fonseca et al. (2021), no Reino Unido, descrevem elevada resistência de *Staphylococcus* spp. relativamente à penicilina tanto em cães como em gatos, contudo a resistência de *Enterococcus* spp. neste estudo foi baixa. Alguns estudos referem que *E. faecium* apresenta resistência intrínseca a algumas penicilinas (Jackson et al. 2009; Fonseca et al. 2021).

No que refere a *Staphylococcus* spp. verifica-se que os dados obtidos neste estudo estão de acordo com a bibliografia consultada. Quanto ao *Enterococcus* spp., um dos isolados resistentes pertence à espécie *E. faecium*, estando a sua resistência de acordo com outros estudos, no entanto nos outros dois isolados não foi especificado a espécie.

Uma bactéria *E. coli* foi testada relativamente à ampicilina/sulbactam e ao ertapenem, e demonstrou ser suscetível, assim como uma bactéria *Staphylococcus* spp. foi sensível à oxacilina e uma *Pseudomonas aeruginosa* à piperacilina. No entanto, Jańczak et al. (2024) descrevem que 54% em gatos e 59% em cães das *E. coli*, testaram resistentes à ampicilina/sulbactam. No que refere à classe dos carbapenemos, os estudos de Yudhanto et al. (2022) e de Sobkowich et al. (2024), avaliaram a suscetibilidade de *E. coli* ao imipenem e identificaram elevada suscetibilidade a este antibiótico. No estudo de Yudhanto et al. (2022), *S. pseudintermedius* demonstrou uma prevalência elevada de resistência à oxacilina (27,08%) e *Pseudomonas aeruginosa* uma baixa prevalência de resistência à piperacilina-tazobactam. Assim sendo, verifica-se que os resultados obtidos relativamente à ampicilina/sulbactam e oxacilina diferem de outros estudo, no entanto esta diferença pode dever-se ao facto de ter sido avaliada a suscetibilidade de um número reduzido de bactérias a estes antimicrobianos. Importa ainda referir que, segundo a classificação da Agência Europeia dos Medicamentos, o ertapenem é um antibiótico do grupo A e, assim sendo, não está autorizado como medicamento veterinário na União Europeia (EMA 2020). Por outro lado, a ampicilina/sulbactam pertence ao grupo C, e por isso deve ser considerado apenas quando não existem antibióticos na categoria D que possam ser clinicamente eficazes (EMA 2020).

No que refere às cefalosporinas, observou-se que *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. e *Staphylococcus* spp. apresentaram resistência à maioria destes antibióticos em estudo. Quanto à cefalotina, uma cefalosporina de 1ª geração, foram identificados 100% de resistentes de *Klebsiella* spp. (n=4/4) e ainda 25% de *Proteus* spp. (n=1/4) e 10% de *E. coli*. (n=3/31). O estudo de Fonseca et al. (2021) refere que a *E. coli* apresenta resistências acima de 20% às cefalosporinas, e o valor mais elevado foi detetado para a cefalotina (64,4% em cães e 58,8% em gatos). Também o estudo de Thungrat et al. (2015) refere que a *E. coli* apresentou 97,8% de resistência à cefalotina. Marques et al. (2019) verificaram que *K. pneumoniae* apresenta elevada resistência antimicrobiana à cefalotina e a cefalosporinas de 3ª geração. Lee et al. (2021) identificaram valores elevados (65,1%) de *Klebsiella* spp. resistente a este antibiótico. Quanto ao *Proteus* spp., Darwich et al. (2021), referem que a

sua suscetibilidade a este antibiótico é próxima de 80% em cães e gatos, enquanto para a *Klebsiella* spp. este valor é bastante inferior e significativamente diferente entre cães e gatos, pois verificou-se 60% e 30% de suscetibilidade, respetivamente.

Assim, os resultados deste estudo apresentam valores de resistência à cefalotina ligeiramente inferiores em comparação com os estudos acima citados no caso da *E.coli*, contudo à que ter em consideração que a amostra estudada foi inferior à dos estudos supracitados, o que influencia o número de bactérias resistentes identificadas. Quanto à *Klebsiella* spp. e ao *Proteus* spp., os valores identificados neste estudo são similares aos dos estudos consultados.

Para a cefoxitina, uma cefalosporina de 2ª geração, observou-se uma taxa de resistência de 75% (n=3/4) em isolados de *Klebsiella* spp. e de 40% (n=4/10) em *Staphylococcus* spp., enquanto nas bactérias, *E. coli*. e *Proteus* spp. não foram identificadas resistentes. No que respeita à *Klebsiella* spp., Lee et al. (2021) avaliaram as resistências desta bactéria em animais doentes e identificaram elevada resistência à cefoxitina (44,2%). Em Portugal, Marques et al. (2019) investigaram a suscetibilidade de *K. pneumoniae* responsáveis por ITU em animais de companhia e verificaram que 20% da amostra avaliada era resistente. Também em Portugal, Couto et al. (2016) estudaram as resistências antimicrobianas em estafilococos e observaram que 28,3% dos isolados em estudo foram resistentes à cefoxitina. No que refere à *E. coli*, no estudo de Thungrat et al. (2015) verificaram que apenas 10,9% das amostras desta bactéria apresentaram resistência a este antibiótico. Da mesma forma, Darwich et al. (2021) relataram uma alta suscetibilidade de *Proteus* spp. à cefoxitina em cães e gatos.

Assim verifica-se que os valores de resistência bacteriana à cefoxitina encontrados neste estudo são ligeiramente superiores aos valores publicados noutros estudos para as bactérias *Klebsiella* spp. e *Staphylococcus* spp. Contudo, esta diferença pode dever-se ao facto de dois dos isolados resistentes à cefoxitina de *Klebsiella* spp. e todos os isolados resistentes de *Staphylococcus* spp. terem testado positivo a ESBL e MRS, respetivamente, pois estas enzimas são responsáveis por conferir resistência a diversos antibióticos, incluindo cefalosporinas de 1ª, 2ª e 3ª geração (Berger-Bächli and Rohrer 2002; Tseng et al. 2023). Por outro lado, para as bactérias *E. coli* e *Proteus* spp. os valores observados são similares aos reportados na literatura consultada.

Relativamente às cefalosporinas de 3ª geração, neste estudo foi avaliada a suscetibilidade à cefotaxima, cefovecina e ceftazidima.

Para a cefotaxima foram identificadas resistências nos géneros *Klebsiella* spp. (50%, n=2/4) e *Staphylococcus* spp. (100%, n=1/1). Importa referir que as duas bactérias de *Klebsiella* spp. resistentes, testaram positivo para ESBL, e o único isolado resistente de

Staphylococcus spp. para MRS. Nas bactérias *E. coli* e *Proteus* spp. não foram identificadas resistentes.

A suscetibilidade de *Klebsiella* spp. à cefotaxima difere entres estudos, pois Lee et al. (2021) referem elevada prevalência de resistência (44,2%), também Marques et al. (2019) identificaram uma taxa de resistência de 60% na espécie *K. pneumoniae*, enquanto Darwich et al. (2021) identificaram uma suscetibilidade de cerca de 75% em cães e 60% em gatos. Também neste último estudo, *Staphylococcus* spp. apresentou diferença na suscetibilidade à cefotaxima entre as duas espécies, pois 90% dos isolados em cães foram suscetíveis, e em gatos apenas 70%. Couto et al. (2016) referem uma taxa de 8,5% de *Staphylococcus* spp. resistentes. No estudo de Marques et al. (2016) verificou-se que em Portugal, 31,25% das *E. coli* e 33,33% dos *Proteus* spp. foram resistentes a cefalosporinas de 3ª geração. Por outro lado, Darwich et al. (2021) referem uma elevada suscetibilidade de *Proteus* spp. à cefotaxima.

No que refere à cefovecina, foram identificados valores de resistência elevados nos géneros *Klebsiella* spp. (100%, n=1/1), *Enterococcus* spp. (71%, n=5/7), e *Staphylococcus* spp. (31%, n=4/13), enquanto *E. coli* apresentou uma baixa taxa de resistência (5%, n=2/38) e quanto a *Proteus* spp. não foram identificados resistentes. A bactéria *Klebsiella* spp. resistente a este antibiótico testou positivo para a produção de ESBL, e três dos isolados resistentes de *Staphylococcus* spp. são MRS.

Quanto à suscetibilidade de *Klebsiella* spp. à cefovecina, alguns estudos referem elevada suscetibilidade (Aurich et al. 2022; Mack et al. 2024), no entanto outros mencionam que apresenta elevada resistência a cefalosporinas de 3ª geração (Marques et al. 2019; Darwich et al. 2021). De acordo com a bibliografia, *Enterococcus* spp. é resistente à cefovecina (Weese et al. 2019; Yudhanto et al. 2022; EUCAST 2023). Relativamente a *Staphylococcus* spp., os estudos de Fonseca et al. (2021) e Mack et al. (2024) descrevem baixa resistência à cefovecina, por outro lado, Yudhanto et al. (2022) verificaram uma taxa de resistência de 27,78% em *S. pseudintermedius*. No estudo de Darwich et al. (2021) identificaram uma diferença significativa na suscetibilidade de *Staphylococcus* spp. à cefovecina entre cães e gatos, pois quase 90% dos isolados em cães são suscetíveis, enquanto nos gatos este valor não chega a atingir 70%. Ainda neste estudo mais de 80% de *Proteus* spp. em cães são suscetíveis à cefovecina, enquanto em gatos este valor não atinge os 60%. Por outro lado, os estudos de Mack et al. (2024), Aurich et al. (2022) e Yudhanto et al. (2022) descrevem baixa prevalência de resistência de *Proteus* spp. a este antibiótico. No que refere à *E. coli*, Fonseca et al. (2021) identificaram 31,2% e 26,8% de resistentes à cefovecina em cães e gatos, respetivamente, e Yudhanto et al. (2022) descreveram uma taxa de 15,30% de resistentes. Por outro lado, Mack et al. (2024) referem que *E. coli* apresentou suscetibilidade superior a 93% à cefovecina.

Para a ceftazidima, 50% (n=2/4) das *Klebsiella spp.* testadas foram resistentes e correspondem a bactérias produtoras de ESBL, enquanto todas as bactérias *E. coli*, *Proteus spp.* e *P. aeruginosa* testadas quanto a este antibiótico foram suscetíveis. No estudo de Yudhanto et al. (2022), *Proteus spp.* e *Pseudomonas aeruginosa* não demonstraram resistência à ceftazidima, enquanto 11,20% das *E. coli* foram resistentes, assim como 32% das *K. pneumoniae*. No estudo de Lee et al. (2021) foram identificadas 18,6% de *Klebsiella spp.* resistentes à ceftazidima, por outro lado, Marques et al. (2019) observaram em *K. pneumoniae* uma taxa de resistência de 44%. No que refere à suscetibilidade do *Proteus spp.* à ceftazidima, Darwich et al. (2021) verificaram que cerca de 90% em cães e 80% em gatos foram suscetíveis. No estudo de Thungrat et al. (2015) a percentagem de *E. Coli* resistente à ceftazidima foi de 8,7%.

No presente estudo a principal bactéria responsável por ITU em animais de companhia apresenta elevada suscetibilidade às cefalosporinas de 3^aG, sendo o valor de resistência de *E. coli* a estes antibióticos inferior ao descrito noutros estudos. A elevada suscetibilidade de *Proteus spp.* vai de encontro à bibliografia consultada. Quanto a *Klebsiella spp.* e *Staphylococcus spp.* os valores de resistência encontrados são próximos aos descritos noutros estudos, principalmente os realizados em Portugal e Espanha, pois correspondem a zonas geográficas com maior prevalência de resistências antimicrobianas (Marques et al. 2016; Dorsch et al. 2019). Como já foi referido, a maioria das bactérias resistentes destes dois géneros correspondem a bactérias ESBL e MRS o que justifica a elevada resistência a todas a cefalosporinas testadas (Berger-Bächli and Rohrer 2002; Tseng et al. 2023).

Quanto às duas bactérias de *Enterobacter spp.* identificadas neste estudo, uma delas foi testada apenas à cefovecina e foi suscetível. Por outro lado, a outra bactéria foi testada quanto à cefalotina, cefoxitina, cefotaxima e ceftazidima, tendo testado resistente a todas estas cefalosporinas. Esta elevada resistência a cefalosporinas de 1^a, 2^a e 3^a G, poderá dever-se ao facto desta bactéria ter testado positivo para a produção de carbapenemases, pois estas enzimas são responsáveis por conferir resistência a antibióticos da classe dos carbapenemos e outros β-láctamicos, como a cefalosporinas, o que limita severamente a capacidade de tratamento de ITU causadas por este tipo de bactérias (Nordmann et al. 2012; Silva et al. 2022).

A suscetibilidade à minociclina foi avaliada nas bactérias *Enterococcus spp.* e *Staphylococcus spp.*, tendo sido identificada uma taxa de resistência de 33% (n=1/3) e 50% (n=1/2), respetivamente. Estes resultados vão de encontro à bibliografia consultada pois Yudhanto et al. (2022) verificaram uma elevada taxa de resistência (45,83%) de *S. pseudintermedius* à minociclina, no entanto para *Enterococcus spp.* os dados não foram interpretáveis.

No que respeita à tetraciclina, todos os isolados de *Proteus* spp. (n=4/4) e *Pseudomonas aeruginosa* (n=1/1) testados quanto a este antibiótico foram resistentes e foi ainda identificado um grau de resistência elevado nas bactérias *Enterococcus* spp. (67%, n=4/6), *Staphylococcus* spp. (50%, n=6/12) e *E. coli* (16%, n=3/19). Os géneros bacterianos *Proteus* spp. e *Pseudomonas aeruginosa* são intrinsecamente resistentes às tetraciclinas, justificando assim a elevada resistência identificada neste estudo (Darwich et al. 2021; Smoglica et al. 2022; Yudhanto et al. 2022; EUCAST 2023). Quanto ao *Enterococcus* spp. diversos artigos referem elevada resistência desta bactéria à tetraciclina (Jackson et al. 2009; Lund et al. 2015; Marques et al. 2018; Aurich et al. 2022), o que vai de encontro aos resultados obtidos. A suscetibilidade de *Staphylococcus* spp. à tetraciclina difere entre estudos, pois Yudhanto et al. (2022), nos Estados Unidos, descrevem que *S. pseudintermedius* demonstrou elevada resistência (48,61%) a este antibiótico, também Couto et al. (2016), em Portugal, identificaram uma taxa de resistência de 34,8% em *Staphylococcus* spp., referindo que existe uma tendência para o aumento desta resistência. Enquanto Lund et al. (2015), na Noruega, não identificaram nenhuma bactéria deste género resistente em gatos. Contudo é importante ter em conta, que 4 dos *Staphylococcus* spp. resistentes no presente estudo são MRS, o que poderá ser responsável pelo valor superior de resistência encontrado, pois estas bactérias têm tendência a acumular e desenvolver resistências a outras classes de antibióticos. (Berger-Bächli and Rohrer 2002; Loncaric et al. 2019). Quanto à *E. coli*, o valor de resistência neste estudo é ligeiramente inferior ao descrito no estudo de Lund et al. (2015), que identificaram uma taxa de resistência de 20% em gatos, e por Jańczak et al. (2024), que registaram uma resistência de 36% em cães.

Na classe dos aminoglicosídeos, relativamente à amicacina, verificou-se que 6% (n=2/33) dos isolados de *E. coli* demonstraram resistência, enquanto dos isolados de *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus* spp. não foi identificado nenhum resistente, sendo estes resultados consistentes com os resultados de outros artigos (Darwich et al. 2021; Garcês et al. 2022; Smoglica et al. 2022; Yudhanto et al. 2022).

No caso da gentamicina, foram identificadas resistências a este antibiótico nos isolados de *Staphylococcus* spp. (35%, n=8/23), *Proteus* spp. (18%, n=2/11) e *E. coli* (6%, n=4/65). Por outro lado, não foi isolado nenhum resistente de *Corynebacterium* spp., da família *Enterobacteriaceae* do grupo KESC, *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., e *Pseudomonas aeruginosa*.

De acordo com o estudo europeu de Marques et al. (2016), a gentamicina foi o antibiótico com menor nível de resistência, entre as bactérias *E. coli*, *Proteus* spp. e *Staphylococcus* spp. em toda a Europa. No estudo anterior, foi identificado em Portugal, uma taxa resistência de 10% em *E. coli* e de 33,33% em *Proteus* spp. No estudo de Yudhanto et

al. (2022) verificaram que *E. coli* (2,46%), *Proteus mirabilis* (7,87%), *K. pneumoniae* (4%) e *Pseudomonas aeruginosa* (8,33%) apresentaram baixa prevalência de resistência à gentamicina, enquanto *S. pseudintermedius* apresentou um valor mais elevado (20,14%). Também Darwich et al. (2021), relataram a suscetibilidade de *E. coli* à gentamicina próxima de 90%, e perto dos 100% para *Pseudomonas* spp., enquanto para *Proteus* spp. em cães a suscetibilidade foi cerca de 80% e em gatos 90%. Quanto ao *Staphylococcus* spp. e *Klebsiella* spp. a suscetibilidade à gentamicina foi de cerca de 80%, enquanto para *Enterococcus* spp. apresentou o valor mais baixo com apenas 60%.

Assim verifica-se que os valores de resistência encontrados estão em linha com os descritos na literatura, com a exceção de *Enterococcus* spp. e *Klebsiella* spp., que no presente estudo não revelaram resistência à gentamicina. O facto de se verificar uma suscetibilidade elevada aos aminoglicosídeos, pode dever-se à redução da sua utilização na prática clínica, devido aos seus efeitos secundários nefrotóxicos (Garcês et al. 2022; Smoglica et al. 2022).

Relativamente às fluoroquinolonas, foram encontrados valores de resistência elevados para alguns antibióticos desta classe. Quanto à ciprofloxacina, 100% das bactérias *E. coli* (n=1/1), *Proteus* spp. (n=1/1) e *Staphylococcus* spp. (n=2/2) testadas quanto a este antibiótico foram resistentes. Foi ainda identificada resistência em 25% (n=1/4) dos *Enterococcus* spp. testados, e não foram identificadas resistências em *Corynebacterium* spp. e *Pseudomonas aeruginosa*.

No estudo de Thungrat et al. (2015) apenas 9,2% das *E. coli* foram resistentes a esta fluoroquinolona, e Chang et al. (2015) referem também uma taxa de resistência baixa. No estudo de Couto et al. (2016), verificaram que *Staphylococcus* spp. apresentou um valor médio de resistência de 12,3% com *S. aureus* a registar o valor mais elevado com 40,7%. No estudo de Li et al. (2021), em 15% dos gatos e perto de 20% dos cães, *Staphylococcus* spp. foi resistente à ciprofloxacina, assim como 25-27% dos *Enterococcus* spp. em cães e gatos. Ainda neste estudo, *Proteus* spp. foi resistente em 20% dos gatos e 15% dos cães, também *Pseudomonas* spp. apresentou uma resistência de 15% em ambas as espécies e ainda *Corynebacterium* spp. em 5% dos gatos e perto de 20% em cães. Os valores de resistência identificados neste estudo para *E. coli*, *Proteus* spp. e *Staphylococcus* spp., são superiores aos descritos nos estudos consultados, contudo esta diferença pode ser explicada pelo reduzido número de bactérias testadas, enquanto a taxa de resistência de *Enterococcus* spp. foi similar.

No que refere à enrofloxacinina, o valor mais elevado de resistência foi identificado em *Pseudomonas aeruginosa* (100%, n=1/1), seguido de *Enterobacter* spp. (50%, n=1/2), *Enterococcus* spp. (33%, n=4/12), *Staphylococcus* spp. (26%, n=6/23), *E. coli* (15%, n=10/66) e por fim *Proteus* spp. (9%, n=1/11). Da família *Enterobacteriaceae* e de *Klebsiella* spp. não foi identificado nenhum resistente. O valor de resistência identificado neste estudo para *Pseudomonas aeruginosa* é superior ao descrito no estudo de Aurich et al. (2022), e por outro

lado está de acordo com o descrito no artigo de Temmerman et al. (2024). Quanto ao *Enterobacter* spp., Li et al. (2021) identificaram resistência em 10% dos isolados em gatos e 20% em cães, sendo o valor identificado neste estudo superior, contudo apenas dois isolados deste género foram testados quanto à enrofloxacina. Também no estudo anterior, *Enterococcus* spp. apresentou resistência à enrofloxacina em 30% dos isolados em cães e 35% em gatos, sendo estes resultados similares aos verificados neste estudo. Contudo este antibiótico não está recomendado para o tratamento de ITU causadas por *Enterococcus* spp. (Weese et al. 2019), pois tem eficácia limitada contra este género bacteriano (KuKanich and Lubbers 2015). No estudo de Couto et al. (2016), verificaram que *Staphylococcus* spp. apresentou um valor médio de resistência de 12,3% com *S. aureus* a registar o valor mais elevado com 40,7%. Também os estudos de Smoglica et al. (2022) e de Aurich et al. (2022), referem elevada resistência de *Staphylococcus* spp. à enrofloxacina em gatos (54,5% e 54,8%, respetivamente). Ainda assim, neste estudo a taxa de resistência verificada não atingiu valores tão elevados como os descritos nos estudos anteriores, o que pode dever-se a uma utilização mais criteriosa da enrofloxacina. No estudo de Aurich et al. (2022), 7,3% das *E. coli* em cães e 6,4% em gatos foram resistentes à enrofloxacina e no estudo de Temmerman et al. (2024) a taxa de resistência variou entre 9,2% e 10,5% em cães, estando o valor descrito no presente estudo próximo destes. Quanto ao *Proteus* spp. diversos estudos descrevem resistências na ordem dos 20%, e no que refere a *Klebsiella* spp. a taxa de resistência varia entre os diversos estudos publicados (Marques et al. 2019; Aurich et al. 2022; Smoglica et al. 2022; Temmerman et al. 2024). Assim verifica-se que para ambos os géneros bacterianos a taxa de resistência identificada neste estudo foi inferior à de outras publicações, o que tal como em *Staphylococcus* spp., pode dever-se a uma utilização mais criteriosa deste antimicrobiano.

A suscetibilidade à marbofloxacina foi avaliada nas bactérias *Proteus* spp. e *Pseudomonas aeruginosa*, tendo sido identificada uma taxa de resistência de 33% (n=1/3) para a primeira, enquanto para a segunda o único isolado testado foi suscetível. No estudo de Temmerman et al. (2024) a resistência de *Proteus* spp. à marbofloxacina variou entre 20,8% e 27,3% e a de *Pseudomonas* spp. entre 77,8% e 81,8%. Li et al. (2021) referem que cerca de 15% dos *Proteus* spp. em cães foram resistentes a este antimicrobiano, assim como, perto de 20% em cães e 15% em gatos das *Pseudomonas* spp. Desta forma verifica-se que a taxa de resistência de *Proteus* spp. encontrada neste estudo é ligeiramente superior, enquanto para *Pseudomonas aeruginosa* é muito inferior. No entanto, esta diferença pode dever-se ao facto de o número de bactérias testado ser muito inferior relativamente aos estudos supracitados, pois para este último género apenas foi avaliada a suscetibilidade de uma bactéria.

No estudo de Marques et al. (2016), avaliaram a suscetibilidade das bactérias isoladas quanto à ciprofloxacina, enrofloxacina e marbofloxacina e identificaram elevada resistência às fluoroquinolonas em *E. coli*, *Proteus* spp. e *Staphylococcus* spp. nos países do Sul da Europa, verificando-se assim, que os resultados obtidos no presente estudo vão de encontro a estes.

Não foi identificada nenhuma bactéria suscetível à levofloxacina dos quatro géneros avaliados, *E. coli* (n=1/1), *Enterococcus* spp. (n=1/1), *Proteus* spp. (n=1/1), e *Staphylococcus* spp. (n=2/2)). Não existem muito estudos de ITU em animais companhia onde a suscetibilidade a este antibiótico seja avaliada, contudo Couto et al. (2016), verificaram que *Staphylococcus* spp. apresentou um valor médio de resistência de 11,4% com *S. aureus* a registar o valor mais elevado com 40,7%. O estudo de Sitovs et al. (2021) referem elevada resistência de *E. coli* à levofloxacina, e também de *Proteus mirabilis* isolados em cães.

Quanto à pradofloxacina, 50% dos *Enterococcus* spp. (n=2/4) foram resistentes e quanto a *Proteus* spp. das três bactérias testadas não foi identificada nenhuma resistente. Aurich et al. (2022) identificaram uma resistência de 12% em *Enterococcus* spp. em cães e gatos, enquanto para *Proteus* spp. a resistência diferente entre espécies, 19% em cães e 9,1% em gatos. Assim, observa-se que a resistência encontrada em *Enterococcus* spp. é superior, enquanto a de *Proteus* spp. foi inferior no presente estudo, no entanto esta diferença pode dever-se ao número reduzido de bactérias que foram avaliadas.

Importa referir que Marques et al. (2018), descrevem que *Enterococcus* spp. apresenta uma resistência muito elevada a fluoroquinolonas (56,4%) e também que *Enterobacteriaceae* e *Staphylococcus* spp. são as principais responsáveis por ITU e o aumento da resistência às fluoroquinolonas em ambos é preocupante. Uma vez que, as fluoroquinolonas são consideradas antibióticos criticamente importantes de alta prioridade em Humanos e de grande importância para o tratamento de pielonefrites em animais de companhia a sua utilização criteriosa deve ser proposta (Marques et al. 2018).

Por fim, não foi identificada nenhuma resistência quanto à moxifloxacina, o que seria de esperar dado que se trata de uma fluoroquinolona de 4ª geração e este antibiótico não está recomendado como primeira linha para o tratamento de ITU (Weese et al. 2019).

A suscetibilidade à fosfomicina foi avaliada nas bactérias *E. coli*, *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp., e *Enterococcus* spp. e apenas nesta última foi identificada resistência (100%, n=1/1). Os resultados obtidos vão de encontro aos descritos no estudo de Darwich et al. (2021), pois também neste estudo *Enterococcus* spp. foi o género bacteriano que apresentou suscetibilidade inferior, com 55% em cães e 40% em gatos, enquanto nos restantes géneros variou entre os 70 e 100%. Lysitsas et al. (2023) avaliaram a resistência à fosfomicina em bactérias isoladas em cães e gatos e constataram que a resistência a este antibiótico está a surgir no mundo inteiro, inclusive em animais de companhia, onde este não têm sido utilizado rotineiramente. Este facto é preocupante, pois a fosfomicina é utilizada em

Medicina Humana no tratamento empírico de ITU não complicadas (Gupta et al. 2011), o que indica a disseminação de bactéria resistentes entre os animais de companhia, os seus tutores e o ambiente (Lysitsas et al. 2023).

Quanto à eritromicina, neste estudo foi identificada resistência em 57% (n=4/7) dos *Enterococcus* spp. e em 25% (n=3/12) dos *Staphylococcus* spp., estando estes resultados de acordo com outros estudos previamente publicados, que também descrevem elevada resistência a este antimicrobiano (Couto et al. 2016; Darwich et al. 2021; Fonseca et al. 2021; Aurich et al. 2022; Smoglica et al. 2022).

Nenhum isolado de *Enterococcus* spp. foi sensível à clindamicina, pois este género bacteriano é intrinsecamente resistente a este antibiótico (Li et al. 2021; Aurich et al. 2022; EUCAST 2023). Também 33% (n=4/12) dos isolados de *Staphylococcus* spp. foram resistentes e o único isolado de *Corynebacterium* spp. foi sensível. No estudo de Aurich et al. (2022), 11,1% em cães e 46,6% em gatos dos *S. coagulase-positivos* foram resistentes e no estudo de Couto et al. (2016), identificaram uma resistência média de 17,1% em *Staphylococcus* spp. Assim a taxa de resistência encontrada para esta bactéria está entre os valores descritos noutras publicações.

Relativamente à rifampicina, apenas uma bactéria *Enterococcus* spp. foi testada, tendo sido resistente, o que vai de encontro ao descrito no artigo de Yudhanto et al. (2022) que referem que *E. faecium* apresenta uma prevalência muito elevada de resistência a este antimicrobiano. Também Ossiprandi and Zerbini (2015) identificaram elevada resistência de *Enterococcus* spp. à rifampicina.

No caso da nitrofurantoína, todos os isolados testados de *Enterobacter* spp. (n=1/1), *Proteus* spp. (n=4/4), e *Pseudomonas aeruginosa* (n=1/1) foram resistentes. Foi também identificada resistência em 50% (n=2/4) das *Klebsiella* spp. e 3% (n=1/33) das *E. coli*. Não foram identificados isolados resistentes entre *Enterococcus* spp. e *Staphylococcus* spp.

Proteus spp. é intrinsecamente resistente a este antimicrobiano, justificando assim a taxa de resistência elevada encontrada (Aurich et al. 2022; Smoglica et al. 2022). No estudo de Smoglica et al. (2022), *Klebsiella* spp. apresentou uma taxa de resistência de 52,3% em cães e *Pseudomonas* spp. de 94,4% em cães e 70,5% em gatos, enquanto a maioria dos *Enterococcus* spp. foram suscetíveis em cães (91,4%) e gatos (97,5%).

A suscetibilidade de *E. coli* à nitrofurantoína no estudo de Darwich 2022 foi perto de 100%, e de *Enterococcus* spp. foi cerca de 85%. Quanto a *Klebsiella* spp. a sua suscetibilidade em cães foi de 50% e em gatos foi cerca de 40%, por outro lado, *Pseudomonas* spp. apresentou a suscetibilidade mais baixa a este antibiótico, pois não atingiu os 10%, enquanto *Staphylococcus* spp. demonstrou suscetibilidade elevada (90%). Também Marques et al. (2019), identificou uma taxa de resistência de 44% em *K. pneumoniae* e no estudo de Couto et al. (2016), verificaram que *Staphylococcus* spp. apresentou um valor médio de resistência

de 0,5%. No que refere ao *Enterobacter* spp., Sobkowich et al. (2024) verificaram que 23,3% dos isolados desta bactéria foram resistentes à nitrofurantoína.

Assim sendo, as taxas de resistência encontradas nestes estudo vão de encontro aos resultados publicados nos artigos referidos anteriormente, com a exceção do *Enterobacter* spp. Contudo apenas uma bactéria deste género foi avaliada, tendo esta testado positivo para a produção de carbapenemases e no estudo de Livermore et al. (2011) a nitrofurantoína apenas teve atividade contra 15-25% das bactérias produtoras deste tipo de enzimas.

O antibiótico trimetoprim/sulfametoxazol é considerado pelas guidelines do ISCAID (2019) um antimicrobiano de primeira linha para o tratamento de cistite bacteriana esporádica, contudo foram encontradas resistências em todos os géneros bacterianos avaliados. Tendo-se verificado que todos os isolados de *Corynebacterium* spp. (n=1/1), *Enterobacter* spp. (n=1/1) e *Pseudomonas aeruginosa* (n=1/1) testados foram resistentes. Foi ainda identificada resistência em 75% (n=3/4) das *Klebsiella* spp., 71% (n=5/7) dos *Enterococcus* spp., 50% (n=6/12) dos *Staphylococcus* spp., 25% (n=1/4) dos *Proteus* spp. e ainda 12% (n=4/33) das *E. coli*.

Os resultados encontrados para *Corynebacterium* spp. vão de encontro ao descrito no estudo de Bailiff et al. (2005), pois também neste a maioria das bactérias foram resistentes a este antibiótico. Quanto ao *Enterobacter* spp., o estudo de Harada et al. (2017) identificou uma taxa de resistência de 28,3% e Sobkowich et al. (2024) de 37,1%, no entanto este último apenas avaliou a suscetibilidade quanto ao trimetoprim. No presente estudo a resistência encontrada foi superior, contudo apenas uma bactéria foi testada. Importa ainda referir que esta bactéria testou positivo para a produção de carbapenemases o que poderá justificar a resistência a estes antibióticos, pois quando adquirem a capacidade de produção de carbapenemases juntamente podem ser transferidos genes que conferem resistências a outros antimicrobianos (Bush 2013). A bactéria *Pseudomonas* spp. é intrinsecamente resistente a este antibiótico (Darwich et al. 2021; Aurich et al. 2022; Smoglica et al. 2022).

No que refere à *Klebsiella* spp., Darwich et al. (2021) em Espanha, identificaram uma suscetibilidade entre 55% a 65%, e no estudo de Aurich et al. (2022) na Alemanha, não apresentou qualquer resistência em cães e gatos, enquanto Marques et al. (2019) em Portugal, identificaram uma taxa de resistência de 64% em *K. pneumoniae*. O estudo de Temmerman et al. (2024), realizado a nível europeu, identificou uma taxa de resistência de 9,7% nas amostras colhidas entre 2017-2018 e de 33,3% nas amostras de 2013-2014. Assim verifica-se que a taxa de resistência desta bactéria no presente estudo aproxima-se mais do valor referido no estudo realizado em Portugal. No estudo de Darwich et al. (2021) a suscetibilidade de *Enterococcus* spp. a este antibiótico variou entre 70-75% e a de *Staphylococcus* spp. foi cerca de 80%. Couto et al. (2016), verificaram que *Staphylococcus* spp. apresentou um valor médio de resistência de 13,3%. Assim sendo, o valor de resistência

obtido neste estudo para os dois géneros anteriores é superior ao descrito noutras publicações.

As taxas de resistência encontradas para *E. coli* e *Proteus* spp. são idênticas às descritas nos estudos de Aurich et al. (2022) e Temmerman et al. (2024) e são inferiores às descritas nos estudos de Darwich et al. (2021), Smoglica et al. (2022) e Marques et al. (2016). Neste último estudo verificaram que na europa a resistência ao trimetoprim/ sulfametoxazol é elevada entre as bactérias *E. coli* (32.26%) e *Proteus* spp. (46,67%).

A única bactéria *Staphylococcus* spp. testada quanto ao ácido fusídico e cloranfenicol, foi resistente ao primeiro e sensível ao segundo, tratando-se uma bactéria MRS.

No estudo de Couto et al. (2016), verificaram que *Staphylococcus* spp. apresentou um valor médio de resistência de 4,1% ao ácido fusídico e 4,6% ao cloranfenicol. Sendo que a resistência encontrada ao ácido fusídico no presente estudo por dever-se ao facto da bactéria ser resistente à meticilina, pois por vezes ao adquirir o plasmídeo que confere esta resistência são transferidos juntamente genes que conferem resistência a outros antibióticos (Adiguzel et al. 2022).

Neste estudo foi identificado um isolado da família *Enterobacteriaceae* do grupo KESC, em que não foi determinado o género bacteriano. Esta bactéria foi resistente aos antibióticos amoxicilina/ácido clavulânico e ampicilina, e por outro lado, foi sensível à cefovecina, gentamicina e enrofloxacin, o que vai de encontro ao descrito nos artigos de Temmerman et al. (2024) e Li et al. (2021).

Foi também isolado num felídeo, uma bactéria *Streptococcus* spp., que demonstrou resistência à amoxicilina/ácido clavulânico, ceftazidima, amicacina, eritromicina, clindamicina e foi sensível à gentamicina em alta dose, enrofloxacin, marbofloxacin e moxifloxacin. O padrão de resistência difere do apresentado no artigo de Li et al. (2021), no que refere aos β -lactâmicos, no entanto a suscetibilidade às fluoroquinolonas é similar, assim como no artigo de Temmerman et al. (2024).

O estudo de Marques et al. (2018), realizado em Portugal demonstrou que as bactérias responsáveis por ITU em cães e gatos, especialmente as *Enterobacteriaceae* são cada vez mais resistentes aos antibióticos mais utilizados no tratamento de ITU, e os valores identificados neste estudo estão em concordância. Também Garcês et al. (2022) descreve que a resistência mais elevada aos β -lactâmicos advém da sua vasta utilização como antibiótico de 1ª linha no tratamento de ITU em animais de companhia. Tendo em conta o descrito nos estudos anteriores e os resultados de resistência da bactéria *E. coli* no presente estudo à amoxicilina (34%) ou amoxicilina/ácido clavulânico (31%) em comparação com o trimetoprim/sulfametoxazol (12%), este último antibiótico revela-se mais adequado como primeira linha no tratamento de ITU causadas por *E.coli* em Portugal.

2.4.4 Avaliação Laboratorial MRS, ESBL, CRE

Juntamente com a urocultura e TSA o laboratório realizou a avaliação das bactérias isoladas quanto à presença de ESBL, CRE e MRS. Tendo sido identificadas, uma bactéria *E. coli* (1,61%, n=1/62) e duas *Klebsiella* spp. (50%, n=2/4) produtoras de ESBL, o que corresponde a 3,8% (n=3/80) do total das bactérias avaliadas. Os géneros bacterianos produtores de ESBL encontrados neste estudo vão de encontro ao descrito no estudo de Tseng et al. (2023). O estudo de Salgado-Caxito et al. (2021) analisou a prevalência de *E. coli*-ESBL em diferentes países e estimou uma prevalência global de 8,67% em cães e 5,04% em gatos, por outro lado na Europa, a prevalência estimada em cães foi de 6,21% e em gatos de 2,48%. Esta diferença deve-se a diferentes prevalências entre continentes e países, a qual advém dos diferentes níveis de utilização de antibióticos entre Médicos Veterinários, tutores, entre outros. Nos Estados Unidos, Liu et al. (2016), analisaram 2443 *E. coli* isoladas em animais de companhia e identificaram 3,8% das bactérias produtoras de ESBL. O estudo de Klaper et al. (2021), na Alemanha, identificou 17% (n=15/70) das *K. pneumoniae* produtoras de ESBL, no entanto este estudo inclui bactérias isoladas de diversos animais e produtos alimentares e não apenas de animais de companhia. Em Itália, Donati et al. (2014) analisaram bactérias *Klebsiella* spp. em animais de companhia e identificaram a produção de ESBL em 21,4% das *K. pneumoniae*. Assim, a prevalência de *E. coli*-ESBL neste estudo é inferior à referida noutras publicações, por outro lado, para *Klebsiella* spp. o valor identificado é elevado, no entanto a amostra desta bactéria é muito inferior em comparação com a dos estudos consultados. Ainda assim a prevalência de ESBL no presente estudo foi baixa.

Também uma bactéria *Enterobacter* spp. (50%, n=1/2) testou positivo para CRE, correspondendo a 1,3% (n=1/80) das bactérias testadas. Sobkowich et al. (2024), nos Estados Unidos, avaliaram a prevalência de CRE, e identificaram uma baixa prevalência em cães e gatos. Ainda neste estudo, *Enterobacteriaceae* foi suscetível ao imipenem em 98,9% dos testes e a suscetibilidade de *Escherichia* spp., *Klebsiella* spp. e *Enterobacter* spp. foi de 99,6%, 93,5% e 95%, respetivamente. *Enterobacter* spp. foi o género que apresentou maior resistência (1,7%) da família *Enterobacteriaceae*. Por outro lado, Köck et al. (2018) analisaram diversos estudos sobre CRE, e identificaram uma prevalência de 0,6% em cães em França e Espanha, enquanto na Argélia a prevalência variou entre 2,4-4% em gatos e 1,5-2,6% em cães. No presente estudo apesar da amostra testada ser pequena, a prevalência encontrada aproxima-se dos valores descritos na literatura.

No que respeita a *Staphylococcus* spp., 26,1% (n=6/22) testaram positivo para MRS. O estudo de Adiguzel et al. (2022), nos Estados Unidos, analisou a prevalência de MRS a partir de amostras isoladas em animais de companhia entre 2012 e 2019 e identificou uma prevalência geral de 27,9%, indicando um nível de resistência moderado a alto. Importa ainda referir que no estudo anterior, verificaram que a prevalência de MRS por ano apresentou um

tendência geral de aumento, com o valor mais baixo em 2013 (20%) e o mais alto em 2018 (34,5%). Também Ruzauskas et al. (2015), analisou *Staphylococcus* spp. isolados em clínicas de pequenos animais e em canis com fêmeas com alterações reprodutivas e detetou, 5,3% e 20% de bactérias MRS, respetivamente.

A prevalência de bactérias MRS no presente estudo assemelha-se à referida no estudo de Adiguzel et al. (2022), o que é preocupante dado que estas bactérias muitas vezes apresentam resistências cruzadas a outros antibióticos, limitando as opções de tratamento.

2.4.5 Padrões de resistência bacteriana de acordo com a classificação Magiorakos et al. (2012)

Relativamente à classificação das bactérias isoladas de acordo com a classificação Magiorakos et al. (2012), foram identificadas 23 (19%) bactérias MDR em 122 analisadas. No estudo Aurich et al. (2022), 21,9% dos isolados em cães e 24,5% em gatos foram considerados MDR, sendo que *Enterococcus* spp. e *S. coagulase-positivo* foram as bactérias que apresentaram maior percentagem de bactérias MDR. Em Portugal, no estudo de Garcês et al. (2022), 25% dos isolados foram considerados MDR, referindo que este valor é mais elevado em comparação com outros países da Europa que apresentam menos de 10%.

Também Marques et al. (2016) referem que em Portugal, *E. coli* e *Proteus* spp. apresentam frequências elevadas de MDR (24% e 42,86%, respetivamente) em comparação com os países do norte da Europa. Assim sendo, verifica-se que a percentagem de bactérias MDR encontrada é próxima dos valores descritos noutros estudos, no entanto para *E. coli* e *Proteus* spp. não foram identificadas frequências tão elevadas como as referidas no artigo de Marques et al. (2016). No que refere ao facto de todas as bactérias ESBL, CRE e MRS identificadas no presente estudo terem sido consideradas MDR, estes resultados estão em linha com os existentes na literatura, pois é frequente estas bactérias apresentarem resistências cruzadas a outros antibióticos (Jones et al. 2007; Liu et al. 2016; Adiguzel et al. 2022; Belas et al. 2022).

2.4.6 Métodos de diagnóstico

Quanto ao tipo de análise, observou-se que o Uro-FAST+CIM-FAST foi o mais realizado, pois avalia a suscetibilidade aos cinco antibióticos mais utilizados no tratamento de ITU e permite obter resultados em 24h. Este método de diagnóstico têm a vantagem de possibilitar a escolha do tratamento antimicrobiano mais adequando rapidamente (Idelevich and Becker 2019; Wenzler et al. 2023), evitando-se assim iniciar antibioterapia empírica que não seja adequada, e que pode levar à seleção de resistências (Smee et al. 2013; Fonseca et al. 2021; Yudhanto et al. 2022). Contudo, caso a bactéria seja resistente a todos os 5 antibióticos, é necessário realizar um TSA qualitativo que avalia a suscetibilidade a um maior

número de antibióticos ou um TSA quantitativo que determina as CIM para cada antibiótico (Jorgensen and Ferraro 2009; Idelevich and Becker 2019; Wenzler et al. 2023). Por exemplo, no presente estudo, um felídeo realizou um Uro-FAST+CIM-FAST em abril, onde foram isoladas duas bactérias, uma delas um *Enterococcus* spp. que foi resistente a todos os antibióticos, tendo sido realizado depois um TSA quantitativo com CIM para esta bactéria, e novamente em junho aconteceu a mesma situação. Assim, nos casos em que os animais apresentam ITU recorrentes, a realização de um TSA quantitativo é particularmente útil, dado o aumento da probabilidade de desenvolvimento de resistências antimicrobianas (Hall et al. 2013).

2.5 Conclusão

O presente estudo permitiu avaliar de forma geral a amostra populacional e caracterizar as principais bactérias responsáveis pela ITU em cães e gatos, bem como os padrões de resistência antimicrobiana associados.

No que refere à amostra populacional em estudo, verificou-se que as características observadas estão em linha com os padrões descritos noutras publicações. Quanto às principais bactérias responsáveis por ITU em animais de companhia, à semelhança de outros estudos, a *E. coli* foi a bactéria mais frequentemente isolada em cães e gatos, seguida de *Staphylococcus* spp. O terceiro género bacteriano mais isolado em cães foi *Proteus* spp., enquanto nos gatos foi *Enterococcus* spp. Foram identificadas bactérias resistentes a quase todos os antibióticos analisados, o que evidencia a necessidade urgente de uma utilização mais criteriosa destes fármacos. De acordo com as guidelines do ISCAID para o diagnóstico e tratamento de infeções bacterianas do TU em cães e gatos (Weese et al. 2019), a amoxicilina ou amoxicilina/ácido clavulânico e trimetoprim/sulfametoxazol são considerados antibióticos de 1ª linha, contudo foram identificadas taxas de resistência elevadas entre as principais bactérias responsáveis no presente estudo. Importa também referir que 19% das bactérias avaliadas foram consideradas MDR, e destas seis são MRS, três ESBL e uma CRE, o que limita as opções antimicrobianas disponíveis, dificultando ainda mais o tratamento. Assim, estes resultados reforçam a importância da realização da urocultura e TSA para identificar o agente responsável, bem como a sua suscetibilidade antes de se iniciar antibioterapia, pois só a partir desta abordagem será possível controlar o rápido desenvolvimento de mais resistências antimicrobianas. Dada a possibilidade de transmissão de bactérias resistentes entre os animais de companhia e Humanos, os resultados desta dissertação destacam a necessidade de adotar uma abordagem integrada One Health, salientando-se a importância do papel do Médico Veterinário na educação do tutor para uma correta utilização destes fármacos.

Relativamente aos métodos de diagnósticos, observou-se que o Uro-FAST+CIM-FAST foi o mais utilizado pois permitiu obter resultados de suscetibilidade e instituir a terapêutica adequada mais rapidamente, contudo em animais com infecções recorrentes é mais útil e economicamente mais viável a realização à priori de um TSA quantitativo com CIM, dado a maior probabilidade do desenvolvimento de resistências antimicrobianas.

Tendo em conta que atualmente um dos maiores problemas a nível mundial consiste no desenvolvimento de inúmeras resistências bacterianas aos mais diversos antibióticos, colocando em causa a sua eficácia (Padget 2018; Chiş et al. 2022), os estudos de prevalência e avaliação dos padrões de suscetibilidade a antibióticos das bactérias responsáveis por ITU em animais de companhia assumem uma grande importância na monitorização do aparecimento de novas resistências (Rampacci et al. 2018).

Bibliografia

- Adiguzel MC, Schaefer K, Rodriguez T, Ortiz J, Sahin O. 2022. Prevalence, Mechanism, Genetic Diversity, and Cross-Resistance Patterns of Methicillin-Resistant *Staphylococcus* Isolated from Companion Animal Clinical Samples Submitted to a Veterinary Diagnostic Laboratory in the Midwestern United States. *Antibiotics*. 11(5):609. doi:10.3390/antibiotics11050609.
- Arnold JJ, Hehn LE, Klein DA. 2016. Common Questions About Recurrent Urinary Tract Infections in Women. *Am Fam Physician*. 93(7):560–569.
- Aurich S, Prenger-Berninghoff E, Ewers C. 2022. Prevalence and Antimicrobial Resistance of Bacterial Uropathogens Isolated from Dogs and Cats. *Antibiotics*. 11(12):1730. doi:10.3390/antibiotics11121730.
- Bailiff NL, Westropp JL, Jang SS, Ling G V. 2005. *Corynebacterium urealyticum* urinary tract infection in dogs and cats: 7 cases (1996-2003). *J Am Vet Med Assoc*. 226(10):1676–1680.
- Bailiff NL, Westropp JL, Nelson RW, Sykes JE, Owens SD, Kass PH. 2008. Evaluation of urine specific gravity and urine sediment as risk factors for urinary tract infections in cats. *Vet Clin Pathol*. 37(3):317–322. doi:10.1111/j.1939-165X.2008.00065.x.
- Bartges JW. 2004. Diagnosis of urinary tract infections. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. 34(4):923–933. doi:10.1016/j.cvsm.2004.03.001.
- Belas A, Marques C, Menezes J, Gama LT Da, Cavaco-Silva P, Pomba C. 2022. ESBL/pAmpC-Producing *Escherichia coli* Causing Urinary Tract Infections in Non-Related Companion Animals and Humans. *Antibiotics*. 11(5):559. doi:10.3390/antibiotics11050559.
- Berger-Bächi B, Rohrer S. 2002. Factors influencing methicillin resistance in staphylococci. *Arch Microbiol*. 178(3):165–171. doi:10.1007/s00203-002-0436-0.
- Biegen VR, Slusser PG, Fischetti AJ, Geist MR. 2013. Successful treatment of encrusted cystitis associated with *Staphylococcus pseudintermedius* infection in the urinary bladder of a dog. *Scientific Reports JAVMA*. 242(6):798–802.
- Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJV. 2015. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*. 13(1):42–51. doi:10.1038/nrmicro3380.
- Bush K. 2013. Carbapenemases: Partners in crime. *J Glob Antimicrob Resist*. 1(1):7–16. doi:10.1016/j.jgar.2013.01.005.
- Byron JK. 2019. Urinary Tract Infection. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. 49(2):211–221. doi:10.1016/j.cvsm.2018.11.005.
- [CDC] Centers for Disease Control and Prevention. 2019. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA:US. www.cdc.gov/DrugResistance/Biggest-Threats.html.
- Chang SK, Lo DY, Wei HW, Kuo HC. 2015. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from canine urinary tract infections. *Journal of Veterinary Medical Science*. 77(1):59–65. doi:10.1292/jvms.13-0281.

Chew DJ., DiBartola SP., Schenck PA. 2011. Canine and feline nephrology and urology. Second. Missouri: Elsevier.

Chiş AA, Rus LL, Morgovan C, Arseniu AM, Frum A, Vonica-ţincu AL, Gligor FG, Mureşan ML, Dobrea CM. 2022. Microbial Resistance to Antibiotics and Effective Antibiotherapy. *Biomedicines*. 10(5):1121. doi:10.3390/biomedicines10051121.

Cosentino F, Viale P, Giannella M. 2023. MDR/XDR/PDR or DTR? Which definition best fits the resistance profile of *Pseudomonas aeruginosa*? *Curr Opin Infect Dis*. 36(6):564–571. doi:10.1097/QCO.0000000000000966.

Couto N, Monchique C, Belas A, Marques C, Gama LT, Pomba C. 2016. Trends and molecular mechanisms of antimicrobial resistance in clinical staphylococci isolated from companion animals over a 16 year period. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 71(6):1479–1487. doi:10.1093/jac/dkw029.

Cox G, Wright GD. 2013. Intrinsic antibiotic resistance: Mechanisms, origins, challenges and solutions. *International Journal of Medical Microbiology*. 303(6–7):287–292. doi:10.1016/j.ijmm.2013.02.009.

Crawford JT, Adams WM. 2002. Influence of vestibulovaginal stenosis, pelvic bladder, and recesses vulva on response to treatment for clinical signs of lower urinary tract disease in dogs: 38 cases (1990-1999). *JAVMA*. 221(7):995–999. doi:10.2460/javma.2002.221.995.

Cunha BA, Ortega AM. 1995. ANTIBIOTIC FAILURE. *Med Clin North Am*. 79(3):663–672.

Dahlem DP, Neiger R, Schweighauser A, Francey T, Yerramilli M, Obare E, Steinbach SML. 2017. Plasma Symmetric Dimethylarginine Concentration in Dogs with Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med*. 31(3):799–804. doi:10.1111/jvim.14694.

D'Anjou MA, Bédard A, Dunn ME. 2011. Clinical Significance Of Renal Pelvic Dilatation On Ultrasound In Dogs And Cats. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 52(1):88–94. doi:10.1111/j.1740-8261.2010.01729.x.

Darwich L, Seminati C, Burballa A, Nieto A, Durán I, Tarradas N, Molina-López RA. 2021. Antimicrobial susceptibility of bacterial isolates from urinary tract infections in companion animals in Spain. *Veterinary Record*. 188(9). doi:10.1002/vetr.60.

Datar R, Orenga S, Pogorelcnik R, Rochas O, Simner PJ, van Belkum A. 2022. Recent Advances in Rapid Antimicrobial Susceptibility Testing. *Clin Chem*. 68(1):91–98. doi:10.1093/clinchem/hvab207.

Davin-Regli A, Lavigne JP, Pagès JM. 2019. *Enterobacter* spp.: update on taxonomy, clinical aspects, and emerging antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev*. 32(4). doi:10.1128/CMR.00002-19.

Defauw PAM, Van de Maele I, Duchateau L, Polis IE, Saunders JH, Daminet S. 2011. Risk factors and clinical presentation of cats with feline idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg*. 13(12):967–975. doi:10.1016/j.jfms.2011.08.001.

Domalaon R, Idowu T, Zhanel GG, Schweizer F. 2018. Antibiotic Hybrids: the Next Generation of Agents and Adjuvants against Gram-Negative Pathogens? *Clin Microbiol Rev*. 31(2). doi:10.1128/CMR.00077-17.

Donati V, Feltrin F, Hendriksen RS, Svendsen CA, Cordaro G, Garcíá-Fernández A, Lorenzetti S, Lorenzetti R, Battisti A, Franco A. 2014. Extended-spectrum-beta-lactamases, AmpC beta-lactamases and plasmid mediated quinolone resistance in *Klebsiella* spp. from companion animals in Italy. PLoS One. 9(3). doi:10.1371/journal.pone.0090564.

Dorsch R, Teichmann-Knorrn S, Sjetne Lund H. 2019. Urinary tract infection and subclinical bacteriuria in cats: A clinical update. J Feline Med Surg. 21(11):1023–1038. doi:10.1177/1098612X19880435.

Dorsch R, Von Vopelius-Feldt C, Hartmann K, Wolf G, Straubinger RK. 2015. Feline urinary tract pathogens: Prevalence of bacterial species and antimicrobial resistance over a 10-year period. Veterinary Record. 176(8). doi:10.1136/vr.102630.

Elliott J, Grauer GF, Westropp JL. 2017. BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology. Third Edition. British Small Animal Veterinary Association.

[EMA] European Medicines Committee. 2020. Categorisation of antibiotics used in animals promotes responsible use to protect public and animal health. Amsterdam, The Netherlands: European Medicines Agency.

[EUCAST] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2023. Expected Resistant Phenotypes Version 1.2. [accessed 2025 Feb 1]. https://www.eucast.org/expert_rules_and_expected_phenotypes/expected_phenotypes.

Fajardo A, Martínez-Martín N, Mercadillo M, Galán JC, Ghysels B, Matthijs S, Cornelis P, Wiehlmann L, Tümmler B, Baquero F, et al. 2008. The neglected intrinsic resistome of bacterial pathogens. PLoS One. 3(2). doi:10.1371/journal.pone.0001619.

Fernández L, Hancock REW. 2012. Adaptive and mutational resistance: Role of porins and efflux pumps in drug resistance. Clin Microbiol Rev. 25(4):661–681. doi:10.1128/CMR.00043-12.

Fonseca JD, Mavrides DE, Graham PA, McHugh TD. 2021. Results of urinary bacterial cultures and antibiotic susceptibility testing of dogs and cats in the UK. Journal of Small Animal Practice. 62(12):1085–1091. doi:10.1111/jsap.13406.

Forrester SD, Troy GC, Dalton MN, Huffman JW, Holtzman G. 1999. Retrospective evaluation of urinary tract infection in 42 dogs with hyperadrenocorticism or diabetes mellitus or both. J Vet Intern Med. 13(6):557–560. doi:10.1111/j.1939-1676.1999.tb02209.x.

Fux CA, Stoodley P, Shirtliff M, Costerton JW. 2009. The Functional Resistance of Bacterial Biofilms. In: Antimicrobial Drug Resistance. Totowa, NJ: Humana Press. p. 121–131.

Garcês A. 2022. Why Do Antibiotics Fail? A Veterinary Perspective. Small Animal Advances. 1(1):10–15. doi:10.58803/saa.v1i1.3.

Garcês A, Lopes R, Silva A, Sampaio F, Duque D, Brilhante-Simões P. 2022. Bacterial Isolates from Urinary Tract Infection in Dogs and Cats in Portugal, and Their Antibiotic Susceptibility Pattern: A Retrospective Study of 5 Years (2017–2021). Antibiotics. 11(11). doi:10.3390/antibiotics11111520.

Gehring R, Mochel JP, Schmerold I. 2023. Understanding the background and clinical significance of the WHO, WOAHA, and EMA classifications of antimicrobials to mitigate antimicrobial resistance. Front Vet Sci. doi:10.3389/fvets.2023.1153048.

Girgis HS, Hottes AK, Tavazoie S. 2009. Genetic architecture of intrinsic antibiotic susceptibility. *PLoS One*. 4(5). doi:10.1371/journal.pone.0005629.

Giske CG, Turnidge J, Cantón R, Kahlmeter G. 2022. Update from the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). *J Clin Microbiol*. 60(3). doi:10.1128/JCM.00276-21.

Gordillo Altamirano FL, Barr JJ. 2019. Phage therapy in the postantibiotic era. *Clin Microbiol Rev*. 32(2). doi:10.1128/CMR.00066-18.

Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, et al. 2011. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*. 52(5). doi:10.1093/cid/ciq257.

Hall CW, Mah TF. 2017. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Rev*. 41(3):276–301. doi:10.1093/femsre/fux010.

Hall JL, Holmes MA, Baines SJ. 2013. Prevalence and antimicrobial resistance of canine urinary tract pathogens. *Veterinary Record*. 173(22):549. doi:10.1136/vr.101482.

Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. 2004. Bacterial biofilms: From the natural environment to infectious diseases. *Nat Rev Microbiol*. 2(2):95–108. doi:10.1038/nrmicro821.

Harada K, Shimizu T, Mukai Y, Kuwajima K, Sato T, Kajino A, Usui M, Tamura Y, Kimura Y, Miyamoto T, et al. 2017. Phenotypic and molecular characterization of antimicrobial resistance in *Enterobacter* spp. isolates from companion animals in Japan. *PLoS One*. 12(3). doi:10.1371/journal.pone.0174178.

Harper DR, Parracho HMRT, Walker J, Sharp R, Hughes G, Werthén M, Lehman S, Morales S. 2014. Bacteriophages and biofilms. *Antibiotics*. 3(3):270–284. doi:10.3390/antibiotics3030270.

Hedström M, Møller M, Patsekina H, Damborg P, Jessen LR, Sørensen TM. 2021. The effect of urine storage temperature and boric acid preservation on quantitative bacterial culture for diagnosing canine urinary tract infection. *BMC Vet Res*. 17(1). doi:10.1186/s12917-021-03083-6.

Hollenbeck BL, Rice LB. 2012. Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus. *Virulence*. 3(5):421–569. doi:10.4161/viru.21282.

Idelevich EA, Becker K. 2019. How to accelerate antimicrobial susceptibility testing. *Clinical Microbiology and Infection*. 25(11):1347–1355. doi:10.1016/j.cmi.2019.04.025.

Jackson CR, Fedorka-Cray PJ, Davis JA, Barrett JB, Frye JG. 2009. Prevalence, species distribution and antimicrobial resistance of enterococci isolated from dogs and cats in the United States. *J Appl Microbiol*. 107(4):1269–1278. doi:10.1111/j.1365-2672.2009.04310.x.

Jańczak D, Górecki P, Stryjek R, Zasada A. 2024. Multidrug resistance of *Escherichia coli* isolated from the urinary bladder of dogs and cats with suspected urinary tract infections. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 31(2):178–184. doi:10.26444/aaem/176843.

Jones RD, Kania SA, Rohrbach BW, Frank LA, Bemis DA. 2007. Prevalence of oxacillin- and multidrug-resistant staphylococci in clinical samples from dogs: 1,772 samples (2001-2005). *JAVMA*. 230(2):221–227.

Jorgensen JH, Ferraro MJ. 2009. Antimicrobial susceptibility testing: A review of general principles and contemporary practices. *Clinical Infectious Diseases*. 49(11):1749–1755. doi:10.1086/647952.

Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. 2017. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 33(3):300–305. doi:10.4103/joacp.JOACP_349_15.

Keen EC, Dantas G. 2018. Close Encounters of Three Kinds: Bacteriophages, Commensal Bacteria, and Host Immunity. *Trends Microbiol*. 26(11):943–954. doi:10.1016/j.tim.2018.05.009.

Klaper K, Hammerl JA, Rau J, Pfeifer Y, Werner G. 2021. Genome-based analysis of *Klebsiella* spp. isolates from animals and food products in Germany, 2013–2017. *Pathogens*. 10(5). doi:10.3390/pathogens10050573.

Köck R, Daniels-Haardt I, Becker K, Mellmann A, Friedrich AW, Mevius D, Schwarz S, Jurke A. 2018. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in wildlife, food-producing, and companion animals: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection*. 24(12):1241–1250. doi:10.1016/j.cmi.2018.04.004.

Kohira N, West J, Ito A, Ito-Horiyama T, Nakamura R, Sato T, Rittenhouse S, Tsuji M, Yamano Y. 2016. In vitro antimicrobial activity of a siderophore cephalosporin, S-649266, against *Enterobacteriaceae* clinical isolates, including carbapenem-resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 60(2):729–734. doi:10.1128/AAC.01695-15.

Krockow EM, Colman AM, Chattoe-Brown E, Jenkins DR, Perera N, Mehtar S, Tarrant C. 2019. Balancing the risks to individual and society: a systematic review and synthesis of qualitative research on antibiotic prescribing behaviour in hospitals. *Journal of Hospital Infection*. 101(4):428–439. doi:10.1016/j.jhin.2018.08.007.

Kroemer S, El Garch F, Galland D, Petit JL, Woehrle F, Boulouis HJ. 2014. Antibiotic susceptibility of bacteria isolated from infections in cats and dogs throughout Europe (2002-2009). *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 37(2):97–108. doi:10.1016/j.cimid.2013.10.001.

KuKanich K, Lubbers B, Salgado B. 2020. Amoxicillin and amoxicillin-clavulanate resistance in urinary *Escherichia coli* antibiograms of cats and dogs from the Midwestern United States. *J Vet Intern Med*. 34(1):227–231. doi:10.1111/jvim.15674.

KuKanich KS, Lubbers B V. 2015. Review of enterococci isolated from canine and feline urine specimens from 2006 to 2011. *J Am Anim Hosp Assoc*. 51(3):148–154. doi:10.5326/JAAHA-MS-6070.

Kutateladze M, Adamia R. 2010. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics. *Trends Biotechnol*. 28(12):591–595. doi:10.1016/j.tibtech.2010.08.001.

Lascelles BDX, Court MH, Hardie EM, Robertson SA. 2007. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: A review. *Vet Anaesth Analg*. 34(4):228–250. doi:10.1111/j.1467-2995.2006.00322.x.

Lee D, Oh JY, Sum S, Park HM. 2021. Prevalence and antimicrobial resistance of *Klebsiella* species isolated from clinically ill companion animals. *J Vet Sci.* 22(2). doi:10.4142/jvs.2021.22.e17.

Lee NY, Ko WC, Hsueh PR. 2019. Nanoparticles in the treatment of infections caused by multidrug-resistant organisms. *Front Pharmacol.* 10. doi:10.3389/fphar.2019.01153.

Lekcharoensuk C, Osborne CA, Lulich JP. 2001. Epidemiologic study of risk factors for lower urinary tract diseases in cats. *Journal of the American Veterinary Medical.* 218(9):1429–1425. doi:10.2460/javma.2001.218.1429.

León-Buitimea A, Garza-Cárdenas CR, Garza-Cervantes JA, Lerma-Escalera JA, Morones-Ramírez JR. 2020. The Demand for New Antibiotics: Antimicrobial Peptides, Nanoparticles, and Combinatorial Therapies as Future Strategies in Antibacterial Agent Design. *Front Microbiol.* 11. doi:10.3389/fmicb.2020.01669.

Li Y, Fernández R, Durán I, Molina-López RA, Darwich L. 2021. Antimicrobial Resistance in Bacteria Isolated From Cats and Dogs From the Iberian Peninsula. *Front Microbiol.* 11. doi:10.3389/fmicb.2020.621597.

Ling G V., Norris CR, Franti CE, Eisele PH, Johnson DL, Ruby AL, Jang SS. 2001. Interrelations of organism prevalence, specimen collection method, and host age, sex, and breed among 8, 354 canine urinary tract infections (1969-1995). *J Vet Intern Med.* 15(4):341–347. doi:10.1111/j.1939-1676.2001.tb02327.x.

Litster A, Moss S, Platell J, Trott DJ. 2009. Occult bacterial lower urinary tract infections in cats-Urinalysis and culture findings. *Vet Microbiol.* 136(1–2):130–134. doi:10.1016/j.vetmic.2008.10.019.

Litster A, Moss SM, Honnery M, Rees B, Trott DJ. 2007. Prevalence of bacterial species in cats with clinical signs of lower urinary tract disease: Recognition of *Staphylococcus felis* as a possible feline urinary tract pathogen. *Vet Microbiol.* 121(1–2):182–188. doi:10.1016/j.vetmic.2006.11.025.

Litster A, Thompson M, Moss S, Trott D. 2011. Feline bacterial urinary tract infections: An update on an evolving clinical problem. *Veterinary Journal.* 187(1):18–22. doi:10.1016/j.tvjl.2009.12.006.

Liu X, Thungrat K, Boothe DM. 2016. Occurrence of oxa-48 carbapenemase and other β -lactamase genes in ESBL-producing multidrug resistant: *Escherichia coli* from dogs and cats in the United States, 2009-2013. *Front Microbiol.* 7. doi:10.3389/fmicb.2016.01057.

Livermore DM, Warner M, Mushtaq S, Doumith M, Zhang J, Woodford N. 2011. What remains against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomycin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. *Int J Antimicrob Agents.* 37(5):415–419. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.01.012.

Llido M, Vachon C, Dickinson M, Beauchamp G, Dunn M. 2020. Transurethral cystoscopy in dogs with recurrent urinary tract infections: Retrospective study (2011-2018). *J Vet Intern Med.* 34(2):790–796. doi:10.1111/jvim.15728.

Loncaric I, Tichy A, Handler S, Szostak MP, Tickert M, Diab-Elschahawi M, Spergser J, Künzel F. 2019. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus* sp. (MRS) in different companion animals and determination of risk factors for colonization with MRS. *Antibiotics.* 8(2). doi:10.3390/antibiotics8020036.

López-Medrano F, García-Bravo M, Morales JM, Andrés A, San Juan R, Lizasoain M, Aguado JM. 2008. Urinary tract infection due to *Corynebacterium urealyticum* in kidney transplant recipients: An underdiagnosed etiology for obstructive uropathy and graft dysfunction - Results of a prospective cohort study. *Clinical Infectious Diseases*. 46(6):825–830. doi:10.1086/528713.

Lund HS, Skogtun G, Sørum H, Eggertsdóttir AV. 2015. Antimicrobial susceptibility in bacterial isolates from Norwegian cats with lower urinary tract disease. *J Feline Med Surg*. 17(6):507–515. doi:10.1177/1098612X14550171.

Lysitsas M, Chatzipanagiotidou I, Billinis C, Valiakos G. 2023. Fosfomycin Resistance in Bacteria Isolated from Companion Animals (Dogs and Cats). *Vet Sci*. 10(5). doi:10.3390/vetsci10050337.

Mack C, Gibson JS, Meler E, Woldeyohannes S, Yuen N, Herndon A. 2024. Antimicrobial susceptibility patterns of aerobic bacteria isolated from canine urinary samples in South East Queensland, 2013 to 2018. *Aust Vet J*. 102(7):362–368. doi:10.1111/avj.13333.

Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, et al. 2012. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*. 18(3):268–281. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.

Marques C, Belas A, Franco A, Aboim C, Gama LT, Pomba C. 2018. Increase in antimicrobial resistance and emergence of major international high-risk clonal lineages in dogs and cats with urinary tract infection: 16 year retrospective study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 73(2):377–384. doi:10.1093/jac/dkx401.

Marques C, Gama LT, Belas A, Bergström K, Beurlet S, Briend-Marchal A, Broens EM, Costa M, Criel D, Damborg P, et al. 2016. European multicenter study on antimicrobial resistance in bacteria isolated from companion animal urinary tract infections. *BMC Vet Res*. 12(1). doi:10.1186/s12917-016-0840-3.

Marques C, Menezes J, Belas A, Aboim C, Cavaco-Silva P, Trigueiro G, Gama LT, Pomba C. 2019. *Klebsiella pneumoniae* causing urinary tract infections in companion animals and humans: Population structure, antimicrobial resistance and virulence genes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 74(3):594–602. doi:10.1093/jac/dky499.

Martinez-Ruzafa I, Kruger JM, Miller RA, Swenson CL, Bolin CA, Kaneene JB. 2012. Clinical features and risk factors for development of urinary tract infections in cats. *J Feline Med Surg*. 14(10):729–740. doi:10.1177/1098612X12451372.

McEwen SA, Collignon PJ. 2018. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiol Spectr*. 6(2). doi:10.1128/microbiolspec.arba-0009-2017.

McGuire NC, Schulman R, Ridgway MD, Bollero G. 2002. Detection of Occult Urinary Tract Infections in Dogs With Diabetes Mellitus. *J Am Anim Hosp Assoc*. 38(6):541–544. doi:10.5326/0380541.

Merkel LK, Lulich J, Polzin D, Ober C, Westropp J, Sykes J. 2017. Clinicopathologic and microbiologic findings associated with emphysematous cystitis in 27 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*. 53(6):313–320. doi:10.5326/JAAHA-MS-6722.

Moares de Souza C, Tanir T, Orellana M, Escalante A, Koeris MS. 2021. Manufacturing bacteriophages (Part 2 of 2): Formulation, analytics and quality control considerations. *Pharmaceuticals*. 14(9). doi:10.3390/ph14090895.

Morello W, La Scola C, Alberici I, Montini G. 2016. Acute pyelonephritis in children. *Pediatric Nephrology*. 31(8):1253–1265. doi:10.1007/s00467-015-3168-5.

Munita JM, Arias CA. 2016. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Kudva IT, Zhang Q, editors. *Microbiol Spectr*. 4(2). doi:10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.

Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. 2005. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *Clinical Infectious Diseases*. 40(5):643–654. doi:10.1086/427507.

Nordmann P, Dortet L, Poirel L. 2012. Carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*: Here is the storm! *Trends Mol Med*. 18(5):263–272. doi:10.1016/j.molmed.2012.03.003.

Olby NJ, MacKillop E, Cerda-Gonzalez S, Moore S, Muñana KR, Grafinger M, Osborne JA, Vaden SL. 2010. Prevalence of urinary tract infection in dogs after surgery for thoracolumbar intervertebral disc extrusion. *J Vet Intern Med*. 24(5):1106–1111. doi:10.1111/j.1939-1676.2010.0567.x.

Olin SJ, Bartges JW. 2015. Urinary Tract Infections. Treatment/Comparative Therapeutics. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. 45(4):721–746. doi:10.1016/j.cvsm.2015.02.005.

OSSIPRANDI MC, ZERBINI L. 2015. Antimicrobial Susceptibility of Enterococcal Species Isolated from Italian Dogs. In: *Antimicrobial Resistance - An Open Challenge*. Londres: IntechOpen. p. 35–50.

PADGET M. 2018. Antimicrobial resistance: A frightening and complex public health challenge. In: *Stemming the Superbug Tide*. Paris: OECD. p. 43–72.

Parry MAN. 2005. Pyelonephritis in small animals. *UK VET*. 10(6):1–5.

PATTERSON CA, DVM MAB, PACK JD, BVM&S AKC, LAWHON SD. 2016. Small Animals Effects of processing delay, temperature, and transport tube type on results of quantitative bacterial culture of canine urine. *JAVMA*. 248(2):183–187. doi:10.2460/javma.248.2.183.

PRINCIPI N, SILVESTRI E, ESPOSITO S. 2019. Advantages and limitations of bacteriophages for the treatment of bacterial infections. *Front Pharmacol*. 10:513. doi:10.3389/fphar.2019.00513.

PUCHOT ML, COOK AK, POHLIT C. 2017. Subclinical bacteriuria in cats: prevalence, findings on contemporaneous urinalyses and clinical risk factors. *J Feline Med Surg*. 19(12):1238–1244. doi:10.1177/1098612X16688806.

RAMPACCI E, BOTTINELLI M, STEFANETTI V, HYATT DR, SGARIGLIA E, COLETTI M, PASSAMONTI F. 2018. Antimicrobial susceptibility survey on bacterial agents of canine and feline urinary tract infections: Weight of the empirical treatment. *J Glob Antimicrob Resist*. 13:192–196. doi:10.1016/J.JGAR.2018.01.011.

REHMAN S, ALI Z, KHAN M, BOSTAN N, NASEEM S. 2019. The dawn of phage therapy. *Rev Med Virol*. 29(4). doi:10.1002/rmv.2041.

Reygaert WC. 2018. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol.* 4(3):482–501. doi:10.3934/microbiol.2018.3.482.

Rowlands M, Blackwood L, Mas A, Cripps P, Crompton C, Burrow R. 2011. The effect of boric acid on bacterial culture of canine and feline urine. *Journal of Small Animal Practice.* 52(10):510–514. doi:10.1111/j.1748-5827.2011.01102.x.

Ruzauskas M, Couto N, Kerziene S, Siugzdiniene R, Klimiene I, Virgailis M, Pomba C. 2015. Prevalence, species distribution and antimicrobial resistance patterns of methicillin-resistant staphylococci in Lithuanian pet animals. *Acta Vet Scand.* 57(1). doi:10.1186/s13028-015-0117-z.

Sævik BK, Trangerud C, Ottesen N, Sørsum H, Eggertsdóttir A V. 2011. Causes of lower urinary tract disease in Norwegian cats. *J Feline Med Surg.* 13(6):410–417. doi:10.1016/j.jfms.2010.12.012.

Salgado-Caxito M, Benavides JA, Adell AD, Paes AC, Moreno-Switt AI. 2021. Global prevalence and molecular characterization of extended-spectrum β -lactamase producing-*Escherichia coli* in dogs and cats – A scoping review and meta-analysis. *One Health.* 12. doi:10.1016/j.onehlt.2021.100236.

Seguin MA, Vaden SL, Altier C, Stone E, Levine JF. 2003. Persistent Urinary Tract Infections and Reinfections in 100 Dogs (1989–1999). *J Vet Intern Med.* 17(5):622–631. doi:10.1111/j.1939-1676.2003.tb02492.x.

Silva JM, Menezes J, Marques C, Pomba CF. 2022. Companion Animals—An Overlooked and Misdiagnosed Reservoir of Carbapenem Resistance. *Antibiotics.* 11(4). doi:10.3390/antibiotics11040533.

Sitovs A, Sartini I, Giorgi M. 2021. Levofloxacin in veterinary medicine: a literature review. *Res Vet Sci.* 137:111–126. doi:10.1016/j.rvsc.2021.04.031.

Smee N, Loyd K, Grauer GF. 2013. UTIs in small animal patients: Part 2: Diagnosis, treatment, and complications. *J Am Anim Hosp Assoc.* 49(2):83–94. doi:10.5326/JAAHA-MS-5944.

Smoglica C, Evangelisti G, Fani C, Marsilio F, Trotta M, Messina F, Di Francesco CE. 2022. Antimicrobial Resistance Profile of Bacterial Isolates from Urinary Tract Infections in Companion Animals in Central Italy. *Antibiotics.* 11(10). doi:10.3390/antibiotics11101363.

Sobkowich K, Poljak Z, Weese JS, Plum A, Szlosek D, Bernardo TM. 2024. Prevalence and distribution of carbapenem-resistant *Enterobacterales* in companion animals: A nationwide study in the United States using commercial laboratory data. *J Vet Intern Med.* 38(5):2642–2653. doi:10.1111/jvim.17171.

Sørensen TM, Jensen AB, Damborg P, Bjørnvad CR, Guardabassi L, Jessen LR. 2016. Evaluation of different sampling methods and criteria for diagnosing canine urinary tract infection by quantitative bacterial culture. *Veterinary Journal.* 216:168–173. doi:10.1016/j.tvjl.2016.08.007.

Steagall P V., Robertson S, Simon B, Warne LN, Shilo-Benjamini Y, Taylor S. 2022. 2022 ISFM Consensus Guidelines on the Management of Acute Pain in Cats. *J Feline Med Surg.* 24(1):4–30. doi:10.1177/1098612X211066268.

Stokes HW, Gillings MR. 2011. Gene flow, mobile genetic elements and the recruitment of antibiotic resistance genes into Gram-negative pathogens. *FEMS Microbiol Rev.* 35(5):790–819. doi:10.1111/j.1574-6976.2011.00273.x.

Sykes JE, Hartmann K, Lunn KF, Moore GE, Stoddard RA, Goldstein RE. 2011. 2010 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Leptospirosis: Diagnosis, Epidemiology, Treatment, and Prevention. *J Vet Intern Med.* 25(1):1–13. doi:10.1111/j.1939-1676.2010.0654.x.

Sykes JE, Westropp JL. 2014. Bacterial Infections of the Genitourinary Tract. In: *Canine and Feline Infectious Diseases*. St. Louis: Elsevier. p. 871–885.

Taylor S, Boysen S, Buffington T, Chalhoub S, Defauw P, Delgado MM, Gunn-Moore D, Korman R. 2025. 2025 iCatCare consensus guidelines on the diagnosis and management of lower urinary tract diseases in cats. *J Feline Med Surg.* 27(2). doi:10.1177/1098612X241309176.

Taylor S, Gruen M, KuKanich K, X Lascelles BD, Monteiro BP, Sampietro LR, Robertson S, Steagall P V. 2024. 2024 ISFM and AAFP consensus guidelines on the long-term use of NSAIDs in cats. *J Feline Med Surg.* 26(4). doi:10.1177/1098612X241241951.

Teichmann-Knorrn S, Reese S, Wolf G, Hartmann K, Dorsch R. 2018. Prevalence of feline urinary tract pathogens and antimicrobial resistance over five years. *Veterinary Record.* 183(1):21. doi:10.1136/vr.104440.

Temmerman R, Berlamont H, El Garch F, Rose M, Simjee S, Meschi S, de Jong A. 2024. Antimicrobial Susceptibility of Canine and Feline Urinary Tract Infection Pathogens Isolated from Animals with Clinical Signs in European Veterinary Practices during the Period 2013–2018. *Antibiotics.* 13(6). doi:10.3390/antibiotics13060500.

Tenke P, Köves B, Nagy K, Hultgren SJ, Mendling W, Wullt B, Grabe M, Wagenlehner FME, Cek M, Pickard R, et al. 2012. Update on biofilm infections in the urinary tract. *World J Urol.* 30(1):51–57. doi:10.1007/s00345-011-0689-9.

Thompson MF, Litster AL, Platell JL, Trott DJ. 2011. Canine bacterial urinary tract infections: New developments in old pathogens. *Veterinary Journal.* 190(1):22–27. doi:10.1016/j.tvjl.2010.11.013.

Thungrat K, Price SB, Carpenter DM, Boothe DM. 2015. Antimicrobial susceptibility patterns of clinical *Escherichia coli* isolates from dogs and cats in the United States: January 2008 through January 2013. *Vet Microbiol.* 179(3–4):287–295. doi:10.1016/j.vetmic.2015.06.012.

Tseng CH, Liu CW, Liu PY. 2023. Extended-Spectrum β -Lactamases (ESBL) Producing Bacteria in Animals. *Antibiotics.* 12(4). doi:10.3390/antibiotics12040661.

Walker GK, Yustyniuk V, Shamoun J, Jacob ME, Correa M, Vaden SL, Borst LB. 2022. Detection of *Escherichia coli* and *Enterococcus* spp. in dogs with polymicrobial urinary tract infections: A 5-year retrospective study. *J Vet Intern Med.* 36(4):1322–1329. doi:10.1111/jvim.16445.

Weese JS, Blondeau J, Boothe D, Guardabassi LG, Gumley N, Papich M, Jessen LR, Lappin M, Rankin S, Westropp JL, et al. 2019. International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats. *Veterinary Journal.* 247:8–25. doi:10.1016/j.tvjl.2019.02.008.

Weese JS, Blondeau JM, Boothe D, Breitschwerdt EB, Guardabassi L, Hillier A, Lloyd DH, Papich MG, Rankin SC, Turnidge JD, et al. 2011. Antimicrobial use guidelines for treatment of urinary tract disease in dogs and cats: Antimicrobial guidelines working group of the international society for companion animal infectious diseases. *Vet Med Int.* 2011. doi:10.4061/2011/263768.

Wenzler E, Maximos M, Asempa TE, Biehle L, Schuetz AN, Hirsch EB. 2023. Antimicrobial susceptibility testing: An updated primer for clinicians in the era of antimicrobial resistance: Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy.* 43(4):264–278. doi:10.1002/phar.2781.

White JD, Stevenson M, Malik R, Snow D, Norris JM. 2013. Urinary tract infections in cats with chronic kidney disease. *J Feline Med Surg.* 15(6):459–465. doi:10.1177/1098612X12469522.

[WHO] World Health Organization. 2019. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine (6th ed.). [accessed 2025 Feb 5]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528>.

de With K, Allerberger F, Amann S, Apfalter P, Brodt HR, Eckmanns T, Fellhauer M, Geiss HK, Janata O, Krause R, et al. 2016. Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: a guideline by the German Society for Infectious Diseases. *Infection.* 44(3):395–439. doi:10.1007/s15010-016-0885-z.

Wood M. 2024. Lower Urinary Tract Infections. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E, editors. *Ettinger's Textbook of Veterinary Internal Medicine.* 9th Edition. Philadelphia: Elsevier; p. 6067-6080

Wong C, Epstein SE, Westropp JL. 2015. Antimicrobial susceptibility patterns in urinary tract infections in dogs (2010-2013). *J Vet Intern Med.* 29(4):1045–1052. doi:10.1111/jvim.13571.

Yudhanto S, Hung CC, Maddox CW, Varga C. 2022. Antimicrobial Resistance in Bacteria Isolated From Canine Urine Samples Submitted to a Veterinary Diagnostic Laboratory, Illinois, United States. *Front Vet Sci.* 9. doi:10.3389/fvets.2022.867784.

Zhang C, Yang M. 2022. Antimicrobial Peptides: From Design to Clinical Application. *Antibiotics.* 11(3). doi:10.3390/antibiotics11030349.

Zhu Y, Huang WE, Yang Q. 2022. Clinical Perspective of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *Infect Drug Resist.* 15:735–746. doi:10.2147/IDR.S345574.