



UNIVERSIDADE DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

CONTRIBUIÇÃO PARA A CARACTERIZAÇÃO DA INFEÇÃO DO TRATO  
URINÁRIO EM GATOS: ESTUDO RETROSPECTIVO EM ANIMAIS  
COM E SEM *BYPASS* URETERAL SUBCUTÂNEO

SOFIA RAQUEL NOBRE LOURO

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Constança Matias Ferreira  
Pomba

Doutor Luís Miguel Alves Carreira  
Dra. Sofia Baeta Zamith de Moura

ORIENTADOR

Dra. Sofia Baeta Zamith de Moura

COORIENTADOR

Doutora Berta Maria Fernandes  
Ferreira São Braz

2017

LISBOA

---





UNIVERSIDADE DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

CONTRIBUIÇÃO PARA A CARACTERIZAÇÃO DA INFEÇÃO DO TRATO  
URINÁRIO EM GATOS: ESTUDO RETROSPECTIVO EM ANIMAIS  
COM E SEM *BYPASS* URETERAL SUBCUTÂNEO

SOFIA RAQUEL NOBRE LOURO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor Luís Miguel Alves Carreira  
Doutora Maria Constança Matias Ferreira  
Pomba  
Dra. Sofia Baeta Zamith de Moura

ORIENTADOR

Dra. Sofia Baeta Zamith de Moura

COORIENTADOR

Doutora Berta Maria Fernandes  
Ferreira São Braz

2017

LISBOA

---

Aos meus pais e avós,  
Que sempre me apoiaram e motivaram

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer, em primeiro lugar, à minha co-orientadora, Doutora Berta São Braz, por todo o tempo despendido comigo apesar do excesso de trabalho a que está sujeita, pela orientação e ajuda durante a realização desta dissertação.

À minha orientadora, a Dra. Sofia Zamith de Moura, pelo conhecimento transmitido, apoio e disponibilidade.

Ao Doutor Telmo Nunes, pela ajuda prestada com a estatística deste trabalho.

À Dra. Doroteia Bota por me auxiliar na escolha do tema da minha tese.

Ao Dr. Diogo Magno por me permitir realizar o estágio curricular no Hospital Veterinário do Restelo.

A toda a equipa do Hospital Veterinário do Restelo, com quem tive a sorte e privilégio de aprender bastante, agradeço por tudo o que me ensinaram, pelo apoio e simpatia.

Ao grupo de estagiários que me acompanhou, pela partilha dos novos conhecimentos adquiridos, pelo trabalho de equipa, pela companhia e pelos momentos de descontração e diversão.

À Dra. Isabel Pires, por me receber na sua clínica veterinária desde o início do meu percurso universitário, pelos inúmeros conselhos disponibilizados e pelo conhecimento partilhado.

Às minhas amigas e colegas que me acompanharam ao longo de todo o curso e que tornaram estes seis anos memoráveis, pelos momentos partilhados, não só pelos momentos alegres, mas também pelos outros, pelo espírito de entreajuda, pelas inúmeras horas de tagarelice e pela amizade criada.

Agradeço a todos os meus amigos e familiares, mas especialmente aos meus pais e avós, por todo o carinho, motivação e apoio disponibilizado durante este percurso, e por acreditarem sempre em mim.

Por último, a todos os animais que passaram pela minha vida, em especial à Luna, a minha amiga de quatro patas que esteve comigo desde o princípio da realização deste sonho.

## Resumo

### CONTRIBUIÇÃO PARA A CARACTERIZAÇÃO DA INFEÇÃO DO TRATO URINÁRIO EM GATOS: ESTUDO RETROSPETIVO EM ANIMAIS COM E SEM *BYPASS* URETERAL SUBCUTÂNEO

Tendo em conta que a colocação de *bypass* ureterais subcutâneos, como forma de tratamento da ureterolitíase obstrutiva em gatos, é uma crescente realidade e considerando que a infeção do trato urinário poderá ser uma complicação deste procedimento, o conhecimento dos agentes etiológicos e padrões de suscetibilidade nestas circunstâncias é importante para o seu tratamento. Neste estudo pretendeu-se contribuir para a caracterização da infeção do trato urinário felino num hospital veterinário de Lisboa, comparando dois grupos distinguíveis pela ausência ou presença de *bypass* ureteral subcutâneo de modo a perceber as diferenças existentes entre estes dois grupos.

Para o efeito realizou-se um estudo retrospectivo, englobando todos os gatos submetidos a urocultura no Hospital Veterinário do Restelo, durante o período de 2012-2017. Avaliaram-se vários parâmetros, em especial os agentes etiológicos isolados, padrões de suscetibilidade e antibioterapia prescrita.

Os agentes uropatogénicos isolados com maior frequência foram a *Escherichia coli*, o *Staphylococcus spp.* e o *Enterococcus spp.* Perante a presença de *bypass*, verificou-se uma maior infeção do trato urinário por *Staphylococcus spp.* ( $p < 0.05$ ) e menor infeção por *E. coli* ( $p < 0.05$ ). Não se identificaram diferenças estatisticamente significativas entre os perfis de suscetibilidade dos dois grupos. De entre os antibióticos testados, a gentamicina foi a substância ativa com maior proporção de agentes patogénicos sensíveis e a penicilina foi a molécula que apresentou maior resistência. Observou-se 25% de estirpes multirresistentes na totalidade de agentes uropatogénicos isolados nos dois grupos. Neste estudo, observou-se a prescrição de antibioterapia empírica em cerca de 30% dos animais.

De modo a instituir uma antibioterapia adequada e minimizar a emergência de resistência bacteriana, é fundamental que se monitorize o uso de antibióticos e que se conheça os principais agentes etiológicos e padrões de suscetibilidade em cada região geográfica. Este estudo pode assim contribuir para o aumento do conhecimento da infeção urinária felina e auxiliar a prescrição antibiótica, principalmente em animais submetidos à colocação de um *bypass* ureteral subcutâneo, na região de Lisboa.

**Palavras-chave:** Infeção do trato urinário, gatos, *bypass* ureteral subcutâneo, suscetibilidade bacteriana, antibioterapia

## Abstract

### CONTRIBUTION TO THE CHARACTERIZATION OF URINARY TRACT INFECTION IN CATS: A RETROSPECTIVE STUDY IN ANIMALS WITH AND WITHOUT SUBCUTANEOUS URETERAL *BYPASS*

Subcutaneous urethral bypass placement as a form of obstructive ureterolithiasis treatment in cats is a growing reality. Considering that urinary tract infection may be a complication of this procedure, knowledge of the etiologic agents and patterns of susceptibility in these circumstances is important for their treatment. This study aimed to contribute to the characterization of feline urinary tract infection in a veterinary hospital in Lisbon, comparing two groups distinguishable by the absence or presence of subcutaneous ureteral bypass in order to perceive the differences between both of them. For this purpose, a retrospective study was carried out, including all cats submitted to urine culture at the Veterinary Hospital of Restelo, from 2012 to 2017. Several parameters such as uropathogens, susceptibility patterns and prescribed antibiotherapy were evaluated.

The most common pathogens identified were *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.* and *Enterococcus spp.* A greater infection of the urinary tract by *Staphylococcus spp.* ( $p < 0.05$ ) and lower infection by *E. coli* ( $p < 0.05$ ) was observed in the presence of bypass. No statistically significant differences were found between susceptibility patterns of the two groups. Of the antimicrobial agents tested in the present study, gentamicin had the highest proportions of susceptible bacterial isolates while penicillin showed the highest resistance. It was observed a 25% of multiresistant strains in all the uropathogens isolated in both groups. Empirical antibiotherapy was prescribed in 30% of the animals. Monitoring of the antibiotic use and the knowledge of the main pathogens and susceptibility patterns in each geographic region are essential to institute an adequate antibiotherapy and to minimize the emergence of antimicrobial resistance. So the results of the present study may thus contribute to an increase in the knowledge of feline urinary infection and to help the antibiotic prescription, especially in animals submitted to a subcutaneous ureteral bypass in the Lisbon region.

**Key-words:** Urinary tract infection, cats, subcutaneous ureteral *bypass*, antibiotic susceptibility, antibiotherapy

## Índice Geral

Agradecimentos.....	ii
Resumo.....	iii
Abstract.....	iv
Índice de Figuras.....	vii
Índice de Gráficos.....	viii
Índice de Tabelas.....	ix
Índice de Abreviaturas, Siglas e Símbolos.....	x
I. Descrição das atividades desenvolvidas durante o estágio.....	1
II. Revisão bibliográfica.....	5
1.    Antibióterapia.....	5
1.1.    Mecanismos de ação dos antibióticos.....	5
1.2.    Mecanismos de resistência a antibióticos.....	7
1.3.    Importância da resistência antimicrobiana.....	8
2.    Infecção do trato urinário.....	10
2.1.    Fatores de risco em gatos.....	11
2.1.1. <i>Bypass</i> ureteral subcutâneo.....	12
2.2.    Classificação das ITUs.....	13
2.3.    Etiologia e patogenia.....	15
2.3.1.    Fatores bacterianos de patogenicidade.....	15
2.3.2.    Mecanismos de defesa do hospedeiro.....	15
2.3.3.    Agentes uropatogênicos e suscetibilidade bacteriana.....	16
2.3.4.    Bacteriúria assintomática.....	20
2.4.    Diagnóstico.....	21
2.4.1.    Sinais clínicos.....	22
2.4.2.    Recolha de urina.....	23
2.4.3.    Urianálise.....	24
2.4.4.    Urocultura.....	25
2.4.5.    Teste de Sensibilidade aos Antibióticos.....	26
2.4.5.1.    Teste de difusão em disco de Kirby-Bauer.....	27
2.4.5.2.    Concentração inibitória mínima.....	27
2.5.    Tratamento.....	28
2.5.1.    ITU simples.....	29
2.5.2.    ITU complicada.....	31
2.5.3.    ITU superior - Pielonefrite.....	32
2.5.4.    Bacteriúria assintomática.....	33
2.5.5.    Infecção urinária em animais com cateter uretral.....	34
2.5.6.    Infecções multirresistentes.....	35
2.6.    Insucesso no tratamento da ITU.....	36
2.7.    Prevenção.....	36
2.7.1.    Medidas de prevenção alternativas.....	37
III – Contribuição para a caracterização da infecção do trato urinário em gatos: estudo retrospectivo em animais com e sem <i>bypass</i> ureteral subcutâneo.....	40
1.    Objetivos.....	40
2.    Materiais e Métodos.....	40
2.1.    Amostra populacional e critérios de inclusão.....	40
2.2.    Uroculturas e testes de sensibilidade aos antibióticos.....	40
2.3.    Antibióticos em estudo e suscetibilidade bacteriana.....	41
3.    Resultados e Discussão.....	42
3.1.    Caracterização da amostra.....	43
3.2.    Etiologia bacteriana das ITUs diagnosticadas.....	46
3.3.    Suscetibilidade bacteriana aos antibióticos.....	48
3.4.    Antibióterapia prescrita.....	53
3.5.    Limitações do estudo.....	56

4. Conclusão e perspectivas futuras .....	57
Bibliografia.....	59
Anexos .....	74
Anexo 1 - Efeitos secundários e interações das diferentes classes de antibióticos. Adaptado de Papich, 2013; Jessen <i>et al.</i> , 2015b.....	74
Anexo 2 - Opções de antibioterapia para a infeção do trato urinário no cão e gato. Adaptado de Weese et al.,2011; Holloway <i>et al.</i> , 2013; Olin & Bartges, 2015; Frota <i>et al.</i> , 2010; Weese, 2016. ....	76
Anexo 3 - Perfil de suscetibilidade do <i>A. xylosoxidans</i> isolado na urina de um gato com bypass.....	78

## Índice de Figuras

Figura 1 – Radiografia abdominal de um gato em projeção latero-lateral onde é visível o bypass ureteral subcutâneo após administração de contraste para detecção de possíveis zonas de obstrução. De notar a utilização da agulha de Huber (visível as 7h) para lavagem do mesmo. Fotografia gentilmente cedida pela Dra. Sofia Zamith de Moura. .... 12

## Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Frequência relativa (%) do número de horas despendido nas diferentes áreas (n=1048 horas) .....	1
Gráfico 2 - Frequência relativa (%) das técnicas de imagiologia acompanhadas .....	3
Gráfico 3 - Distribuição de raças nos dois grupos .....	44
Gráfico 4 - Distribuição de idades no grupo sem <i>bypass</i> .....	45
Gráfico 5 - Distribuição de idades no grupo com <i>bypass</i> .....	46

## Índice de Tabelas

Tabela 1 - Atividade bacteriana dos diversos antibióticos. Adaptado de Giguère <i>et al</i> , 2013. ....	6
Tabela 2 - Percentagem de resistência da <i>E. coli</i> a vários antibióticos usados no tratamento de ITUs em cães e gatos – comparação entre diferentes estudos .....	19
Tabela 3 - Percentagem de resistência de outras bactérias gram-negativas a vários antibióticos usados no tratamento de ITUs em cães e gatos – comparação entre diferentes estudos .....	19
Tabela 4 - Percentagem de resistência de bactérias gram-positivas a vários antibióticos usados no tratamento de ITUs em cães e gatos – comparação entre diferentes estudos .....	20
Tabela 5 - Valores indicativos de ITU numa cultura de urina quantitativa consoante o método de recolha. Adaptado de Smee <i>et al.</i> , 2013b; Jessen <i>et al.</i> , 2015b; Sørensen <i>et al.</i> , 2016.....	24
Tabela 6 - Antibioterapia recomendada consoante o tipo de infeção urinária. ....	34
Tabela 7 - Caracterização dos dois grupos, sem <i>bypass</i> e com <i>bypass</i> , quanto à raça, sexo e idade .....	44
Tabela 8 - Microrganismos isolados nas uroculturas de gatos dos dois grupos .....	46
Tabela 9 - Suscetibilidade bacteriana aos antibióticos no grupo sem <i>bypass</i> .....	49
Tabela 10 - Suscetibilidade bacteriana aos antibióticos no grupo com <i>bypass</i> .....	50
Tabela 11 - Antibioterapia prescrita empiricamente e após TSA, nos animais com ITU .....	54

## Índice de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

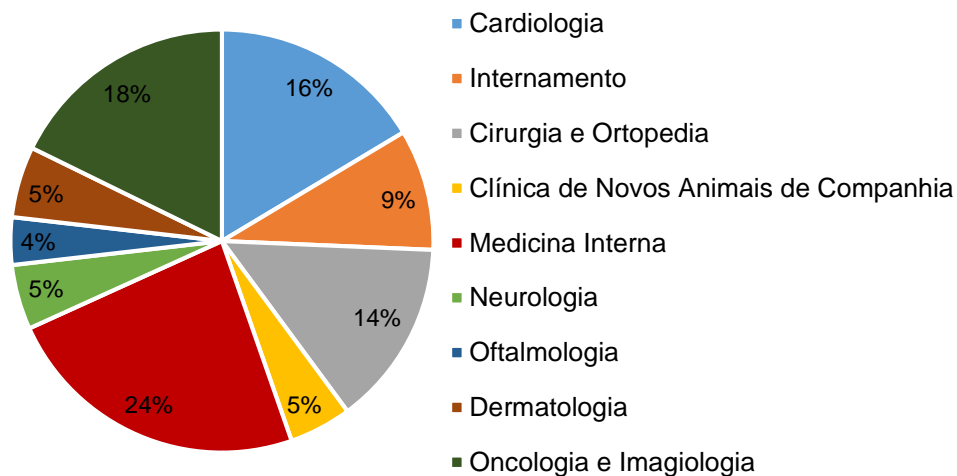
AB – Antibiótico  
ADN – Ácido desoxirribonucleico  
AINES – Anti-inflamatórios não esteroides  
AMC – Amoxicilina/ácido clavulânico  
AMP – Ampicilina  
AMX – Amoxicilina  
ARN – Ácido ribonucleico  
C1G – Cefalosporinas de 1ª geração  
C3G – Cefalosporinas de 3ª geração  
CIM – Concentração inibitória mínima  
*E. coli* – *Escherichia coli*  
*E. faecalis* – *Enterococcus faecalis*  
*E. faecium* – *Enterococcus faecium*  
EUA – Estados Unidos da América  
Ex – Exemplo  
FLU – Fluoroquinolonas  
FMV – ULisboa – Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa  
GEN – Gentamicina  
IM – Via intramuscular  
ITU – Infecção do trato urinário  
ITUs – Infecções do trato urinário  
IV – Via endovenosa  
*K. pneumoniae* – *Klebsiella pneumoniae*  
MR – Estirpes multirresistentes  
MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina  
MRSP – *Staphylococcus pseudintermedius* resistente à meticilina  
NIT– Nitrofurantoína  
ns – Não significativo  
OIE – Organização Mundial de Saúde Animal  
*p* – Nível de significância  
PEN – Penicilina  
PO – *per os*  
q12h – A cada 12 horas  
q24h – A cada 24 horas  
q8h – A cada 8 horas  
QCS – queratoconjuntivite seca  
R – Resistência  
RM – Ressonância magnética  
Rx – Raio-x/Radiografia  
S – Sensibilidade  
s – Significativo  
*S. aureus* – *Staphylococcus aureus*  
*S. felis* – *Staphylococcus felis*  
*S. pseudintermedius* – *Staphylococcus pseudintermedius*  
SC – Via subcutânea  
TC – Tomografia computadorizada  
TET – Tetraciclina  
TSA – Teste de sensibilidade aos antibióticos  
TSX – Trimetoprim/sulfametoxazol  
UFC – Unidades formadora de colónias  
WHO – Organização Mundial de Saúde

## I. Descrição das atividades desenvolvidas durante o estágio

A presente dissertação foi elaborada tendo em conta a informação recolhida durante o estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa. O estágio decorreu no Hospital Veterinário do Restelo durante um período de seis meses (de setembro de 2016 a março de 2017), sob orientação da Dra. Sofia Zamith de Moura e co-orientação da Doutora Berta São Braz.

Neste hospital, cada estagiário acompanhava um médico veterinário durante um período de duas semanas de forma a rodar pelas diferentes especialidades. Assim, foram frequentadas as áreas de medicina interna, cardiologia, oftalmologia, dermatologia, oncologia e imagiologia, neurologia, cirurgia e ortopedia, clínica de novos animais de companhia e internamento (Gráfico 1). Os horários incluíram turnos diurnos rotativos de 8 horas (entre as 9h e as 24h) e turnos noturnos de 16 horas (das 17h30 às 9h30).

**Gráfico 1** - Frequência relativa (%) do número de horas despendido nas diferentes áreas (n=1048 horas)



Durante o estágio foi possível incrementar competências como contenção de animais, realização do exame físico (abrangendo o exame oftalmológico, neurológico, ortopédico e observações com o otoscópio), cateterização endovenosa, recolha de amostras biológicas (incluindo procedimentos como cistocentese e punção aspirativa por agulha fina), preparação e administração de vacinas e outros fármacos, cálculo e administração de fluidoterapia, realização de necrópsias parciais, de eletrocardiogramas e intubação endotraqueal.

Relativamente a técnicas laboratoriais, houve oportunidade de trabalhar com equipamentos de análise de hemogramas, bioquímicas sanguíneas, medição dos

tempos de coagulação, bem como com o I-stat. Além disso, foram executados esfregaços de sangue, observações microscópicas, urianálises e testes rápidos de diagnóstico.

Durante o acompanhamento dos médicos veterinários prestou-se auxílio na realização de diversos procedimentos como limpeza de feridas e realização de pensos, enemas, algaliações, abdominocenteses e toracocenteses, lavagens de *bypass* ureterais, entre outros. Uma vez que o hospital tem um serviço de oncologia, houve também a oportunidade de acompanhar sessões de quimioterapia realizadas por via endovenosa. Os médicos veterinários permitiram sempre a colocação de questões e a discussão dos casos clínicos, abordando os diagnósticos diferenciais, os exames complementares de diagnóstico e a terapêutica adequada.

No que diz respeito aos turnos noturnos, para além do acompanhamento nas consultas de urgência e nos cuidados aos animais internados, cabia ao estagiário auxiliar nas cirurgias de urgência.

No Hospital Veterinário do Restelo o internamento está dividido em quatro secções: internamento de gatos, de cães, de animais exóticos e de animais com doença infectocontagiosa. No internamento foram discutidos os casos clínicos dos pacientes hospitalizados, tendo-lhes sido prestados vários cuidados incluindo oxigenoterapia, aporte calórico adequado, estratégias de regulação da temperatura corporal, medição da pressão sanguínea arterial não invasiva, medição da glicémia e do lactato e acompanhamento de transfusões sanguíneas, diálise peritoneal e hemodiálise.

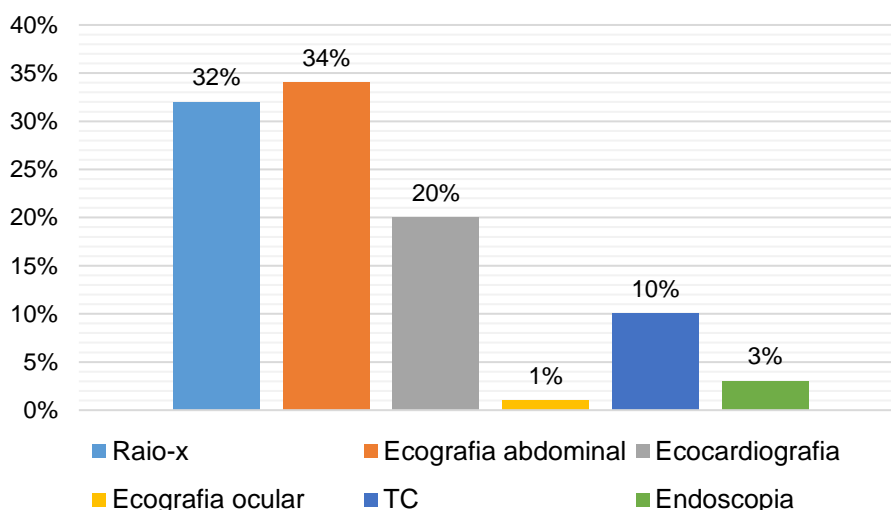
Ao longo do estágio foram observadas diversas consultas de animais exóticos, sendo os pequenos mamíferos os pacientes mais frequentes (63%), seguidos pelas aves (26%) e, por último, os répteis (11%). Nestes animais, houve a oportunidade de executar exames físicos, sexagem, contenção e administração de fármacos após a sua preparação recorrendo a diluições. Observou-se a realização de diversos exames complementares nestas espécies tais como radiografias, ecografias abdominais, ecocardiografias, tomografias e lavagens broncoalveolares. Além disso, prestou-se auxílio no nivelamento dentário de lagomorfos.

Ao acompanhar o médico veterinário cuja área de interesse é o comportamento animal presenciaram-se várias consultas desta especialidade, abordando assuntos como a ansiedade de separação, problemas de eliminação, fobias, agressividade entre animais e agressividade dirigida a humanos.

Relativamente às técnicas de imagiologia, foi possível participar ativamente na realização de inúmeras radiografias, incluindo para controlo oficial da displasia da anca e radiografias com contraste, o que permitiu a aprendizagem dos posicionamentos adequados conforme a área a estudar e a interpretação dos exames radiográficos. Houve ainda a oportunidade de acompanhar a realização de tomografias

computorizadas (TC), participando na preparação do animal, indução e manutenção da anestesia, bem como na observação e análise das imagens resultantes. Observou-se também a colheita e posterior processamento, do líquido encéfalo-raquidiano. No que respeita a ecografias, foi possível a observação de diversas ecocardiografias e ecografias abdominais, bem como ecografias oculares, ecografias para diagnóstico de gestação e a assistência na realização de procedimentos ecoguiados como procedimentos de drenagem (ex: pericardiocentese, cistocentese) e punções ecoguiadas. Houve também a possibilidade de praticar a técnica ecográfica abdominal. Para além do atrás mencionado, prestou-se auxílio em rinoscopias e endoscopias digestivas altas e baixas, com realização de biópsias e remoção de corpos estranhos. O gráfico 2 representa de uma forma aproximada as técnicas de imagiologia observadas.

**Gráfico 2** - Frequência relativa (%) das técnicas de imagiologia acompanhadas



Aquando do acompanhamento dos médicos veterinários do serviço de cirurgia realizou-se a preparação pré-cirúrgica do animal, participando na administração da medicação pré-anestésica, na indução da anestesia, na colocação do tubo endotraqueal e na preparação do campo cirúrgico. Como ajudante de cirurgia foi possível observar e participar em cirurgias de diversos tipos: cirurgia de tecidos moles (ovariohisterectomias, orquiectomias, mastectomias, cesarianas, episiotomias, resolução de otomatomas, excisão de abscessos e massas com flaps, ablação do conduto auditivo, remoção das glândulas perianais, esplenectomia, resolução de torção gástrica, gastrotomia, enterectomia, colocação de drenos e de *bypass* ureterais subcutâneos); cirurgia ortopédica (maxilectomia parcial, ressecção da cabeça do fémur, resolução de luxação coxofemoral); cirurgia neurológica (hemilaminectomia); cirurgia odontológica (destartarizações e extrações dentárias). Na sequência destas cirurgias foram

executados pequenos procedimentos sob orientação do cirurgião, incluindo sutura intradérmica, orquiectomia e destartarizações com polimento. Após a cirurgia procedia-se à realização do penso e monitorização atenta do animal até à sua estabilização. Quando houve oportunidade, realizou-se a reavaliação das suturas destes animais em consultas de acompanhamento pós-cirúrgico.

Adicionalmente foram observados outros procedimentos relativamente invasivos, nomeadamente lavagens broncoalveolares, aspirações de medula óssea, biópsia óssea e artrocentese, bem como a colocação de tubos de alimentação.

Durante o estágio foram realizadas sessões de formação contínua ministradas pelos médicos veterinários do hospital e dirigidas aos estagiários. Estas formações englobaram diversos temas, tais como: eletrocardiograma; gestão e orientação clínica em consulta; exame oftalmológico; exame neurológico; displasia da anca e sinfisiódese púbica; doença renal crónica; comportamento animal; oncologia; anestesia; urgências; fluidoterapia e vacinação. Houve também oportunidade para assistir a algumas formações dirigidas aos médicos veterinários relativamente a novos medicamentos, vacinas e alimentações. Ocorriam também com frequência apresentações de casos clínicos realizadas pelos estagiários.

## II. Revisão bibliográfica

### 1. Antibioterapia

Os antibióticos são fármacos largamente usados, tanto em humanos, como numa grande variedade de espécies animais, não só para o tratamento de diversas infeções bacterianas, como também com o intuito de melhorar a produção de alimentos de origem animal e de assegurar a proteção da saúde pública de doenças de origem alimentar (Ungemach, Muller-Bahrtdt & Abraham, 2006).

Os antimicrobianos estão entre as descobertas mais importantes da medicina moderna, tendo tido um efeito extremamente positivo no desenvolvimento da medicina humana e veterinária no último século. Contudo, cedo se reconheceu que a diminuição da suscetibilidade bacteriana podia alterar o sucesso terapêutico. Atualmente, é universalmente reconhecido que a suscetibilidade a estas moléculas varia quer entre as diferentes espécies bacterianas, quer entre estirpes distintas pertencentes à mesma espécie bacteriana (Morley et al., 2005).

#### 1.1. Mecanismos de ação dos antibióticos

Os antibióticos podem ser classificados de acordo com o seu mecanismo de ação principal, obtendo-se assim as seguintes categorias: inibidores da síntese da parede celular; modificadores da membrana plasmática; inibidores da síntese proteica; inibidores da síntese de ácidos nucleicos e inibidores de processos metabólicos (Tenover, 2006; Giguère, Prescott & Dowling, 2013; Liwa & Jaka, 2015).

Na inibição da síntese da parede celular atuam os seguintes antibióticos:  $\beta$ -lactâmicos - penicilinas, cefalosporinas, monobactams e carbapenems; glicopéptidos - vancomicina e teicoplanina; bacitracina e fosfomicina. Todas estas moléculas vão impedir a síntese do peptidoglicano, o qual mantém a integridade da parede celular bacteriana (Tenover, 2006; Giguère *et al.*, 2013; Sykes & Papich, 2014).

Tanto as polimixinas como a daptomicina interferem com a membrana plasmática bacteriana, porém, por diferentes mecanismos. Enquanto as polimixinas atuam aumentando a permeabilidade da membrana plasmática, o que culmina na perda do conteúdo plasmático, a daptomicina causa uma rápida despolarização da membrana que resulta na morte celular (Giguère *et al.*, 2013; Liwa & Jaka, 2015).

Dentro do grupo de antimicrobianos que inibem a síntese proteica estão incluídos: os aminoglicosídeos, as tetraciclinas, os macrólidos, os anfenicóis, as estreptograminas, a clindamicina, a linezolida e as pleuromutilinas. Os aminoglicosídeos e as tetraciclinas exercem a sua ação através da ligação à subunidade 30S do ribossoma, enquanto os restantes ligam-se à subunidade 50S (Giguère *et al.*, 2013; Liwa & Jaka, 2015).

As fluoroquinolonas, a rifampicina, os nitrofuranos (nitrofurantoína) e os nitroimidazois (metronidazol) fazem parte dos antimicrobianos que interferem com a síntese de ácidos nucleicos. A atividade bactericida das fluoroquinolonas resulta da inibição da enzima ADN girase, o que tem como consequência a inibição da replicação e transcrição do ADN bacteriano. A rifampicina forma complexos estáveis com a enzima ARN polimerase, impedindo assim a transcrição do ARN mensageiro e subsequente tradução em proteínas. Após a difusão da nitrofurantoína e do metronidazol para o interior da célula bacteriana, ocorre a redução do grupo nitro, o que desencadeia a formação de compostos intermediários instáveis que danificam o ADN bacteriano (Giguère *et al.*, 2013; Sykes & Papich, 2014; Liwa & Jaka, 2015).

As sulfonamidas e o trimetoprim atuam em diferentes passos do metabolismo do ácido fólico, fazendo com que as bactérias o produzam de forma deficiente, o que compromete a síntese de ADN bacteriano (Tenover, 2006).

A Tabela 1 representa a atividade dos diferentes antibióticos em relação a bactérias gram-positivas e gram-negativas, aeróbias e anaeróbias. No anexo 1 encontram-se apresentados os efeitos secundários e interações das diferentes classes de antibióticos.

**Tabela 1** - Atividade bacteriana dos diversos antibióticos. Adaptado de Giguère *et al.*, 2013.

Espectro	Antibióticos	Bactérias Aeróbias		Bactérias Anaeróbias	
		Gram +	Gram -	Gram +	Gram -
<b>Largo</b>	Fluoroquinolonas de 3ª geração, Cloranfenicol, Carbapenemos,	+	+	+	+
	Cefalosporinas de 3ª e 4ª geração	+	+	+	(+)
<b>Intermédio</b>	Cefalosporinas de 2ª geração	+	(+)	+	(+)
	Tetraciclina	(+)	(+)	(+)	(+)
	Cefalosporinas de 1ª geração, Ampicilina, Amoxiciclina	+	+/-	+	(+)
<b>Estreito</b>	Penicilina, Lincosamidas, Glicopéptidos, Estreptograminas,	+	-	+	(+)
	Macrólidos	+	+/-	+	(+)
	Aminoglicosídeos,	+/-	+	-	-
	Fluoroquinolonas de 2ª geração	(+)	+	-	-
	Trimetoprim/sulfamidas	(+)	(+)	-	-
	Nitroimidazois	-	-	+	+
	Rifampicina	+	-	(+)	(+)

+ : boa atividade; (+) : atividade moderada; +/- : atividade limitada; - : atividade inexistente

## 1.2. Mecanismos de resistência a antibióticos

A resistência aos antibióticos é um processo complexo e multifatorial, que implica a existência de mecanismos de resistência, mecanismos de transmissão dessa resistência e reservatórios (Guardabassi, Schwarz & Lloyd, 2004).

A resistência antimicrobiana pode ser intrínseca ou adquirida. Os mecanismos intrínsecos são propriedades bacterianas inatas, como por exemplo a produção de penicilinas por algumas estirpes de *Staphylococcus spp.*, o que lhes concede resistência às penicilinas (Rice & Bonomo, 2005; Morley *et al.*, 2005). A resistência adquirida deve-se a alterações no ADN bacteriano através de diversos mecanismos, tais como: aquisição de genes codificadores de enzimas (como as  $\beta$ -lactamases) que destroem o antibiótico antes deste atuar; obtenção de bombas de efluxo que expulsam o antibiótico da célula antes de este poder ligar-se ao seu alvo; aquisição de genes que culminam na produção de uma parede celular ausente de recetores para o antibiótico se ligar ou ocorrência de mutações nos cromossomas bacterianos que impossibilitam o acesso do antibiótico ao seu alvo intracelular (Tenover, 2006).

A transmissão vertical é o mecanismo pelo qual as bactérias, durante a replicação de ADN, transmitem à descendência os genes que lhes conferem resistência. Perante a pressão seletiva do uso de antibióticos, ocorre seleção destas estirpes resistentes em detrimento de estirpes bacterianas suscetíveis (Tenover, 2006).

Alternativamente, na transmissão horizontal, as bactérias transferem os genes que codificam resistência a outras bactérias não descendentes quer da mesma espécie, quer de géneros e espécies diferentes. A transmissão horizontal pode suceder-se através de vários mecanismos de troca genética como a conjugação (processo de transferência de material genético entre duas bactérias adjacentes, através do contacto mediado por uma estrutura proteica denominada *pili*), a transdução (mecanismo mediado por bacteriófagos ou fagos, ou seja, vírus capazes de infectar bactérias) ou a transformação (quando fragmentos de ADN presentes no meio, resultantes da lise de outra célula, são captados e incorporados no ADN bacteriano) (Rice & Bonomo, 2005; Tenover, 2006; Smee, Loyd & Grauer, 2013a). Os transposões são elementos genéticos móveis que contribuem para a aquisição de resistência, já que são capazes de se movimentar entre diferentes regiões do genoma bacteriano, o que lhes permite transferir e incorporar os genes resistentes adquiridos no genoma do hospedeiro ou em plasmídeos. Os plasmídeos são pequenos fragmentos circulares de ADN bacteriano, que as bactérias contêm para além do ADN genómico, e que englobam apenas genes responsáveis pela virulência e resistência (Rice & Bonomo, 2005; Tenover, 2006; Smee, Loyd & Grauer, 2013a). Os integrões estão igualmente associados à disseminação de resistência pois são elementos genéticos capazes de capturar genes de resistência.

Todavia, como não são providos de mobilidade própria, têm de estar associados a transposões ou plasmídeos (Rice & Bonomo, 2005).

### **1.3. Importância da resistência antimicrobiana**

O uso extensivo de antimicrobianos, tanto em medicina humana como em medicina veterinária, tem conduzido à emergência e transmissão rápida de microrganismos resistentes. A falta de investigação no desenvolvimento de novas moléculas é um fator que contribui para agravar esta situação (Commission Notice, 2015). A responsabilidade de prevenir e minimizar as pressões de seleção de resistência antimicrobiana é partilhada por todos. De modo a desenvolverem-se estratégias bem-sucedidas de combate à resistência antimicrobiana são necessários esforços coordenados entre a medicina humana e a medicina veterinária. Tanto a Organização Mundial de Saúde (WHO), como a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE), desenvolveram listas de fármacos antimicrobianos usados em medicina humana e em medicina veterinária, classificando-os conforme a sua importância em uma de três categorias: antibióticos criticamente importantes, antibióticos muito importantes, e antibióticos importantes (Pomba, 2014). Estas listas têm o intuito de ajudar os médicos e os médicos veterinários na sua escolha terapêutica, de modo a que seja salvaguardada a eficácia de certos antibióticos no tratamento de doenças cujas alternativas terapêuticas sejam poucas ou nenhuma. Com semelhante objetivo, vários grupos de médicos veterinários especialistas têm desenvolvido normas de orientação de modo a auxiliar os médicos veterinários a implementar um uso prudente de antibióticos na prática clínica (Ungemach *et al.*, 2006; Escher *et al.*, 2011). Contudo em Portugal, ao contrário do que acontece noutros países como a Dinamarca (Jessen *et al.*, 2015b), não existem ainda normas de orientação específicas para o uso prudente de antimicrobianos em animais de companhia.

Nos últimos anos tem se observado uma preocupação crescente em relação ao excesso de uso de antibióticos nos animais e às suas consequências quer para a saúde animal, quer para a saúde pública, já que se verifica um contacto cada vez mais próximo entre humanos e animais (Weese *et al.*, 2015; Pomba *et al.*, 2016). Apesar de existirem evidências de que o uso de antibióticos em animais pode promover a resistência em agentes patogénicos zoonóticos (Dutil *et al.*, 2010; Platell *et al.*, 2012), este é um processo complexo que precisa de mais investigação, desconhecendo-se ainda o impacto relativo na resistência antimicrobiana em humanos (Weese *et al.*, 2015; Pomba *et al.*, 2016).

Relativamente ao contributo dos antibióticos utilizados em medicina humana para o desenvolvimento de resistência nos agentes patogénicos dos animais, existe evidência de transmissão humano-animal, não só em equinos e animais de produção (Weese *et*

*al.*, 2005; Khanna, Friendship, Dewey & Weese, 2008), mas também em animais de companhia (Johnson & Clabots, 2006; Johnson, Owens, Gajewski & Clabots, 2008; Johnson, Miller, Johnston, Clabots & Debroy, 2009; Jackson *et al.*, 2010; Haenni *et al.*, 2012). Outras evidências que corroboram esta transmissão incluem a presença de clones humanos de MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina) em animais de companhia e equinos (Weese *et al.*, 2006; Faires, Tater & Weese, 2009; O'Mahony *et al.*, 2005; van Duijkeren *et al.*, 2010); a identificação do contacto com hospitais de medicina humana como um fator de risco para a aquisição de MRSA e *Clostridium difficile* pelos cães (Lefebvre, Reid-Smith, Waltner-Toews & Weese, 2009); a presença do clone humano de *E. coli* O25:ST131, extremamente virulento, num canídeo com cistite crónica (Pomba *et al.*, 2009).

Apesar de se saber que o uso de antibióticos nas várias espécies de animais contribui para a aquisição de resistência entre agentes patogénicos animais, como se verifica pela emergência de MRSP (*Staphylococcus pseudointermedius* resistente à meticilina) nos animais de companhia (Sasaki *et al.*, 2007; Wettstein, Dsecloux, Rossano & Perreten, 2008; Nienhoff *et al.*, 2011; Beck, Waisglass, Dick & Weese, 2012), o conhecimento ainda é limitado, principalmente no que diz respeito às classes de antibióticos e moléculas de maior risco e ao impacto clínico em medicina veterinária. A limitação do uso de cefalosporinas de 3ª geração e de fluoroquinolonas parece ser aceite pelos médicos veterinários, contudo, as repercussões do uso de muitos fármacos comumente usados em medicina veterinária a nível da resistência antimicrobiana ainda são pouco compreendidas (Weese *et al.*, 2015).

A infeção do trato urinário (ITU) é uma das razões mais comuns para instituição de terapêutica antimicrobiana em animais de companhia. Como tal, na última década tem-se assistido à emergência de resistência a antibióticos de uso essencial no combate a estas infeções em medicina veterinária, nomeadamente fluoroquinolonas, trimetoprim/sulfamidas e cefalosporinas (Marques *et al.*, 2015b). Simultaneamente, é possível observar um aumento da resistência da *E. coli* a vários antibióticos testados (Ball, Rubin, Chirino-Trejo & Dowling, 2008; Chang, Lo, Wei & Kuo, 2015) e um aumento da incidência de agentes uropatogénicos multirresistentes nos animais de companhia (Penna, Vargas, Martins, Martins & Lilenbaum, 2010; KuKanich & Lubbers, 2015; Rzewuska *et al.*, 2015). De facto, um estudo retrospectivo que avaliou a resistência antimicrobiana de agentes uropatogénicos ao longo de 10 anos, num hospital veterinário francês, detetou uma frequência de 26% de bactérias multirresistentes (Dahan *et al.*, 2016). Em Itália (Nebbia, Odore, Tramuta, Malabaila & Robino, 2015), encontrou-se 30% de *E. coli* uropatogénicas multirresistentes em cães, das quais 37% eram resistentes a 7 classes de antibióticos. Ainda em Itália, outro estudo retrospectivo conduzido entre 2011 e 2014 (Nebbia *et al.*, 2016) avaliou a resistência de bactérias gram-negativas

isoladas de infecções do trato urinário (ITUs) felinas, tendo-se verificado uma frequência de 63.4% de estirpes multirresistentes, sendo 30% das estirpes resistentes a mais de 5 classes de antibióticos. Nos Estados Unidos da América detetou-se 48.6% de *E. coli* multirresistentes em ITUs felinas, e apenas 16.2% de isolados sensíveis a todos os antibióticos em estudo (Liu, Thungrat & Boothe, 2015).

Nos animais de companhia foi possível identificar alguns fatores de risco que promovem infecção por agentes patogénicos multirresistentes, tais como a presença de uma doença subjacente, a imunossupressão, o aumento da duração da hospitalização, a sujeição a intervenções cirúrgicas e a antibioterapia nos últimos três meses (Gibson *et al.*, 2008; Hernandez *et al.*, 2013). Perante a investigação de fatores de risco para a aquisição de MRSA nos animais de companhia verificou-se associação com a cateterização intravenosa e urinária, a prévia administração de antibioterapia, a duração da hospitalização, a colocação de implantes cirúrgicos e a presença de infeções concomitantes (Faires & Weese, 2008; Faires, Traverse, Tater, Pearl & Weese, 2010; Magalhães *et al.*, 2010)

Para diminuir a resistência antimicrobiana é essencial prevenir a ocorrência de doença, reduzir o uso de antibióticos ao estritamente necessário e melhorar a sua utilização. Deve-se, por exemplo, preferir tratamentos locais e evitar, se possível, tratamentos sistémicos, bem como evitar o uso de antibióticos considerados de último recurso em medicina humana, salvo se resultarem na cura da doença do animal e quando não existe outra alternativa (Weese *et al.*, 2015).

## **2. Infecção do trato urinário**

A infecção do trato urinário ocorre quando há um compromisso dos mecanismos de defesa do hospedeiro que permitem a adesão, multiplicação e persistência de microrganismos no trato urinário. Assim, as ITUs são de etiologia multifatorial, sendo importante não só o número e virulência do agente patogénico, mas também o estado de saúde do hospedeiro. Estas infeções são maioritariamente de causa bacteriana, embora também possam ser causadas por micoplasmas, vírus, fungos e parasitas (Smee *et al.*, 2013a).

A maioria das ITUs bacterianas devem-se à ascensão dos agentes patogénicos pela uretra, sendo a flora rectal, genital e perineal o principal reservatório (Johnson, Kaster, Kuskowski & Ling, 2003; Olin & Bartges, 2015). Ainda assim, uma pequena percentagem de ITUs podem dever-se ao transporte de bactérias por via hematogénea e, nestes casos, os rins estão usualmente afetados (Smee *et al.*, 2013a; Weese, 2014). Em gatos, a ITU bacteriana ocorre menos frequentemente do que em cães (Frota *et al.*, 2010; Chew, DiBartola & Schenck, 2011), apresentando uma frequência na ordem dos

2-18.9% ao longo de diversos ensaios clínicos (Kruger *et al*, 1991; Buffington *et al* 1997; Lekcharoensuk, Osborne & Lulich, 2001; Gerber *et al.*, 2005; Saevik, Trangerud, Ottesen, Sorum & Eggertsdottir, 2011; Dorsch, Remer, Sauter-Louis & Hartmann K, 2014).

### **2.1. Fatores de risco em gatos**

Nos gatos verifica-se uma predisposição para o aparecimento de infeções urinárias à medida que aumenta a idade, sendo mais frequente em gatos geriátricos (Lees, 1984; Lekcharoensuk *et al.*, 2001; Chew *et al.*, 2011; Dorsch *et al*, 2014). Do mesmo modo, os gatos afetados quer por doenças sistémicas concomitantes, quer por anomalias anatómicas ou funcionais do sistema urinário apresentam uma predisposição para o desenvolvimento de ITU (Dorsch *et al.*, 2016). Em estudos retrospectivos, realizados em populações de gatos com doenças sistémicas, verificou-se que 17–22% dos gatos com doença renal crónica, 12–13% dos gatos com diabetes mellitus e 12–22% dos gatos com hipertiroidismo apresentavam culturas de urina positivas (Bailliff *et al.*, 2006; Mayer-Roenne, Goldstein & Erb, 2007; Bailliff *et al.*, 2008). Num estudo recente, com uma amostra de 194 gatos com ITU, observou-se 28.4% de gatos com doença renal crónica, 8.25% com diabetes mellitus, 5.67% com hipertiroidismo, 11.3% com neoplasia sistémica e 7.73% com tratamento imunossupressor concomitante (Dorsch *et al.*, 2016). Anteriormente pensava-se que a diminuição da capacidade de concentrar a urina era o fator responsável pelo aumento da incidência de ITUs em gatos geriátricos e com doenças concomitantes. Contudo, foram realizados estudos em que não se encontrou associação entre estes fatores predisponentes e a diminuição da densidade urinária, tendo-se verificado apenas que a presença de uroculturas positivas estava relacionada com a ocorrência de piúria e hematúria na urianálise e com a diminuição do peso corporal dos animais afetados (Bailliff *et al.*, 2008; Litster, Moss, Platell & Trott, 2009). Para além dos fatores acima mencionados, existem outros fatores de risco que podem predispor à colonização bacteriana do trato urinário, como a cateterização uretral (ou algaliação) e a realização de cirurgias a nível do trato urinário, como, por exemplo, uretostomias e cistotomias (Gregory & Vasseur, 1983 e Barsanti, Blue & Edmunds, 1985 citados em Litster, Moss, Honnery, Rees & Trott, 2007; Osborne *et al*, 1991; Lekcharoensuk *et al.*, 2001; Dorsch *et al.*, 2016). Segundo Bartges (2012), mais de 50% dos animais desenvolvem ITU após quatro dias de permanência do cateter uretral. Num estudo realizado ao longo de um período de 10 anos em felídeos (Dorsch, von Vopelius-Feldt, Wolf, Straubinger & Hartmann, 2015) parece haver maior incidência de ITUs em fêmeas, tal como é descrito em vários trabalhos anteriores (Lekcharoensuk *et al.*, 2001; Bailliff *et al.*, 2008; Saevik *et al.*, 2011). No entanto, no estudo de Westropp (2011) parece haver uma ligeira predisposição de gatos machos, o que pode dever-se

à maior frequência de obstruções uretrais e consequentemente de cateterizações nestes animais.

Relativamente à predisposição racial, não há consenso, pois alguns estudos não encontram nenhuma raça predisposta (Saevik *et al.*, 2011; Martinez-Ruzafa *et al.*, 2012), enquanto outros identificam um maior risco nas raças persa (Bailiff *et al.*, 2008; Dorsch *et al.*, 2015), abissínio (Lekcharoensuk *et al.*, 2001) e siamês (Chew *et al.*, 2011). Contudo, não existem estudos que avaliem especificamente a correlação entre a raça e a incidência de ITU em felídeos.

### 2.1.1. *Bypass* ureteral subcutâneo

Nos últimos anos, realizam-se com cada vez mais frequência cirurgias no trato urinário superior, devido à elevada prevalência de ureterolitíase obstrutiva nos pacientes felinos (Wormser, Clarke & Aronson, 2015). Em gatos com obstrução ou estenose ureteral, as técnicas cirúrgicas tradicionais (ureterotomia, ureteroneocistotomia, recessão - anastomose ureteral, nefroureterectomia) têm sido gradualmente substituídas pela colocação de um *bypass* ureteral subcutâneo, o qual envolve a colocação de um tubo de nefrostomia e um tubo de cistotomia que estão conectados subcutaneamente a um portal, permitindo que haja drenagem de urina do rim diretamente para a bexiga, sem passar pelo ureter comprometido (Defarges, Berent & Dunn, 2013). O portal subcutâneo permite recolher amostras de urina e fazer lavagens do sistema de *bypass*, através do uso de uma agulha de Huber (Berent & Weisse, 2014) (Figura 1).

**Figura 1** – Radiografia abdominal de um gato em projeção latero-lateral onde é visível o *bypass* ureteral subcutâneo após administração de contraste para detecção de possíveis zonas de obstrução. De notar a utilização da agulha de Huber (visível as 7h) para lavagem do mesmo. Fotografia gentilmente cedida pela Dra. Sofia Zamith de Moura.



Segundo Berent e Weisse (2014), estão reportadas ITUs em cerca de 15% dos animais que colocam um *bypass* ureteral subcutâneo. Uma percentagem similar foi obtida no estudo de Wormser *et al.* (2015). Contudo, em estudos mais recentes identificou-se uma percentagem superior. No estudo de Wolff *et al.* (2016), 21% dos animais sujeitos a

colocação de *bypass* tiveram ITU durante um período de 10 dias após a cirurgia e em dois casos não se conseguiu eliminar a infecção. Dois dos pacientes tiveram infecção recorrente por *E. coli* multirresistente. Num segundo estudo foi obtida uma percentagem de infecção de 30.8% na amostra estudada (Livet *et al.*, 2016). Neste último estudo, os animais com infecção por *E. coli* e *Staphylococcus spp.* foram tratados com sucesso, contudo, a infecção por *Acinetobacter baumannii*, uma bactéria multirresistente, identificada num animal, não foi resolvida. Ainda assim, durante a reavaliação, este animal, não apresentou sinais clínicos de infecção. Também se verificou que a ITU foi frequente na amostra controlo, a qual foi sujeita a cirurgias tradicionais (54.5%). No entanto, os animais com *bypass* parecem ser mais predispostos a infeções resistentes, o que pode ser explicado pelo facto de o *bypass* atuar como um implante (Livet *et al.*, 2016). As infeções na presença de implantes exógenos são sempre mais complicadas de eliminar, uma vez que a superfície destes dispositivos serve de substrato à formação de biofilmes, nos quais as bactérias conseguem escapar do sistema imunitário e da atuação dos antibióticos (Fux, Costerton, Stewart & Stoodley, 2005; Arciola, Campoccia, Speziale, Montanaro & Costerton, 2012; Livet *et al.*, 2016). Do mesmo modo, na presença de stents ureterais, verifica-se que cerca de 26–31.7% dos animais exibem ITU, a qual se resolve em 94.7% dos gatos. Tanto nos animais com *bypass* ureteral como nos animais com stents ureterais, a colocação de cateteres urinários poderá contribuir em parte para a ocorrência destas infeções (Berent, Weisse, Todd & Bagley, 2014; Wormser *et al.*, 2015; Wormser, Clarke & Aronson, 2016; Wolff *et al.* 2016). Num estudo recente, que comparou as complicações encontradas em animais com *bypass* e com stents ureterais, conclui-se que ocorriam menos complicações e menos sinais de doença do trato urinário inferior nos animais com *bypass* (Deroy *et al.*, 2017).

## **2.2. Classificação das ITUs**

Do ponto de vista clínico a ITU pode ser classificada em função da localização, da complexidade e da resposta à terapêutica (Osborne & Lulich, 2014).

No que diz respeito à localização, a ITU pode envolver uma ou mais porções do trato urinário, podendo ser classificada como infecção do trato urinário superior, caso haja envolvimento dos rins e/ou ureteres, ou como infecção do trato urinário inferior, se envolve a bexiga, uretra proximal e/ou próstata, esta última predominantemente em cães machos não castrados (Barsanti, 2012; Osborne & Lulich, 2014).

Quanto à complexidade da infecção, a ITU pode ser não complicada/simples ou complicada. Esta distinção é útil para determinação do prognóstico, risco de recorrência, duração do tratamento e necessidade de reavaliações. Uma ITU é considerada simples quando não se consegue identificar nenhuma anomalia anatómica, funcional ou

imunológica no hospedeiro. Por sua vez, uma ITU é classificada como complicada se for recorrente (três ou mais episódios por ano) ou se estiver associada a defeitos nos mecanismos de defesa do hospedeiro que predisõem o paciente a infecção persistente. Inclui-se neste caso a presença de anomalias anatômicas ou funcionais do sistema urinário e de afeções concomitantes (ex: urolitíase, obstrução urinária, neoplasia, insuficiência renal, hiperadrenocorticismos, diabetes mellitus, bexiga neurogênica) (Weese *et al.*, 2011; Barsanti, 2012; Smees *et al.*, 2013a).

Relativamente à resposta à terapêutica, a ITU pode ser classificada como recidiva, reinfeção, persistente/refratária ou superinfecção. A recidiva corresponde à recorrência dos sinais clínicos num período de 6 meses desde o término da infecção anterior, tendo como causa o mesmo agente previamente isolado. Esta está associada a um tratamento ineficaz, seja por uma antibioterapia incorreta (falta de comprometimento do tutor; substância ativa, dose ou duração incorreta), emergência de agentes patogénicos resistentes ou falha na eliminação das causas predisponentes. É de notar que na recidiva o agente bacteriano é normalmente mais resistente do que previamente ao tratamento (Frota *et al.*, 2010; Weese *et al.*, 2011; Smees, Loyd & Grauer, 2013b; Osborne & Lulich, 2014). Comparativamente à classificação anterior, a reinfeção tem a diferença de ser causada por um ou mais agentes patogénicos diferentes. Esta situação é indicativa de que as defesas do hospedeiro estão comprometidas, o que tem que ser corrigido a fim de debelar completamente a infecção. O uso desta classificação auxilia o clínico na escolha da antibioterapia, na identificação de causas para a falha terapêutica e permite ponderar a necessidade de terapias preventivas (Weese *et al.*, 2011; Smees *et al.*, 2013b; Osborne & Lulich, 2014). De acordo com Weese *et al.* (2011), tanto a reinfeção como a recidiva podem ser classificadas como ITU recorrente quando for difícil a sua distinção, uma vez que pode haver reinfeção com uma estirpe indistinguível sem genotipagem da ITU inicial.

Uma ITU é persistente/refratária quando persiste uma bacteriúria causada pelo mesmo agente bacteriano, mesmo com a realização de uma antibioterapia adequada ao agente em causa, ou seja, apesar de haver suscetibilidade *in vitro* para o antibiótico usado (Weese *et al.*, 2011; Barsanti, 2012). A superinfecção ocorre quando surge um novo agente patogénico ainda durante a antibioterapia para a ITU inicial. Geralmente está associada a intervenções cirúrgicas a nível do trato urinário, a algalias, ou a alterações anatômicas que promovam a ascensão de bactérias pelo trato urinário (Smees *et al.*, 2013b; Osborne & Lulich, 2014).

## **2.3. Etiologia e patogenia**

### **2.3.1. Fatores bacterianos de patogenicidade**

O estabelecimento de uma ITU resulta da expressão de genes de virulência para fatores bacterianos responsáveis pela colonização (ex: flagelos, fímbrias e adesinas), da capacidade de evitar as defesas inatas do hospedeiro (ex: antígenos capsulares K que interferem na opsonização e fagocitose), da capacidade de tolerar as condições ambientais (pH, osmolaridade) e do início do dano tecidual (toxinas) (Frota, 2010; Litster, Thompson, Moss & Trott, 2011; Smee *et al*, 2013a; Weese, 2014). As bactérias podem possuir vários mecanismos que lhes conferem maior virulência, nomeadamente: bacteriocinas, antibióticos naturais produzidos pela maioria das bactérias (as colicinas são as mais comumente produzidas pela *E. coli*); hemolisinas, as quais aumentam a capacidade de invasão dos tecidos lesados;  $\beta$ -lactamases, enzimas que causam resistência aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos; capacidade de fermentação do dulcitol, a qual resulta em resistência à fagocitose; aglutinação eritrocitária, que promove uma maior aderência ao epitélio urinário (Frota, 2010; Litster *et al.*, 2011; Smee *et al*, 2013a). Existem ainda outras estratégias que certas bactérias possuem, nomeadamente a grande atividade ureásica, que é comum a diversos agentes patogénicos do trato urinário, e que resulta na clivagem de ureia em amónia, a qual danifica as células epiteliais vesicais, aumenta o pH urinário e causa cristalúria (Litster *et al.*, 2011). Outro atributo que algumas bactérias detêm é a capacidade de formar um biofilme, o qual é composto por microrganismos aderidos a uma matriz produzida pelos mesmos, que facilita a colonização e protege as bactérias do sistema imunitário e da ação dos antibióticos (Anderson *et al.*, 2003; Hancock, Ferrieres & Klemm, 2007). A formação de biofilmes nos cateteres urinários de longa permanência constitui um fator importante para o desenvolvimento de infeção urinária (Barsanti, 2012). Foi demonstrada uma associação significativa entre a produção de biofilmes pela *E. coli*, isolada de ITUs caninas, e a resistência a fluoroquinolonas (Oliveira, Dias & Pomba, 2014).

A estimulação bacteriana das células do epitélio urinário tem como consequência a produção de mediadores inflamatórios, os quais dirigem as células inflamatórias ao local da infeção. A resposta do hospedeiro determina a eliminação ou não da infeção e a sua gravidade (Barsanti, 2012).

### **2.3.2. Mecanismos de defesa do hospedeiro**

A nível do trato urinário, os mecanismos de defesa do hospedeiro incluem uma micção normal, a anatomia, a barreira da mucosa, as propriedades antimicrobianas da urina e a imunocompetência sistémica (imunidade celular e humoral) (Osborne & Lulich, 2014). A produção frequente de uma quantidade normal de urina, com esvaziamento completo da bexiga, ajuda a reduzir a ascensão de bactérias pela uretra e a sua adesão ao epitélio

urinário. Toda e qualquer condição que diminua a frequência de micção e que aumente a retenção de urina, resulta no aumento do tempo de adesão das bactérias, predispondo assim à infecção (Giguère *et al*, 2013; Smee *et al*, 2013a).

Também a incompetência do esfíncter ureteral, a ausência da válvula vesiculoureteral (aquando da presença de ureteres ectópicos), a presença de estruturas anómalas na vagina e o excesso de pregas cutâneas perivulvares são exemplos de alterações que predispoem à adesão e colonização bacteriana. Já a existência de estruturas anatómicas como a zona de alta pressão uretral, o comprimento da uretra, principalmente nos machos, o peristaltismo ureteral e uretral, a válvula vesiculoureteral e as secreções prostáticas antibacterianas nos machos, resultam num fluxo de urina unidirecional e concedem proteção contra a ascensão de bactérias (Smee *et al*, 2013a; Osborne & Lulich, 2014; Weese, 2014).

A mucosa das vias urinárias, quando íntegra, serve de barreira às bactérias patogénicas através das propriedades antimicrobianas das suas células intrínsecas, dos glicosaminoglicanos hidrofílicos presentes à superfície, da produção de anticorpos e devido à flora comensal vaginal e uretral. A flora comensal consome os nutrientes essenciais à sobrevivência dos agentes uropatogénicos, ocupa os recetores epiteliais da mucosa e produz bacteriocinas (Giguère *et al*, 2013; Smee *et al*, 2013a; Osborne & Lulich, 2014; Weese, 2014). Assim, a inflamação persistente das vias urinárias, como ocorre principalmente nos felinos, ao danificar a mucosa predispoem ao aparecimento de infecção (Griffin & Gregory, 1992 citado por Smee *et al*, 2013a). Adicionalmente, o dano causado na mucosa por substâncias químicas (ex: ciclofosfamida) e fatores mecânicos (ex: algalias, cálculos, neoplasias), aumenta não só a aderência das bactérias, como também aumenta a permeabilidade da bexiga, permitindo que substâncias irritantes atinjam a submucosa (Hurst *et al*. 1994 e Lilly & Parsons, 1990 citados em Smee *et al*, 2013a).

O pH ácido, a hiperosmolalidade, a densidade elevada, a elevada concentração em ureia e a presença de ácidos orgânicos são propriedades da urina que contribuem para a diminuição da sobrevivência bacteriana (Giguère *et al*, 2013).

Finalmente, para além de tudo o que foi mencionado, a resposta inflamatória local (neutrófilos, citocinas), a imunocompetência sistémica e a ausência de outras doenças concomitantes são também fundamentais para que o hospedeiro combata eficazmente as infeções (Osborne & Lulich, 2014; Weese, 2014).

### **2.3.3. Agentes uropatogénicos e suscetibilidade bacteriana**

Nos animais de companhia, as ITUs são maioritariamente causadas por um único agente. No entanto, cerca de 5.8-21% das infeções são mistas, ou seja, existem duas

ou mais espécies responsáveis pela infecção (Ling *et al.*, 2001; Féria, 2001; Litster *et al.*, 2007; Litster *et al.*, 2009; Dorsch *et al.*, 2015; Marques *et al.*, 2015a).

Tanto no cão como no gato, a *Escherichia coli* é o agente bacteriano mais isolado, sendo responsável por cerca de metade das uroculturas positivas (Ling *et al.*, 2001; Féria, 2001; Bailiff *et al.*, 2006; Bailiff *et al.*, 2008; Litster *et al.*, 2011; Scarpa, Vitiello, Riedo, Persico & Martino, 2014; Marques *et al.*, 2015a; Marques *et al.*, 2016). Apesar de a prevalência variar consideravelmente entre os diferentes estudos, a seguir à *E. coli*, os agentes bacterianos mais frequentemente isolados em gatos com ITU são o *Enterococcus spp.*, o *Staphylococcus spp.*, o *Streptococcus spp.* e o *Proteus spp.* (Davidson *et al.*, 1992 citado em Smee *et al.*, 2013a; Bailiff *et al.*, 2008; Dokuzeylül *et al.*, 2015; Marques *et al.*, 2016). Contudo, podem existir ainda outros agentes patogénicos, embora menos frequentemente causadores de ITUs, tais como *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pasteurella spp.* e *Mycoplasma spp.* (Ling *et al.*, 2001; Wooley & Blue, 1976 citado em Smee *et al.*, 2013a; Litster *et al.*, 2007; Marques *et al.*, 2016; Nebbia *et al.*, 2016). Ainda assim, quando ocorrem infeções com agentes menos invasivos, como, por exemplo, a *Pseudomonas spp.*, devemos suspeitar de uma infeção oportunista secundária a um comprometimento das defesas do hospedeiro, uma vez que a *Pseudomonas spp.* não está normalmente associada a ITUs sintomáticas em pacientes saudáveis (Smee *et al.*, 2013a)

Num estudo realizado ao longo de um período de 10 anos em felídeos (Dorsch *et al.*, 2015) encontrou-se a seguinte prevalência: *E. coli* - 42.3%, *Streptococcus spp.* - 19.2 %, *Staphylococcus spp.* - 16% e *Enterococcus spp.* - 6.6%. Noutra publicação dos mesmos autores é descrita uma maior frequência de *E. coli* em gatos com doenças sistémicas concomitantes e uma maior proporção de *Streptococcus spp.* e *Staphylococcus spp.* em gatos com cateteres urinários de longa permanência e anomalias do trato urinário (Dorsch *et al.*, 2016). Neste último estudo observou-se também que os gatos com cateteres urinários ou anomalias do trato urinário apresentam menor sensibilidade aos antibióticos testados comparativamente aos gatos com afeções sistémicas ou isentos de doenças concomitantes.

Noutro estudo que avaliou a frequência das diferentes espécies de bactérias numa amostra populacional de gatos australianos (Litster *et al.*, 2007), verificou-se que a *E. coli* era a bactéria mais comum (37%), tal como é encontrado em praticamente todos os estudos, sendo seguida do *Enterococcus spp.* (29%) e do *Staphylococcus spp.* (23%). Neste mesmo estudo, verificou-se que o *Proteus spp.* (4,8%) foi o segundo bacilo gram-negativo mais envolvido nas ITUs felinas. O *Enterococcus faecalis* (27%) foi a bactéria gram-positiva mais isolada e o *Staphylococcus felis*, um agente patogénico do trato urinário felino que até então não era reconhecido, foi considerado o terceiro agente mais comum (19.8%). Foram ainda isolados dois casos de *Enterobacter spp.*, um caso de

*Klebsiella pneumoniae*, dois casos de *Pseudomonas aeruginosa* e dois de *Streptococcus bovis*.

Assim, se ao exame microscópico forem identificadas bactérias gram-negativas, o mais provável é tratar-se de *E. coli*, e caso se identifiquem cocos gram-positivos, o mais provável é tratar-se de *E. faecalis* ou *S. felis*. Na presença de cocos gram-positivos é essencial a realização de urocultura e de teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA), pois o *E. faecalis* pode variar muito no seu perfil de suscetibilidade (Litster *et al.*, 2007). Este agente é frequentemente resistente a cefalosporinas, à clindamicina, a fluoroquinolonas, ao trimetoprim/sulfametoxazol e à eritromicina, podendo ser necessário aumentar a dose ou a duração do tratamento ou mesmo instituir uma associação de substâncias ativas (Winn *et al.*, 2006 citado em Dorsch *et al.*, 2015). Por outro lado, como a maioria dos isolados de *S. felis* é sensível aos antibióticos testados, o seu tratamento é relativamente simples (Litster *et al.*, 2007). Dorsch *et al.* (2015) encontraram alguns *Staphylococcus spp.* resistentes a várias classes de antibióticos, nomeadamente fluoroquinolonas, trimetoprim/sulfamidas e  $\beta$ -lactâmicos, tendo-se inclusivamente colocado a hipótese de se tratar de MRSP.

De acordo com um estudo multicêntrico, realizado a nível europeu (Marques *et al.*, 2016), sobre a resistência de bactérias isoladas de ITUs nos animais de companhia, os níveis de resistência antimicrobiana foram superiores nos países do sul da Europa (Portugal, Espanha, Itália, Grécia), comparativamente ao verificado nos países nórdicos (Dinamarca e Suécia). Isto acontece, provavelmente, porque nestes últimos se observa uma vigilância e regulamentação restrita da prescrição de antibióticos e da resistência nos animais de companhia. Em Portugal, observou-se multirresistência em 24% de infeções por *E. coli* e em 42.86% de infeções por *Proteus spp.* De entre os *Staphylococcus spp.*, o *S. pseudintermedius* foi a espécie mais isolada na maioria dos países europeus, sendo os *Staphylococcus coagulase negativa* os segundos mais prevalentes. No total de sete estirpes de *Staphylococcus spp.* isoladas em Portugal, duas apresentaram resistência à gentamicina e uma ao trimetoprim/sulfametoxazol. Apenas seis estirpes de *Staphylococcus spp.* foram testadas em relação às fluoroquinolonas, observando-se 50% de resistência (Marques *et al.*, 2016).

Na Tabela 2 comparam-se as percentagens de resistência da *E. coli* a vários antibióticos, as quais foram obtidas em diferentes estudos usando agentes etiológicos de infeções do trato urinário em cães e gatos. De igual forma, na Tabela 3 comparam-se os perfis de suscetibilidade de outras bactérias gram-negativas isoladas de ITUs de animais de companhia. Os perfis de suscetibilidade das bactérias gram-positivas, segundo diferentes estudos, estão apresentados na Tabela 4.

**Tabela 2** - Percentagem de resistência da *E. coli* a vários antibióticos usados no tratamento de ITUs em cães e gatos – comparação entre diferentes estudos

AB	Litster <i>et al.</i> , 2007 Austrália	Moyaert <i>et al.</i> , 2013 Europa	Osugui <i>et al.</i> , 2014 Brasil	Kroemer <i>et al.</i> , 2014 Europa	Thungrata <i>et al.</i> , 2015 EUA	Marques <i>et al.</i> , 2015a Portugal	Nebbia <i>et al.</i> , 2016 Itália	Marques <i>et al.</i> , 2016 Portugal	Franco, 2017 Portugal
AMP	31.9%	18.7%	37%	47,23%	28.3%	-	55%	-	46,7%
AMC	6.4%	7.5%	-	25,08%	16.9%	51.9%	24%	48,15%	16,8%
C1G	10.6%	-	13%	-	-	-	-	-	-
C3G	0%	-	0 - 4%	-	7.7 - 11.5%	30.4%	28 - 38%	31,25%	7,9 -11,2%
FLU	4.3%	-	16%	9,12 -12,05%	8.0 - 9.8%	48.1%	37%	29,03%	-
TSX	10.6%	4.7%	40%	19,26%	7.4%	22.2%	31%	32,26%	-
TET	19.1%	-	36%	27,04%	100%	-	94%	-	-
GEN	4.3%	-	40%*	-	7.0%	-	32%	10,00%	-
NIT	-	-	13%	-	-	-	10%	-	-

AB – Antibiótico; AMP – Ampicilina; AMC – Amoxicilina/ácido clavulânico; C1G – Cefalosporinas de 1ª geração; C3G – Cefalosporinas de 3ª geração; FLU – Fluoroquinolonas; TSX – Trimetoprim/sulfametoxazol; TET – Tetraciclina; GEN – Gentamicina; NIT– Nitrofurantoína. \* Resistência total a aminoglicosídeos.

**Tabela 3** - Percentagem de resistência de outras bactérias gram-negativas a vários antibióticos usados no tratamento de ITUs em cães e gatos – comparação entre diferentes estudos

AB	Litster <i>et al.</i> , 2007 Austrália			Kroemer <i>et al.</i> , 2014 Europa	Marques <i>et al.</i> , 2016 Portugal	Nebbia <i>et al.</i> , 2016 Itália		
	<i>Proteus spp.</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Pseudomonas spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Pseudomonas spp.</i>
AMP	0%	100%	100%	37,48%	-	60%	R	R
AMC	0%	0%	100%	11,94%	50,00%	20%	38%	R
C1G	0%	0%	100%	-	-	-	-	-
C3G	0%	0%	0%	-	33,33%	0-20%	50%	20% / R
FLU	0%	0%	0%	2.99 -17,91%	40,00%	60%	63%	20%
TSX	0%	0%	100%	46,55%	46,67%	63%	100%	R
TET	83.4	0%	100%	100%	-	R	100%	R
GEN	0%	0%	0%	-	33,33%	20%	38%	20%
NIT	-	-	-	-	-	R	38%	100%

AB – Antibiótico; AMP – Ampicilina; AMC – Amoxicilina/ácido clavulânico; C1G – Cefalosporinas de 1ª geração; C3G – Cefalosporinas de 3ª geração; FLU – Fluoroquinolonas; TSX – Trimetoprim/sulfametoxazol; TET – Tetraciclina; GEN – Gentamicina; NIT– Nitrofurantoína; R = Resistência intrínseca ao antibiótico.

**Tabela 4** - Percentagem de resistência de bactérias gram-positivas a vários antibióticos usados no tratamento de ITUs em cães e gatos – comparação entre diferentes estudos

AB	Litster <i>et al.</i> , 2007 Austrália			Moyaert <i>et al.</i> , 2013 Europa		Marques <i>et al.</i> , 2015a Portugal
	<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Streptococcus</i> spp.	<i>Staphylococcus</i> coagulase negativa	<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Enterococcus</i> spp.
AMP	-	-	-	0%	0%	40%
AMC	0%	0%	0%	0%	0%	-
PEN	0%	12-100%	0%	-	-	-
C1G	72.3%	0%	0%	-	-	-
FLU	5.6%	0%	0%	-	-	60%
TSX	5.6%	0%	50%	-	-	50%
TET	33.4%	4-50%	50%	0%	-	-
GEN	22.3%	0%	0%	-	-	20%

AB – Antibiótico; AMP – Ampicilina; AMC – Amoxicilina/ácido clavulânico; PEN – Penicilina; C1G – Cefalosporinas de 1ª geração; C3G – Cefalosporinas de 3ª geração; FLU – Fluoroquinolonas; TSX – Trimetoprim/sulfametoxazol; TET – Tetraciclínas; GEN – Gentamicina.

#### 2.3.4. Bacteriúria assintomática

A identificação de bactérias na urina na ausência de sinais clínicos denomina-se bacteriúria assintomática (Weese *et al.*, 2011). Atualmente, não existe evidência de que a bacteriúria assintomática possa constituir um risco para o desenvolvimento posterior de ITU nos animais de companhia (Weese, 2016). Além disso, não existe consenso em relação à prevalência desta condição no gato, pois em diferentes estudos - Eggertsdottir *et al.* 2007; Litster *et al.*, 2009; Puchot, Cook & Pohlit, 2017 – observaram-se frequências muito díspares - 0.9%, 29.8% e 6.2%, respetivamente. Tais discrepâncias devem-se provavelmente a diferenças nas populações estudadas.

A bacteriúria assintomática tanto pode ser um achado acidental, como pode ser adquirida em animais hospitalizados, em pacientes algaliados durante bastante tempo ou pode estar associada a uma doença supressora da resposta inflamatória normal (Smee *et al.*, 2013b). Hugonnard *et al.* (2013) avaliaram a ocorrência de bacteriúria em 18 gatos algaliados, com doença do trato urinário inferior, e observaram que um terço dos gatos desenvolveu bacteriúria significativa. Em cães com bacteriúria assintomática identificaram-se fatores predisponentes como a obesidade (Wynn, Witzel, Bartges, Moyers & Kirk 2016), a doença renal e a presença de alterações na urina quer por doenças endócrinas (hiperadrenocorticismo, diabetes mellitus) quer por fármacos (glucocorticoides e ciclosporina) (Forrester, Troy, Dalton, Huffman & Holtzman, 1999; Torres *et al.* 2005; Teh & Johnstone, 2017). Num estudo recente em gatos (Puchot *et al.*, 2017) observou-se uma discreta associação entre a bacteriúria subclínica e a densidade urinária baixa, e entre a bacteriúria subclínica e a doença renal crónica. Parece haver influência do sexo feminino na ocorrência de bacteriúria assintomática em

gatos, provavelmente devido à proximidade anatômica entre a uretra e o ânus (Litster *et al.*, 2009; Puchot *et al.*, 2017). Outros fatores, como a idade e o peso corporal, não foram devidamente correlacionados como fatores de risco em felídeos (White, Cave, Grinberg, Thomas & Heuer, 2016; Puchot *et al.*, 2017).

Também na bacteriúria assintomática, a *E. coli* é o principal agente isolado, seguido pelo *Enterococcus spp.* e *Staphylococcus spp.* (White *et al.*, 2016; Puchot *et al.*, 2017; Teh & Johnstone, 2017). Os agentes associados à bacteriúria assintomática expressam normalmente menos fatores virulentos do que os responsáveis por sintomatologia (Fünfstück *et al.*, 1986 citado em Smee *et al.*, 2013b), de tal modo que, em alguns casos, estas bactérias podem conferir proteção contra a colonização por agentes mais patogênicos (Thompson *et al.*, 2011). Por conseguinte, o tratamento da bacteriúria assintomática pode contribuir para o desenvolvimento de ITU com bactérias mais virulentas (Smee *et al.*, 2013b). A fim de evitar que isto ocorra, e simultaneamente prevenir a ocorrência de resistência aos antibióticos, vários autores defendem que a antibioterapia só deve ser prescrita quando há sinais citológicos de inflamação e uma bacteriúria superior a  $10^3$  UFC/ml, numa urina colhida por cistocentese de um animal sem cateter urinário (Weese *et al.*, 2011; Gibson *et al.*, 2008). Existe, contudo, controvérsia em relação a este assunto. Ainda que não se prescreva um tratamento, é importante continuar a monitorizar a bacteriúria com urianálises de rotina, devido aos possíveis riscos de ascensão de infeção, cálculos ou outras complicações, principalmente se perante animais com fatores de risco (Wynn *et al.*, 2016).

Nos felinos verificou-se que a presença de uroculturas positivas em animais assintomáticos está associada geralmente a piúria e bacteriúria na urianálise, porém estes achados nem sempre são consistentes. Ainda assim, a ausência simultânea de piúria, hematúria e bacteriúria na urianálise sugere fortemente que não deverá haver bacteriúria assintomática (White *et al.*, 2016; Puchot *et al.*, 2017).

#### **2.4. Diagnóstico**

O diagnóstico de infeção do trato urinário é geralmente baseado na história pregressa, no exame físico, nos sinais clínicos, na urianálise e, idealmente, na cultura microbiológica e teste de sensibilidade aos antibióticos. Principalmente nos gatos, em que é raro a ITU ser primária, deve-se sempre pesquisar doenças subjacentes, sobretudo se estivermos perante uma ITU recorrente. Nestes casos, é sempre imprescindível fazer urocultura e antibiograma para além da obtenção de um histórico detalhado da antibioterapia prévia (dose, duração, comprometimento do tutor); um exame físico completo, incluindo a observação do prepúcio (pesquisa de corrimento, corpos estranhos ou massas) e da vulva (procura de pioderma perivulvar); análises

hematológicas e bioquímicas e, ainda, exames de imagem abdominal (radiografias e/ou ecografia) de forma a pesquisar neoplasias, cálculos, cistite polipoide, uretères ectópicos, entre outros. Se apropriado, pode ser necessário fazer testes endócrinos [ex: doseamento de T4 (tiroxina) total e de TSH (hormona tireoestimulante)] ou recorrer a meios de diagnóstico mais avançados, para procurar, por exemplo, defeitos anatómicos, como raio-x de contraste (ex: urografia excretora, uretrocistografia retrógrada), cistouretroscopia, TC ou ressonância magnética (Frota *et al.*, 2010; Roura, 2014; Weese *et al.*, 2011; Jessen *et al.*, 2015b).

A endoscopia do trato urinário inferior pode ser bastante útil na avaliação da uretra e na identificação de lesões da mucosa vesical e intra-luminais, que podem predispor a ITU. No entanto, a necessidade de proceder a anestesia, o facto de ser um método invasivo (potencialmente causador de contaminação ou traumatismo) e a dificuldade do procedimento em gatos machos, surgem como desvantagens (Bartges, 2004; Bartges, 2007). Caso se realize uma cistouretroscopia, deve ser sempre feita cultura a partir de uma amostra de mucosa vesical, obtida por biópsia, e a partir dos cálculos (se presentes) (Gatoria, Saini, Rai & Dwivedi, 2006).

#### **2.4.1. Sinais clínicos**

Os sinais clínicos mais frequentes nos gatos são periúria (micção em locais inapropriados), polaquiúria, disúria, estrangúria e hematúria (macroscópica ou microscópica) (Frota, 2010; Smee *et al.*, 2013b). Apesar de numa ITU simples geralmente não ocorrerem alterações ao exame físico, pode haver dor abdominal caudal à palpação, a bexiga pode apresentar-se pequena e espessada, em consequência de inflamação persistente e polaquiúria, ou aumentada, em pacientes com obstrução uretral. Macroscopicamente, a urina pode apresentar-se turva, de coloração avermelhada e/ou com odor desagradável (Frota *et al.*, 2010; Barsanti, 2012). Por vezes predominam outros sinais clínicos associados à doença sistémica subjacente ou relacionados com condições primárias como incompetência do esfíncter uretral ou bexiga neurogénica (Roura, 2014).

A pielonefrite (infecção da pélvis renal) aguda está geralmente associada a letargia, anorexia, febre e leucograma inflamatório, podendo também ocorrer renomegália, dor à palpação abdominal caudal, azotémia e sinais gastrointestinais (Barsanti, 2012; Osborne & Lulich, 2014). Estes animais podem apresentar poliúria e polidipsia ou anúria, se estiverem num estado mais avançado da doença. Pelo contrário, quando a pielonefrite é crónica os animais podem não ter sinais sistémicos ou podem apresentar exclusivamente poliúria e polidipsia, pois o dano renal e a azotémia progredem lentamente, podendo nem haver azotémia no momento do diagnóstico (Frota *et al.*,

2010; Smee *et al*, 2013b; Osborne & Lulich, 2014). Ocasionalmente, a pielonefrite pode estar unicamente associada a hematúria (Olin & Bartges, 2015).

Por outro lado, a ITU pode ser clinicamente inaparente, principalmente quando associada a doenças concomitantes, em gatos idosos (Litster *et al*, 2011; White, Stevenson, Malik, Snow & Norris, 2012; Dorsch *et al.*, 2016). De facto, num estudo retrospectivo verificou-se que dos 155 gatos com ITU, 35.5% não apresentaram sinais de doença do trato urinário inferior (Martinez-ruzafa *et al.*, 2012).

#### **2.4.2. Recolha de urina**

A recolha de urina pode ser realizada através de cistocentese, cateterismo uretral e jato livre (durante a micção natural ou por compressão manual da bexiga) (Sirois, 2007).

A cistocentese é o método de eleição para recolher amostras de urina, especialmente quando se pretende fazer cultura microbiológica da mesma. O processo pode ser dificultado se a bexiga se encontrar com tamanho reduzido. Além disso, podem ocorrer falsos positivos se a agulha perfurar uma ansa intestinal durante o procedimento ou se a amostra for contaminada posteriormente à colheita. Por conseguinte, de forma a excluir contaminação, o ideal é fazer sempre uma cultura quantitativa, mesmo quando a colheita é feita por cistocentese (Sirois, 2007; Smee *et al*, 2013b; Osborne & Lulich, 2014).

Se a cistocentese não puder ser feita ou for contraindicada (contagem de plaquetas  $<50 \times 10^3$ , suspeita de carcinoma das células de transição da bexiga, piodermatite no abdómen) podem ser considerados métodos alternativos (Smee *et al*, 2013b; Jessen *et al.*, 2015b). De acordo com Weese *et al.* (2011), a colheita por jato livre não é adequada para se fazer cultura. De facto, para além da contaminação prevista quando se usa este método de recolha, pensa-se que em cães machos saudáveis parte da bacteriúria encontrada em amostras de urina colhidas por jato livre terá origem prostática (Oscarson, Lund, Ottesen, Sorum & Eggertsdottir, 2017). Porém, no ensaio clínico de Sørensen *et al.* (2016), verificou-se que este método pode ser utilizado em cães, caso se valorize a bacteriúria somente quando esta for igual ou superior a 100,000 UFC/ml. Ainda assim, é preferível obter amostras por cateterização uretral do que por jato livre, apesar de ser tecnicamente mais difícil, especialmente em fêmeas (Sirois, 2007; Smee *et al*, 2013b).

Em suma, a urianálise e a urocultura devem ser sempre interpretadas com base no método de recolha de urina (Tabela 5), devendo-se fazer sempre uma cultura quantitativa, principalmente quando se usam métodos alternativos à cistocentese, de modo a diferenciar infeção de contaminação (Smee *et al*, 2013b; Jessen *et al.*, 2015b).

**Tabela 5** - Valores indicativos de ITU numa cultura de urina quantitativa consoante o método de recolha. Adaptado de Smee *et al.*, 2013b; Jessen *et al.*, 2015b; Sørensen *et al.*, 2016.

Método de colheita	Cão (UFC/ml)	Gato (UFC/ml)
Cistocentese <sup>(1)</sup>	≥ 1000	≥ 1000
Cateterização machos	≥ 10,000	≥ 1000
Cateterização fêmeas	≥ 100,000	≥ 10,000
Jato livre	≥ 100,000	≥ 10,000

UFC = Unidades formadora de colónias

<sup>(1)</sup> Valores inferiores numa urina colhida por cistocentese podem representar infeção.

### 2.4.3. Urinálise

A urinálise é um exame de diagnóstico simples, que deve ser feito por rotina na avaliação do sistema urinário e deve incluir a determinação de vários parâmetros por química seca, vulgarmente designadas por tiras ou fitas de urina, a determinação da densidade urinária (usando um refratómetro) e o exame microscópico do sedimento urinário (Weese *et al.*, 2011). Este exame pode ser útil na diferenciação entre ITU e outras doenças do trato urinário inferior, na identificação de doenças predisponentes (como por exemplo através da presença de glicosúria e cristalúria) e na decisão de qual o antibiótico empírico a usar, se necessário, enquanto se espera pela urocultura. A urinálise auxilia na escolha do antibiótico através da morfologia das bactérias presentes (bacilos ou cocos), da coloração de Gram (gram-negativos ou gram-positivos) e da medição do pH urinário (geralmente *E. coli*, *Enterococcus spp.* e *Streptococcus spp.* acidificam a urina, enquanto *Staphylococcus spp.* e *Proteus spp.* alcalinizam-na) (Guardabassi, Jensen & Kruse, 2008; Giguère *et al.*, 2013; Smee *et al.*, 2013b; Roura, 2014).

Na ITU, a densidade urinária pode ser variável, podendo estar normal ou diminuída, nomeadamente caso haja envolvimento do trato urinário superior ou caso existam doenças concomitantes (ex: diabetes mellitus, hiperadrenocorticism). Frequentemente é possível observar resultados indicativos de hematúria e proteinúria nas tiras de urina de um animal com ITU. Contudo, uma vez que a maioria destas tiras de urina é de uso em medicina humana, os resultados referentes à densidade e à contagem de leucócitos e nitritos podem não ser fiáveis nos animais de companhia (Dossin, Germain & Braun, 2003; Bartges, 2004; Scarpa *et al.*, 2014; Jessen *et al.*, 2015b). Portanto, deve proceder-se sempre ao exame do sedimento urinário (não corado e corado por Gram ou DiffQuik), com o intuito de identificar piúria e bacteriúria (Jessen *et al.*, 2015b). Porém, é de notar que a presença de amostras de urina límpidas e sem leucocitúria ou bacteriúria em animais infetados não é um achado raro (Scarpa *et al.*, 2014). O facto de a urina estar

diluída pode dificultar a identificação de leucócitos e bactérias. Além disso, os animais imunodeprimidos (por exemplo por excesso de glucocorticoides exógenos ou endógenos) podem não apresentar um sedimento ativo por bloqueio da inflamação local (Smee *et al*, 2013b; Roura, 2014). É importante realçar que a evidência de inflamação (hematúria, piúria, proteinúria) não é sinónimo de ITU, pois existem muitas doenças não infecciosas que causam o aparecimento de eritrócitos, leucócitos e proteína na urina, incluindo neoplasias do trato urinário, cálculos, cistite idiopática felina, entre outros (Smee *et al*, 2013a; Osborne & Lulich, 2014). A possibilidade de contaminação e de bacteriúria assintomática, bem como a presença de artefactos que se podem confundir com bactérias (pseudobacteriúria), devem ser tidos em consideração. Por conseguinte, o diagnóstico de ITU apenas com base na presença de bactérias e de células inflamatórias na urianálise pode resultar num sobrediagnóstico (Osborne & Lulich, 2014; Scarpa *et al.*, 2014; Jessen *et al.*, 2015b).

#### **2.4.4. Urocultura**

Apesar de os sinais clínicos e da urianálise poderem aumentar a suspeita de ITU, para o diagnóstico definitivo de infeção é sempre necessário realizar uma urocultura. Esta tem a vantagem de disponibilizar informação adicional como a identificação da bactéria ou bactérias envolvidas, o número de microrganismos por volume de urina, para além de que permite diferenciar uma recidiva de uma reinfeção e fazer testes de sensibilidade aos antibióticos (Smee *et al.*, 2013b).

Sempre que possível, a urocultura deve ser feita previamente ao início do tratamento etiológico. Em animais que já estão sob antibioterapia pode-se descontinuar o tratamento durante 3-5 dias e só depois colher urina para cultura (Osborne & Lulich, 2014).

Em centros veterinários onde não se pode proceder imediatamente ao processamento da cultura é importante cumprir os procedimentos adequados de armazenamento e transporte das amostras (Smee *et al.*, 2013b). O recomendado é que as amostras de urina sejam cultivadas dentro de 15 a 30 minutos após a colheita, uma vez que à temperatura ambiente as bactérias multiplicam-se muito rapidamente. Porém, se tal não for possível, é aceitável que sejam refrigeradas logo após a colheita, num recipiente estéril fechado, sem aditivos nem conservantes, idealmente num máximo de 6 horas e nunca após 24 horas (Weese *et al.*, 2011; Padilla, Osborne & Ward, 1981 citado em Smee *et al.*, 2013b; Osborne & Lulich, 2014). Estão comercialmente disponíveis tubos de colheita de urina, que permitem manter as contagens bacterianas estáveis durante um período máximo de 48-72 horas, e kits para cultura da mesma e realização de antibiogramas. Os dispositivos para cultura de urina devem ser usados somente com o

intuito de despistar ITUs nas clínicas, já que não são adequados para identificação do agente uropatogénico (Smee *et al.*, 2013b; Osborne & Lulich, 2014; Ybarra, Sykes, Wang, Byrne & Westropp, 2014).

Alternativamente, caso a identificação dos agentes patogénicos se faça num laboratório específico, pode-se começar por inocular a amostra em placas com meio apropriado, sendo habitualmente usadas placas de agar-sangue (permitem o crescimento da maior parte das bactérias aeróbias) e de agar-MacConkey (destinadas ao crescimento de bactérias gram-negativas, indicando se há fermentação de lactose) (Frota *et al.*, 2010). Se não houver crescimento após incubação a 37<sup>o</sup> durante 24 horas ou se crescer apenas um pequeno número de bactérias (contaminantes) provavelmente não será necessário proceder à instituição de antibioterapia. Caso haja crescimento bacteriano significativo deve proceder-se ao envio das placas para o laboratório. O uso desta metodologia não é, todavia, adequado a uma cultura quantitativa (Osborne & Lulich, 2014; Jessen *et al.*, 2015b).

#### **2.4.5. Teste de Sensibilidade aos Antibióticos**

Idealmente, a administração de antibióticos deve ser baseada nos resultados da cultura bacteriana e teste de sensibilidade aos antibióticos, pois o uso inapropriado ou desnecessário dos mesmos contribui não só para o desenvolvimento de resistências, como também atrasa o diagnóstico de afeções não infecciosas do trato urinário (Smee *et al.*, 2013b).

É importante ter em consideração que a eficácia do antibiótico *in vivo* pode não ser igual à eficácia *in vitro*. Além disso, muitas vezes fazem-se suposições respeitantes à suscetibilidade de antibióticos semelhantes, mesmo quando a via ou frequência de administração são diferentes (Weese *et al.*, 2011; Smee *et al.*, 2013b).

Perante casos de elevado grau de resistência bacteriana, em que a escolha do antibiótico a prescrever seja complicada, quando se obtêm resultados intermédios poderá ser possível obter cura clínica usando doses mais elevadas. Ainda assim, em algumas ocasiões pode mesmo vir a ser necessário pedir um perfil de sensibilidade adicional, no qual são testados outros antibióticos (Smee *et al.*, 2013b).

Os antibiogramas devem ser realizados de acordo com diretrizes estabelecidas por órgãos internacionais reconhecidos, como, por exemplo, o Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais (CLSI) ou o Comité Europeu para o Teste à Sensibilidade Antimicrobiana (EUCAST) (Pomba, 2014).

#### **2.4.5.1. Teste de difusão em disco de Kirby-Bauer**

O TSA pode ser realizado utilizando o teste de difusão em disco de Kirby-Bauer. Esta técnica utiliza placas de agar inoculadas com o agente causador da ITU, previamente isolado, e nas quais são colocados discos de papel impregnados com os antibióticos que se pretende testar. Os resultados deste teste são meramente qualitativos, sendo a bactéria classificada em sensível, intermédia ou resistente em relação aos antibióticos testados (Bartges, 2004; Bartges 2007; Giguère *et al.*, 2013; Smee *et al.*, 2013b).

#### **2.4.5.2. Concentração inibitória mínima**

A técnica anteriormente descrita tem vindo a ser substituída pela determinação da concentração inibitória mínima (CIM), uma técnica mais sensível e específica, mas mais dispendiosa. A CIM é a menor concentração que um antibiótico requer para inibir o crescimento bacteriano, sendo determinada através do método de microdiluição (Bartges, 2007; Giguère *et al.*, 2013). Apesar de os resultados serem também apresentados como sensível, intermédio ou resistente, incluem igualmente a CIM e os pontos de corte (*breakpoints*) usados. O ponto de corte é a concentração de antibiótico escolhida, a partir da qual se define a sensibilidade da bactéria, comparativamente à CIM. Ou seja, se a CIM é menor ou igual ao ponto de corte, a bactéria é considerada sensível, pelo contrário se a CIM for superior a este valor, a bactéria é considerada intermédia ou resistente ao antibiótico (Bartges, 2007; Giguère *et al.*, 2013; Smee *et al.*, 2013b).

Geralmente, um resultado sensível permite afirmar que há uma grande probabilidade de o tratamento ter sucesso, um intermédio indica que é possível haver sucesso terapêutico com alteração da dose normal, enquanto um resistente significa que é pouco provável haver cura clínica usando o antibiótico testado (Westropp, 2011; Smee *et al.*, 2013b). No caso de uma ITU é importante ter em conta a concentração dos antibióticos na urina, que é bastante superior à concentração atingida no plasma (Jessen *et al.*, 2015b). Se a concentração média do antibiótico na urina se mantiver igual ou superior a 4 x CIM, o antibiótico terá uma eficácia de pelo menos 90% (Westropp, 2011; Smee *et al.*, 2013b). Assim, um antibiótico deverá ser eficaz se o microrganismo isolado lhe for sensível e se o fármaco for excretado na forma ativa pelo rim, desde que a função renal esteja preservada. Adicionalmente, um antibiótico para o qual a bactéria isolada é classificada como resistente poderá eventualmente ser eficaz *in vivo*, pois atinge uma maior concentração na urina (Barsanti, 2012). No entanto, se o problema for em tecidos mais profundos, como no parênquima renal, no parênquima prostático ou num espessamento

da parede vesical, a CIM baseada na concentração dos antibióticos na urina não é apropriada (Westropp, 2011; Smee *et al.*, 2013b).

## 2.5. Tratamento

Apesar da ITU ser uma das principais causas de prescrição de antibióticos em animais de companhia, ainda existe muita incerteza acerca do melhor tratamento para as diferentes formas da doença (Jessen *et al.*, 2015a). As recomendações de tratamento dependem de vários fatores como a classificação da ITU em relação à localização, complexidade, resposta à terapêutica e a presença de doenças subjacentes ou concomitantes. Adicionalmente, é necessário ter em conta o paciente, a prevalência de agentes patogénicos em cada clínica veterinária e os seus perfis de suscetibilidade. Com regularidade, devem procurar-se alterações no perfil de suscetibilidade, pois caso haja aumento de resistência ao antibiótico de primeira linha é adequado proceder à escolha de outro eficaz (Weese *et al.*, 2011; Smee *et al.*, 2013b). Os testes de sensibilidade indicam uma direção a seguir, porém, existem vários aspetos importantes a ter em consideração na escolha de um antibiótico, entre os quais a via e frequência de administração, a concentração na urina ou noutros tecidos-alvo e os possíveis efeitos secundários (Weese *et al.*, 2011; Giguère *et al.*, 2013; Smee *et al.*, 2013b). Em medicina veterinária, e especialmente em medicina felina, a palatabilidade da forma farmacêutica, a dificuldade na administração, a não adesão à terapêutica, o custo e a disponibilidade dos fármacos são fatores fundamentais a ter em conta aquando da prescrição de antibióticos (Litster *et al.*, 2011; White *et al.*, 2012).

Em algumas situações, enquanto se aguarda o resultado da cultura de urina e do TSA e de forma a diminuir o desconforto do paciente, a antibioterapia empírica pode ser considerada. Esta deve ter em consideração não só os fatores acima mencionados, mas também as características das bactérias observadas no sedimento urinário (Weese *et al.*, 2011; Jessen *et al.*, 2015b; Smee *et al.*, 2013b).

De modo geral, como antibioterapia empírica devem ser escolhidos antibióticos de 1ª linha e só se deve recorrer aos fármacos de 2ª linha perante a evidência de resistência nos resultados da cultura e antibiograma. Todavia, quando as defesas do hospedeiro estão comprometidas, quando se quer prevenir que a infeção se torne sistémica, quando é necessário um tratamento rápido para regressar à função normal ou quando é necessário atingir um tecido específico (ex: próstata e rins) pode-se considerar o uso de um antibiótico de 2ª linha (Smee *et al.*, 2013b).

A posologia recomendada para os diferentes antibióticos a utilizar em ITUs nos pequenos animais encontra-se apresentada no anexo 2.

### 2.5.1. ITU simples

Na ITU simples, Weese *et al.* (2011) recomenda como terapêutica empírica a amoxicilina ou o trimetoprim/sulfametoxazol. Contudo, o uso da associação trimetoprim/sulfametoxazol tem desvantagens, principalmente nos gatos, pois quando o revestimento dos comprimidos é quebrado, a forma farmacêutica apresenta características organolépticas desagradáveis, causando salivação excessiva nesta espécie. Para além disso, deve ter-se em conta os seus potenciais efeitos secundários, tais como queratoconjuntivite seca (QCS), doenças imunomediadas e idiosincrasia (Smee *et al.*, 2013b; Dorsch *et al.*, 2015).

A associação amoxicilina/ácido clavulânico é outra opção recomendada por vários autores como tratamento de 1ª linha (Holloway *et al.*, 2013). No entanto, há estudos que afirmam que não deve ser prescrita como tratamento inicial, visto ainda não haver evidência de vantagem em relação à administração de amoxicilina isolada (Weese *et al.*, 2011). Litster *et al.* (2011) sugeriram o uso de amoxicilina isolada perante bactérias gram-positivas e a adição de ácido clavulânico para infeções por bactérias gram-negativas. Por sua vez, Giguère *et al.* (2013) propuseram o uso de amoxicilina/ácido clavulânico em regiões com elevada prevalência de bactérias produtoras de  $\beta$ -lactamases. Ainda assim, perante o aumento da frequência de bactérias produtoras de  $\beta$ -lactamases de largo espectro, o uso de amoxicilina/ácido clavulânico é foco de criticismo, pois pode contribuir para a emergência de resistência a estas bactérias (Dorsch *et al.*, 2016).

De acordo com Holloway *et al.* (2013), a doxiciclina pode ser considerada como alternativa em gatos que vomitam após a administração de amoxicilina/ácido clavulânico ou em gatos não cooperantes, uma vez que pode ser administrada de 24 em 24 horas. Todavia, a doxiciclina é excretada principalmente pelas fezes e não pela urina (Weese *et al.*, 2011). De qualquer modo, em caso de administração deste fármaco é importante assegurar um bom abeberamento devido ao risco de provocar estenose esofágica. Outros autores recomendam como molécula de 1ª linha a cefalexina, uma cefalosporina de 1ª geração (Smee *et al.*, 2013b; Roura, 2014). Porém, a resistência intrínseca do *Enterococcus spp.* a cefalosporinas desencoraja o seu uso empírico (Weese *et al.*, 2011). Por outro lado, a cefovecina, uma cefalosporina de 3ª geração, administrada por via subcutânea e cuja duração de ação é de aproximadamente 14 dias, apenas deve ser considerada quando há dificuldade na administração oral de medicação ou problemas por falta de adesão à terapêutica pelo tutor do animal (Weese *et al.*, 2011; Holloway *et al.*, 2013).

Nos casos em que o resultado da cultura e do TSA indicam a presença de um agente patogénico resistente *in vitro* à terapêutica empírica, mas no qual houve aparente

resposta clínica, é apropriado manter a antibioterapia inicial, desde que seja efetuada uma nova cultura após término do tratamento, por forma a garantir a eliminação da infeção. Pelo contrário, quando os resultados indicam que o agente isolado é resistente à antibioterapia empírica e não houve melhoria clínica, esta terapêutica deve ser descontinuada e deverá ser escolhido outro antibiótico ao qual haja suscetibilidade (Weese *et al.*, 2011). Apesar de se dever evitar o uso de fluoroquinolonas como tratamento inicial, se houver resistência aos antibióticos de 1ª linha pode-se considerar uma fluoroquinolona como tratamento de 2ª linha. No gato, não é aconselhada a administração de enrofloxacina, uma vez que nesta espécie estão reportados casos de retinotoxicidade, principalmente quando usada por via endovenosa (Holloway *et al.*, 2013; Roura, 2014).

Face à falta de informação relativamente à duração adequada da antibioterapia, esta, é geralmente recomendada durante 7 a 14 dias na ITU simples (Jessen *et al.*, 2015a; Weese *et al.*, 2011). Porém, Weese *et al.* (2011) são da opinião de que um tratamento mais curto (inferior a 7 dias) deverá ser eficaz, tal como alguns ensaios clínicos encorajam (Westropp *et al.*, 2012; Clare *et al.*, 2014) e como se verifica em medicina humana (Pikard *et al.*, 2017). Atualmente, os dinamarqueses, seguindo os suecos, recomendam uma semana de tratamento (Swedish Veterinary Association, 2009; Jessen *et al.*, 2015a). Estes tratamentos de curta duração têm como objetivo diminuir a carga bacteriana, de modo a que os sinais clínicos sejam controlados e o sistema imunitário consiga eliminar os restantes microrganismos (Olin & Bartges, 2015). A diminuição da duração da antibioterapia poderá trazer benefícios como reduzir a pressão de seleção de estirpes resistentes, diminuir os efeitos adversos, reduzir os custos e aumentar o comprometimento do tutor (Singh, Rogers, Atwood, Wagener & Yu, 2000; Chastre *et al.*, 2003; Jessen *et al.*, 2015a).

Uma ITU simples deve-se a uma quebra temporária nas defesas do hospedeiro e, como tal, responde rapidamente a uma antibioterapia adequada. É expectável uma resolução dos sinais clínicos em 48 horas e em 3-5 dias deve deixar de haver evidência de inflamação no sedimento urinário (Giguère *et al.*, 2013; Smee *et al.*, 2013b). De acordo com Weese *et al.* (2011), na monitorização das ITUs simples é suficiente supervisionar atentadamente os sinais clínicos do animal. Ainda assim e se possível, deve ser realizada nova urocultura 5-7 dias após término da antibioterapia, de forma a assegurar a erradicação da infeção (Bartges, 2012).

### 2.5.2. ITU complicada

Na ITU complicada é essencial, em primeiro lugar, que as doenças subjacentes sejam identificadas e tratadas prévia ou simultaneamente à realização da antibioterapia, de forma a minimizar o risco de recorrência de infeção (Bartges, 2012).

Nesta ITU e se a condição do animal o permitir, deve aguardar-se pelo resultado da urocultura antes de se iniciar qualquer antibioterapia (especialmente numa ITU recorrente), pois nesta infeção, comparativamente à ITU simples, verifica-se maior resistência dos agentes isolados (Wong, Epstein & Westropp, 2015). Perante a necessidade de iniciar imediatamente o tratamento, o antibiótico escolhido deve ser um dos recomendados como 1ª linha nas ITUs simples. Porém, se a ITU for recorrente, deverá ser escolhida uma classe de antibiótico diferente da utilizada na ITU inicial (Weese *et al.*, 2011; Holloway *et al.*, 2013). Num estudo retrospectivo que avaliou a suscetibilidade bacteriana em gatos com diferentes afeções concomitantes, observou-se que, de entre os antibióticos em estudo, as associações amoxiciclina/ácido clavulânico e trimetoprim/sulfametoxazol tinham maior probabilidade de serem eficazes no tratamento de ITUs de animais com doenças concomitantes (Dorsch *et al.*, 2016). No entanto, para tratamentos superiores a 7 dias, a associação de trimetoprim/sulfametoxazol não é adequada, pois o risco de efeitos secundários encontra-se aumentado (Noli, Koeman & Willemse, 1995; Dorsch *et al.*, 2015).

A continuação do tratamento deve ser baseada no resultado da cultura e do antibiograma de modo semelhante à ITU simples, devendo ser prescritos antibióticos que sejam excretados pela urina na sua forma ativa. Também nestes casos as fluoroquinolonas podem ser escolhidas como antibióticos de 2ª linha (Holloway *et al.*, 2013).

Numa infeção mista, deve-se escolher um antibiótico com ação nos dois agentes patogénicos. Se tal não for possível, pode-se fazer uma associação de antibióticos de forma a atuar nas duas espécies bacterianas. Como alternativa, é aceitável, com base na cultura quantitativa e na sua patogenicidade, dirigir o tratamento à bactéria mais relevante, salvo se houver evidência de uma pielonefrite ou de doenças concomitantes que aumentem o risco de septicémia ou ascensão da infeção. Existe, por exemplo, evidência de infeções por *Enterococcus spp.* que se resolvem com um tratamento dirigido ao outro agente etiológico da infeção mista (Weese *et al.*, 2011).

Tal como na ITU simples, também não existem evidências quanto à duração do tratamento nestas ITUs. Tipicamente são recomendadas 4 semanas de tratamento, podendo ser necessário menos tempo se a doença subjacente for controlada (Weese *et al.*, 2011; Holloway *et al.*, 2013). Na verdade, os suecos recomendam apenas 2-3 semanas de tratamento, dizendo ainda que uma semana pode ser suficiente se a

doença subjacente estiver bem controlada e se for a primeira ITU que o animal tem. Todavia, se houver associação com cálculos de estruvite, estes autores recomendam quatro semanas de duração de tratamento (Swedish Veterinary Association, 2009). Também em medicina humana é recomendado um tratamento mais curto de 7 a 14 dias, podendo chegar a 21 dias dependendo da doença subjacente (Pikard *et al.*, 2017). Aconselha-se a reavaliação do sedimento urinário, após uma semana de tratamento e uma semana antes de descontinuar o antibiótico, com o intuito de avaliar a resposta à terapêutica. Se houver eficácia, não se deve observar bacteriúria nem piúria (Smee *et al.*, 2013b). A fim de confirmar o sucesso do tratamento, deve ser feita uma nova cultura cerca de 7 dias após término da antibioterapia. Em animais tratados com cefovecina, cujo tempo de excreção é mais prolongado, a cultura deve ser realizada três semanas após a última administração. Quando existe histórico de infecções persistentes ou recorrentes recomenda-se repetir culturas a cada 5-7 dias (Weese *et al.*, 2011; Jessen *et al.*, 2015b; Holloway *et al.*, 2013). Há autores que também recomendam fazer outra cultura passado um mês (Olin & Bartges, 2015). Se estas culturas de monitorização forem positivas, deve-se aprofundar a pesquisa de fatores predisponentes, como doenças concomitantes ou alterações anatómicas, que possam ter passado despercebidas inicialmente. A não ser que a causa do fracasso do tratamento seja evidente, a repetição da antibioterapia não é recomendada, pois se já não houver sinais clínicos, mesmo com a cultura positiva, esta infecção deverá ser considerada uma ITU assintomática (Weese *et al.*, 2011).

### **2.5.3. ITU superior - Pielonefrite**

A pielonefrite é um exemplo de ITU complicada, cuja prevalência em medicina veterinária ainda é desconhecida. Em caso de diagnóstico de pielonefrite, devido ao risco de lesão renal, deve-se iniciar imediatamente antibioterapia empírica enquanto se espera pelos resultados da urocultura e TSA (Weese *et al.*, 2011; Olin & Bartges, 2015). Tendo como base a suscetibilidade da *E. coli*, Weese *et al.* (2011) sugerem como 1ª escolha o uso de uma fluoroquinolona excretada pela urina. No entanto, Jessen *et al.* (2015b) sugerem o uso da enrofloxacin apenas como alternativa à amoxiciclina/ácido clavulânico, pois na Dinamarca 96% dos isolados de *E. coli* são sensíveis a esta associação e 91% são sensíveis à enrofloxacin (Damborg & Guardabassi, 2012 citado em Jessen *et al.*, 2015b). Dependendo do compromisso renal, a dose de enrofloxacin pode ser reduzida em 25-50% (Frota *et al.*, 2010).

Em caso de suspeita de uma infecção ascendente podem usar-se os resultados da cultura e do TSA da ITU inferior como ponto de partida. Se pelo contrário, a ITU superior

foi contraída por via hematogénea, a antibioterapia inicial deve basear-se na cultura hemática ou do local de infeção (Weese *et al.*, 2011).

Caso se tenha iniciado uma terapia com associação de antibióticos, e no TSA o agente isolado seja sensível aos dois fármacos, um pode ser descontinuado se houve melhoria clínica. Se, pelo contrário, há resistência a um dos fármacos, esse deverá ser descontinuado e, caso não tenha havido resposta clínica, deve-se adicionar um segundo fármaco ao qual o agente seja sensível. Contudo, se ocorreu melhoria dos sinais clínicos não é necessário a sua adição. Em caso de resistência aos dois antibióticos prescritos, devem ser ambos substituídos por um antibiótico com sensibilidade (Weese *et al.*, 2011).

Na pielonefrite é recomendada uma duração de tratamento de 4-6 semanas ou 6-8 semanas, dependendo dos autores (Weese *et al.*, 2011; Olin & Bartges, 2015). Durante a terapêutica deve realizar-se uma monitorização cuidadosa através da realização regular de ecografias e da realização de cultura e teste de sensibilidade pelo menos uma semana após o início da antibioterapia e uma semana após a sua conclusão (Weese *et al.*, 2011). Alguns autores recomendam a sua repetição um a dois meses depois do fim da terapêutica (Jessen *et al.*, 2015b). Os pacientes com pielonefrite aguda requerem frequentemente hospitalização, administração de fluidoterapia, analgesia e antibioterapia por via parentérica, sendo extremamente importante vigiar se surgem sinais de sépsis (Olin & Bartges, 2015; Jessen *et al.*, 2015b).

#### **2.5.4. Bacteriúria assintomática**

Tal como foi anteriormente referido, segundo vários autores não é recomendado o tratamento da bacteriúria assintomática. Mesmo que o agente bacteriano encontrado seja resistente a diversos fármacos não há indicação para iniciar antibioterapia, pois este agente por vezes é substituído por outro mais sensível (Weese *et al.*, 2011; Holloway *et al.*, 2013). Em medicina humana também não é aconselhado o tratamento desta condição, exceto em circunstâncias específicas como em mulheres grávidas ou antes de intervenções urológicas invasivas, pois há evidência de aumento de ITUs recorrentes com o tratamento da bacteriúria subclínica (Harding, Zhanel, Nicolle & Cheang, 2002; Nicolle *et al.*, 2005; Cai *et al.*, 2012; Weese *et al.*, 2015).

O tratamento pode ser considerado, caso haja risco de infeção sistémica ou de ascensão da infeção, como por exemplo em animais imunodeprimidos, sujeitos a quimioterapia ou com doença renal subjacente (Frota *et al.*, 2010; Weese *et al.*, 2011). Nestes casos deve-se proceder como numa ITU complicada, ou seja, deve-se esperar pelos resultados da urocultura e do TSA e só depois iniciar o tratamento (Holloway *et al.*, 2013).

Na Tabela 6 resume-se a informação respeitante à terapêutica etiológica recomendada em função do tipo de infeção urinária.

**Tabela 6** - Antibioterapia recomendada consoante o tipo de infeção urinária. Adaptado de Weese *et al.*, 2011, Olin & Bartges, 2015; Jessen *et al.*, 2015b.

Infeção	Antibiótico	Duração e Monitorização
<b>ITU simples</b>	Amoxiciclina (amoxiciclina/ácido clavulânico) Trimetoprim/sulfametoxazol.	7 – 14 dias.
<b>ITU complicada</b>	Com base na urocultura e TSA. Considerar inicialmente amoxiciclina (amoxiciclina/ácido clavulânico) e trimetoprim/sulfametoxazol.	2 – 4 semanas. Urocultura 1 semana após terminar o tratamento. Em infeções persistentes ou recorrentes repetir culturas a cada 5 – 7 dias.
<b>Pielonefrite</b>	Fluoroquinolonas.	4 – 8 semanas. Urocultura 1 semana após começar o tratamento e 1 semana após terminar. Repetição eventual 30 e 60 dias após o fim do tratamento.
<b>Bacteriúria assintomática</b>	Tratamento não recomendado exceto se alto risco de ascensão da infeção ou infeção sistémica. Proceder como numa ITU complicada.	

### 2.5.5. Infeção urinária em animais com cateter uretral

Em animais com cateter uretral ou algaliados é frequente a ocorrência de ITU e de colonização bacteriana subclínica (Ogeer-Gyles *et al.*, 2006; Bubenik, Hosgood, Waldron & Snow, 2007; Weese *et al.*, 2011). A diferenciação entre ambos é importante uma vez que, tanto em cães como em gatos, não existe indicação para a realização de urocultura por rotina, salvo na presença de um sedimento inflamatório ou de sinais clínicos de infeção que façam suspeitar de ITU em pacientes com alto risco ou naqueles cujas consequências da ITU possam ser graves. É preferível a monitorização apenas do sedimento urinário, não só após, mas também durante a cateterização (Weese *et al.*, 2011; Holloway *et al.*, 2013; Jessen *et al.*, 2015b).

Do mesmo modo, não existe evidência que suporte o uso de antibióticos profiláticos antes, durante ou após a cateterização. Pelo contrário, existem estudos que sugerem que o tratamento profilático estimula o desenvolvimento de bactérias mais resistentes (Barsanti, Shotts, Crowell, Finco & Brown, 1992; Jessen *et al.*, 2015b). Nos casos em que é necessário iniciar antibioterapia, devido à presença de sinais clínicos, se o cateter for removido provavelmente o tratamento será melhor sucedido. A terapêutica apenas

deve seguir as diretrizes recomendadas para uma ITU complicada se o animal apresentar doenças concomitantes relevantes ou história de infecções recorrentes (Weese *et al.*, 2011).

#### **2.5.6. Infecções multirresistentes**

Ultimamente, com o aumento da incidência de infecções multirresistentes, tem havido uma preocupação crescente em torno do aumento da pressão para usar nos animais antibióticos que são de último recurso em medicina humana, principalmente tendo em conta a já presente resistência a estes antibióticos (Weese *et al.*, 2011; Pomba *et al.*, 2016). Nos animais de companhia pode ser pontualmente justificado o uso de alguns destes antibióticos, quando de forma prudente e adequada, baseada na cultura bacteriana e no teste de sensibilidade e, tendo em conta o estado de saúde do animal. Especificamente fármacos como a vancomicina, os carbapenemos e a linezolida não devem ser usados exceto quando a infecção estiver documentada (cultura e TSA), a infecção for tratável (tendo sido anteriormente removidas as causas subjacentes), se estiver documentada resistência a todas as outras opções de antibióticos e há suscetibilidade a este antibiótico escolhido e, idealmente, se um especialista em infecções multirresistentes confirmar a inexistência de outra opção viável e considerar este tratamento como razoável (Weese *et al.*, 2011; Commission Notice, 2015).

Assim, tendo em conta as opções limitadas de fármacos disponíveis, perante a presença de agentes patogénicos multirresistentes, o tratamento pode ser complicado (Weese *et al.*, 2011). Numa ITU causada por uma *E. coli* resistente, embora condicionados aos resultados do teste de sensibilidade, estão disponíveis antibióticos como, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, cefalosporinas de 3ª geração e  $\beta$ -lactâmicos potenciados. Por outro lado, as ITUs desencadeadas por *Staphylococcus* resistentes à meticilina já são mais complicadas de tratar (Bartges, 2012). Tal como a maioria dos cocos gram-positivos, os *Staphylococcus spp.* são naturalmente resistentes a fluoroquinolonas. Além disso, nestes casos, os  $\beta$ -lactâmicos potenciados também não são eficazes. Pode-se então tentar a administração da associação trimetoprim/sulfamidas e do cloranfenicol, tendo especial atenção aos efeitos secundários dos mesmos. Depois só restam a vancomicina e a linezolida que não devem ser usados, tal como foi já mencionado (Bartges, 2012). As ITU por *Enterococcus spp.* também podem constituir um problema, já que este microrganismo apresenta resistência intrínseca a diversos antibióticos, tais como: trimetoprim/sulfametoxazol, cefalosporinas, aminoglicosídeos (em baixas doses), fluoroquinolonas, clindamicina, eritromicina, penicilinas resistentes às penicilinases, polimixinas e estreptograminas (*E. faecalis*, *E. faecium*) (Pomba, Couto & Moodley, 2010; Bartges, 2012; Patel *et al.*, 2015).

Deste modo, para além daqueles antibióticos que não devem ser usados, podem restar poucas opções eficazes (Bartges, 2012).

## **2.6. Insucesso no tratamento da ITU**

Mesmo perante um resultado sensível no antibiograma, vários fatores podem conduzir a um insucesso terapêutico, nomeadamente o diagnóstico incorreto, as causas de reinfeção, em que se inclui a presença de doenças subjacentes ou a reinfeção iatrogénica causada pela cateterização, e as causas de recidivas. Todas podem dever-se a diversos fatores como o uso de fármacos ineficazes, a presença de uma infeção mista em que o antibiótico não atua contra todos os agentes patogénicos, a posologia do tratamento incorreta, a falha do proprietário na administração da dose prescrita com a frequência adequada, a diminuição da absorção do fármaco quer pela presença de doença gastrointestinal quer pela administração concomitante com comida, a diminuição da concentração do antibiótico na urina devido à sua incapacidade de concentração, a falha na atuação dos fármacos por ausência de multiplicação bacteriana ou sequestro das bactérias em locais inacessíveis (ex: cálculos, pólipos, neoplasias, microabscessos vesicais), ou o desenvolvimento de resistência bacteriana durante a terapêutica (Giguère *et al*, 2013; Smee *et al*, 2013b).

As ITUs podem ter diversas consequências quando não são resolvidas a tempo. Para além de complicações à distância resultantes sobretudo de bacteriémia como, por exemplo, endocardite, discoespondilite e sépsis, pode ocorrer peritonite séptica por rotura do trato urinário ou complicações localizadas no próprio sistema urinário, nomeadamente pielonefrite, cistite polipoide, cistite enfisematosa e inclusive urolitíase, já que os cálculos de estruvite podem ser formados secundariamente à presença de infeção, sobretudo em canídeos (Barsanti, 2012; Giguère *et al*, 2013; Olin & Bartges, 2015).

## **2.7. Prevenção**

A ITU pode ser prevenida através da minimização da contaminação bacteriana do trato urinário e evitando condições que perturbam as defesas naturais do hospedeiro, nomeadamente cirurgias do trato urinário, cistoscopias e cateterização uretral. O risco de infeção é maior quando existem previamente condições anómalas no sistema urinário, quando o procedimento é prolongado e quando são causados danos adicionais durante o mesmo. Assim, para diminuir o risco de infeção deve recorrer-se a estes procedimentos apenas quando é estritamente necessário, cumprindo uma assepsia rigorosa, tendo o maior cuidado de forma a minimizar o traumatismo e removendo o cateter ou endoscópio mal seja exequível (Bartges, 2012). Para além destas medidas

de prevenção, podem ser adotadas outras estratégias de forma a minimizar a probabilidade de infecção em animais algaliados como: usar um sistema fechado, fazer cateterização intermitente quando possível, evitar o uso indiscriminado de antibióticos e evitar mesmo a algaliação em animais imunodeprimidos, inclusive animais sob o efeito de corticosteroides (Bartges, 2012; Olin & Bartges, 2015).

A administração de antibióticos profilaticamente pode ser considerada com o intuito de prevenir não só a sépsis, aquando de uma cirurgia num animal com ITU preexistente, como também o desenvolvimento de infecção após manipulação do trato urinário e em animais com histórico de reinfeções frequentes. Para o tratamento profilático deve escolher-se um antibiótico de largo espectro, o qual deve ser iniciado previamente ao procedimento e mantido durante um curto período de tempo (Barsanti, 2012).

### **2.7.1. Medidas de prevenção alternativas**

Em medicina humana tentam-se diferentes tratamentos alternativos para prevenir o aparecimento de ITUs recorrentes. Contudo, em medicina veterinária, ainda não há evidência suficiente da sua eficácia e segurança (Litster *et al.* 2011; Weese *et al.*, 2011; Smee *et al.*, 2013b; Raditic, 2015).

A antibioterapia profilática consiste na administração diária de baixas doses de antibióticos durante um longo período de tempo, de forma a reduzir a colonização do trato urinário. Uma vez que estes protocolos podem contribuir para o aparecimento de resistência, devem ser reservados para casos refratários em que já se recorreu a todas as alternativas possíveis. Este tratamento só deve ser iniciado quando se obtém uma cultura de urina negativa, e o antibiótico a usar deve ser excretado ativamente na urina, ser seguro e ser selecionado com base no antibiograma. Habitualmente usa-se entre um terço a metade da dose terapêutica diária. O ideal é que a administração seja após a última urina da noite de modo a que o fármaco atue no trato urinário durante 6 a 8 horas. Este protocolo é recomendado durante pelo menos 6 meses e com reavaliações a cada 4-8 semanas. Se ocorrer infecção durante o protocolo, esta deve ser tratada como uma ITU complicada, só se retornando ao protocolo quando a infecção estiver debelada. Se não ocorrer infecção durante um período de 6 meses, o protocolo pode ser descontinuado (Bartges, 2012; Smee *et al.*, 2013b; Olin & Bartges, 2015). Infelizmente ainda não há muitos estudos nos animais de companhia que avaliem a eficácia e efeitos secundários de tais protocolos (Weese *et al.*, 2011; Smee *et al.*, 2013b).

Uma estratégia preventiva que parece ser promissora em medicina humana consiste no uso de bactérias não patogénicas, de baixa virulência, com o intuito de diminuir o risco de colonização por agentes mais patogénicos (Olin & Bartges, 2015). A competição pelos nutrientes e locais de adesão, a produção de bacteriocinas, a prevenção de

biofilmes e a modulação do sistema imunitário do hospedeiro são alguns dos mecanismos de ação propostos (Darouiche & Hull, 2012). Em dois ensaios clínicos colonizou-se o trato urinário canino com *E. coli* 83972, tendo-se obtido resultados positivos no que concerne à segurança dos protocolos aplicados (Thompson *et al.*, 2011; Thompson, Schembri, Mills & Trott, 2012). Noutro ensaio clínico semelhante, obteve-se melhoria dos sinais clínicos sem efeitos secundários (Westropp, Sykes, Thompson, Klumpp & Schaeffer, 2015)

Em medicina humana, principalmente em mulheres, recorre-se ao uso de probióticos como terapêutica preventiva da infeção do trato urinário inferior. O objetivo é diminuir o pH vaginal, através do uso de bactérias produtoras de ácido láctico, de modo a diminuir a colonização por agentes uropatogénicas (Bartges, 2012; Olin & Bartges, 2015). O papel do *Lactobacillus* a nível da flora vaginal de cadelas não está esclarecido, mas um estudo demonstrou semelhanças entre a microbiota vaginal de cadelas normais e com ITU recorrente (Hutchins *et al.*, 2014). Num ensaio clínico que avaliou a flora vaginal de cadelas, antes e após a administração de probióticos, não se conseguiu alterar a população bacteriana vaginal (Hutchins *et al.*, 2013).

O uso de estrogénios em mulheres previne a reinfeção do trato urinário ao restaurar a mucosa uretral, diminuir o pH e promover o crescimento de *Lactobacillus* vaginal (Perrotta, Aznar, Mejia, Albert & Ng, 2008; Lethaby, Ayeleke & Roberts, 2016). É desconhecido o impacto deste tratamento nos animais de companhia, mas poderá vir a ser útil em pacientes com incompetência do esfíncter uretral (Wood, 2017).

O extrato de arando vermelho (*cranberry*) contém proantocianidinas que inibem a adesão da *E. coli* às células epiteliais do trato urinário (Howell, 2007). Foi demonstrado que a *E. coli*, quando isolada a partir da urina de cães a fazer tratamento oral com arando vermelho, tinha menor capacidade de aglutinação com eritrócitos humanos e menor capacidade de adesão às células renais caninas (Howell, Griffin & Whalen, 2010; Smee, 2012; Chou, Chen, Wang & Lee, 2016). Um ensaio clínico recente, que tinha como intuito avaliar o benefício do extrato de arando vermelho na diminuição da bacteriúria em cães com hérnias discais toracolombares, não conseguiu demonstrar, na dose administrada, benefício. Porém, houve associação entre a diminuição de adesão da *E. coli* e a diminuição do risco de bacteriúria (Olby *et al.*, 2017). Estes estudos sugerem que o uso de arando vermelho poderá ser benéfico em animais com reinfeções por *E. coli*, no entanto, antes de se poder recomendar a sua utilização são necessários mais estudos, nomeadamente ensaios clínicos que demonstrem a eficácia do seu uso (Smee, 2012; Chou *et al.*, 2016).

A D-manose é um açúcar que administrado oralmente pode igualmente prevenir a adesão bacteriana ao epitélio urinário. Este carboidrato atua ao bloquear os recetores da camada de glicosaminoglicanos e ao ligar-se às adesinas da *E. coli* (Bartges, 2012;

Olin & Bartges, 2015; Wood, 2017). Apesar de ainda não existirem ensaios clínicos nos animais de companhia que comprovem a sua eficácia *in vivo*, Raditic (2015) já utilizou a D-manose nalguns casos de ITU recorrente em cães e gatos, tendo obtido resultados positivos e sem efeitos adversos.

Uma terceira opção terapêutica, com o objetivo de prevenir a adesão bacteriana, consiste no uso de glicosaminoglicanos exógenos, os quais vão aderir ao uroepitélio ou ligar-se à *E. coli*, impedindo o dano provocado pelas bactérias invasoras na barreira natural de glicosaminoglicanos. Segundo vários estudos realizados em mulheres, a instilação intravesical de ácido hialurónico, com ou sem sulfato de condroitina, parece ser uma opção eficaz (Lipovac *et al.*, 2007; De Vita, Antell & Giordano, 2013; Madersbacher, van Ophoven & van Kerrebroeck; 2013; Gugliotta *et al.*, 2015). Em medicina veterinária, a eficácia da instalação de glicosaminoglicanos na bexiga ainda não foi provada (Wood, 2017).

Outra alternativa em estudo é o uso de antissépticos urinários, sendo o mais usado a metenamina, a qual é convertida em formalina em ambiente ácido (pH urinário < 5.5). Contudo, este antisséptico não é tão bem tolerado em gatos como em cães, sendo os transtornos gastrointestinais e a disúria os principais efeitos secundários. Esta alternativa pode ser considerada em pacientes com ITUs recorrentes ou com problemas de imunidade intratáveis, devendo ser usada juntamente com os antibióticos para tratamento da ITU e nunca isoladamente, pois requer uma urocultura negativa antes do seu uso. Uma vez que a presença de uma urina ácida é um requerimento, é contraindicado o seu uso em animais com acidose metabólica (ex: diabetes cetoacidótica, doença renal crónica) e quando a ITU envolve agentes patogénicos produtores de urease. De facto, para obter o efeito máximo está recomendado o uso concomitante de um acidificante urinário (Bartges, 2012; Smee *et al.*, 2013b; Olin & Bartges, 2015). No entanto, ainda não é recomendado o uso de acidificantes urinários, nem a instilação direta na bexiga de antibióticos ou antissépticos, salvo a metenamina em casos excecionais, pois ainda não foi comprovada a sua eficácia. Na realidade, estes compostos são rapidamente excretados quando o animal urina e podem inclusivamente causar irritação local e outras complicações (Weese *et al.*, 2011; Smee *et al.*, 2013b).

O desenvolvimento de vacinas com o intuito de prevenir a adesão e colonização bacteriana do trato urinário, poderá ser outra alternativa no futuro. A vacina oral com extrato de *E. coli* (OM-89) é um exemplo de um imunoestimulante em estudo (Neto, Castilho & Reis, 2016; Wood, 2017).

### **III – Contribuição para a caracterização da infeção do trato urinário em gatos: estudo retrospectivo em animais com e sem *bypass* ureteral subcutâneo**

#### **1. Objetivos**

O presente estudo pretende caracterizar a ocorrência de infeção do trato urinário felino num hospital veterinário de Lisboa, comparando para o efeito dois grupos distinguíveis pela ausência ou presença de *bypass* ureteral subcutâneo. Assim, os objetivos deste trabalho foram:

- Caracterizar os dois grupos quanto à raça, sexo e idade
- Identificar e comparar a etiologia bacteriana das ITUs nos dois grupos;
- Caracterizar e comparar os padrões de suscetibilidade das estirpes isoladas nos dois grupos;
- Analisar a antibioterapia prescrita empiricamente e após urocultura e TSA nos dois grupos.

#### **2. Materiais e Métodos**

##### **2.1. Amostra populacional e critérios de inclusão**

No presente estudo foram incluídos todos os gatos sujeitos a cultura microbiológica de urina, durante o período de 1 de janeiro de 2012 a 1 de janeiro de 2017, no Hospital Veterinário do Restelo.

Os dados foram recolhidos com recurso aos registos clínicos presentes na base de dados do *software* computadorizado Qvet.

Os animais da amostra foram divididos em dois grupos conforme apresentaram ou não *bypass* ureteral subcutâneo. Para cada animal foram considerados os seguintes parâmetros: raça; sexo; idade; resultado da urocultura; identificação das estirpes bacterianas; padrões de suscetibilidade aos antibióticos; antibioterapia prescrita empiricamente e após o teste de sensibilidade a antibióticos.

##### **2.2. Uroculturas e testes de sensibilidade aos antibióticos**

As amostras de urina foram colhidas assepticamente por cistocentese ou através do sistema de *bypass* nos animais portadores do mesmo.

A maioria das culturas microbiológicas e dos antibiogramas foram realizados no laboratório interno do hospital, contudo um número limitado de amostras foi processado em laboratórios externos. A classificação do microrganismo isolado a nível da espécie ocorreu apenas nos laboratórios externos.

Nos laboratórios externos, o microrganismo foi classificado, de acordo com o TSA, como sensível, intermédio ou resistente aos antibióticos testados. Uma vez que os antibióticos incluídos neste estudo atingem concentrações elevadas na urina, os microrganismos classificados com suscetibilidade intermédia nestes laboratórios foram considerados como sensíveis no atual estudo.

No laboratório interno do hospital, os microrganismos foram isolados em conformidade com as técnicas habituais de bacteriologia. Após o isolamento, o padrão de suscetibilidade aos antibióticos foi obtido através da realização de um teste denominado ATB™VET® (BioMérieux; Marcy-l'Étoile, França). Este teste permite determinar a sensibilidade das bactérias aos antibióticos após a sua inoculação nas galerias contendo um meio semi-sólido. A leitura é realizada após 18-24 horas de incubação a  $36\pm 2^{\circ}\text{C}$  em aerobiose, numa atmosfera enriquecida com  $\text{CO}_2$  ou em anaerobiose, em função das características da bactéria isolada. O resultado obtido permite classificar o microrganismo como sensível ou resistente.

Neste caso, a unidade experimental é a urocultura, podendo assim haver várias culturas do mesmo animal, nomeadamente em casos de recidivas ou reinfeções. A cada urocultura corresponde um resultado do TSA.

### **2.3. Antibióticos em estudo e suscetibilidade bacteriana**

Tendo em conta a potencial diferença de metodologia usada nos TSAs e as disparidades entre os antibióticos testados nos laboratórios externos, bem como a adaptação do painel de antibióticos testados no laboratório interno do hospital ao longo dos cinco anos, houve necessidade de agrupar algumas substâncias ativas em famílias, nomeadamente fluoroquinolonas, cefalosporinas de 1ª geração e cefalosporinas de 3ª geração.

A maioria dos TSAs recolhidos determinam a suscetibilidade bacteriana à enrofloxacina, contudo alguns microrganismos foram testados para outras fluoroquinolonas, particularmente a marbofloxacina, a levofloxacina, a ciprofloxacina e a ofloxacina. O agente uropatogénico foi considerado como resistente a fluoroquinolonas quando apresentou resistência a pelo menos uma. Procedeu-se do mesmo modo para classificar a bactéria como resistente às cefalosporinas de 1ª e 3ª geração. Relativamente às cefalosporinas de 1ª geração, foi determinada a sensibilidade para a cefalotina e/ou cefalexina. As cefalosporinas de 3ª geração cuja sensibilidade foi avaliada foram cefoperazona, cefixima, cefotaxima e/ou ceftazidima.

Assim, neste estudo avaliou-se a suscetibilidade bacteriana de agentes uropatogénicos aos seguintes antibióticos: penicilina (PEN); amoxicilina (AMX); amoxicilina/ácido

clavulânico (AMC); cefalosporinas de 1ª geração (C1G); cefalosporinas de 3ª geração (C3G); gentamicina (GEN); trimetoprim/sulfametoxazol (TSX) e fluoroquinolonas (FLU). Seguindo a definição proposta por Magiorakos *et al.* (2012), estirpes resistentes a pelo menos uma substância ativa em três ou mais categorias de antibióticos (penicilinas - penicilina e amoxiciclina; penicilinas mais inibidores das  $\beta$ -lactâmases - amoxiciclina/ácido clavulânico; cefalosporinas; aminoglicosídeos; trimetoprim/sulfametoxazol; fluoroquinolonas) foram classificadas como estirpes multirresistentes.

#### **2.4. Antibioterapia prescrita**

No que respeita à identificação da proporção de animais submetidos a antibioterapia empírica foram consideradas todas as prescrições em cada um dos animais pertencentes às duas amostras populacionais, embora distinguindo os grupos sem e com *bypass*. Para avaliar a antibioterapia instituída nos casos de ITU confirmada, nos animais que apresentaram pelo menos uma urocultura positiva, consideraram-se os antibióticos prescritos empiricamente e os prescritos após cultura e TSA. Uma vez que ao longo do histórico clínico de cada animal foram encontrados com frequência diferentes antibióticos prescritos de forma empírica, perante diferentes suspeitas de ITU, o número total de antibióticos empíricos estudado é superior ao número de animais que foram submetidos a tratamento empírico. A cada urocultura corresponde um antibiótico prescrito após o resultado do TSA.

#### **2.5. Análise estatística**

Relativamente à análise estatística dos dados, para todos os parâmetros qualitativos são apresentados o número total e a percentagem. Através do programa informático *Microsoft Office Excell* obtiveram-se medidas de estatística descritiva (média, desvio padrão, mínimo e máximo) para os parâmetros contínuos (idade). Através do programa *R statistical software for Windows*, versão 3.4.0 (R Core Team, 2017) usou-se o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher para avaliar a associação entre variáveis qualitativas. O teste exato de Fisher foi usado sempre que algum dos valores esperados fosse inferior a cinco. Apenas foram considerados estatisticamente significativos valores de  $p < 0.05$ .

### **3. Resultados e Discussão**

Para além de procurar contribuir para a caracterização da infeção do trato urinário em gatos, monitorizando o nível de resistência e a antibioterapia instituída num hospital veterinário de Lisboa, e tendo em conta a escassez de estudos comparativos entre a ITU em animais com *bypass* ureteral subcutâneo e animais não sujeitos a este

procedimento, este estudo vem maioritariamente ajudar a perceber se existem diferenças na etiologia e padrões de suscetibilidade. Esta hipótese foi colocada, já que o *bypass* pode constituir não só um meio para a formação de um biofilme, mas possivelmente também uma porta de entrada de agentes patogénicos, podendo assim conduzir ao desenvolvimento de infeções mais resistentes.

### 3.1. Caracterização da amostra

As duas amostras populacionais obtidas foram constituídas por 86 gatos sem *bypass* e 40 gatos com *bypass* ureteral subcutâneo. Perante a suspeita de ITU, verificou-se que cerca de um terço dos animais sem *bypass* (30/86; 34.9%) apresentaram realmente infeção, ou seja, tiveram pelo menos uma urocultura positiva, enquanto 65.1% (56/86) tiveram apenas uroculturas negativas. Relativamente aos animais com *bypass*, a suspeita de ITU foi confirmada laboratorialmente em 42.5% (17/40) dos gatos, apresentando 57.5% (23/40) apenas uroculturas negativas. Nas fichas clínicas dos animais que tiveram pelo menos uma urocultura positiva, foram encontradas 50 culturas de urina positivas, nos 30 gatos sem *bypass*, e 36 culturas microbiológicas positivas nos 17 gatos que tinham *bypass* ureteral subcutâneo.

A elevada proporção de uroculturas negativas é concordante com o descrito em gatos no estudo de Scarpa *et al.* (2014), no qual foram identificadas como positivas apenas 33% das uroculturas. Estes dados reforçam a necessidade de realizar culturas microbiológicas de urina para diagnóstico desta infeção, independentemente dos sinais clínicos e dos resultados da urianálise. Não podemos deixar de realçar que provavelmente algumas destas uroculturas negativas correspondem a controlos de ITUs anteriormente diagnosticadas e tratadas com eficácia. Nos animais com *bypass*, existem outras explicações complementares possíveis para o elevado número de uroculturas negativas. Em primeiro lugar, estes animais são geralmente submetidos a uroculturas a partir da urina colhida aquando da colocação do *bypass* ou aquando da primeira lavagem do mesmo. Em segundo lugar, estes animais vão regularmente a consultas de reavaliação, fazendo com bastante frequência lavagens de *bypass*, nas quais se observa com atenção as características macroscópicas da urina. A presença de doença renal crónica em muitos destes animais é uma das razões que leva à recolha frequente de urina. Perante alguma alteração macroscópicas da urina ou algum sinal clínico é enviada uma amostra da urina para urianálise e, ocasionalmente, para cultura. Das amostras iniciais foram excluídos os animais em que apenas se encontraram uroculturas negativas. Assim sendo, os resultados apresentados de seguida referem-se a animais que apresentaram uroculturas positivas.

A identificação de fatores de risco para a ocorrência da ITU felina não foi um objetivo primordial desta dissertação, uma vez que esta investigação já foi efetuada em diversos

estudos anteriores. Deste modo, apenas se compara entre os dois grupos os parâmetros raça, idade e sexo (Tabela 7).

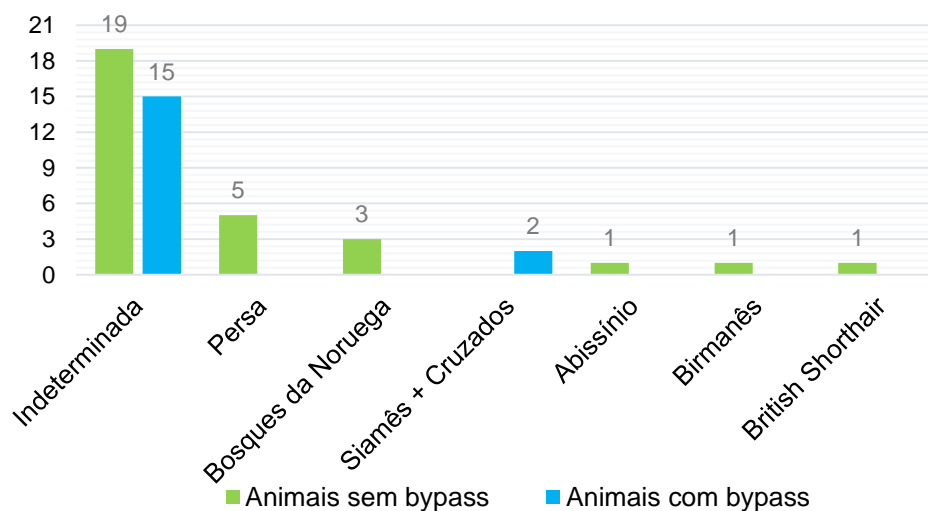
**Tabela 7** - Caracterização dos dois grupos, sem *bypass* e com *bypass*, quanto à raça, sexo e idade

		Animais sem <i>bypass</i> (n=30)	Animais com <i>bypass</i> (n=17)	<i>p</i>
<b>Raça</b>	Indeterminada	19 (63.3%)	15 (88.2%)	0.094 (ns)
	Definida	11 (36.7%)	2 (11.8%)	
<b>Sexo</b>	Macho	23 (76.7%)	5 (29.4%)	<0.05 (s)
	Fêmea	7 (23.3%)	12 (70.6%)	
<b>Idade</b>	Mínimo	7 meses	4 anos	-
	Máximo	15 anos	13 anos	
	Média	9.3 ± 5.22 anos	8.53 ± 3.05 anos	

ns - não significativo; s – significativo.

A maioria dos gatos do grupo sem *bypass* eram de raça indeterminada (63.3%; 19/30) e 36.7% (11/30) pertenciam a raças definidas: Persas ou Cruzados de Persa (5/30; 16.7%), Bosques da Noruega (3/30; 10.0%) e um exemplar de cada das raças Abissínio, Birmanês e British Shorthair, correspondendo a 3.33% cada uma. O grupo com *bypass* foi constituído quase unicamente por animais de raça indeterminada (15/17; 88.2%), havendo apenas dois exemplares Siameses (2/17; 11.8%) (Gráfico 3). Contudo, não se encontram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos (Tabela 7). Por outro lado, não se pode tirar conclusões sobre predisposição racial para a presença de ITU, já que as amostras eram constituídas por um número bastante superior de animais de raça indeterminada, face a cada uma das outras raças representadas nos dois grupos.

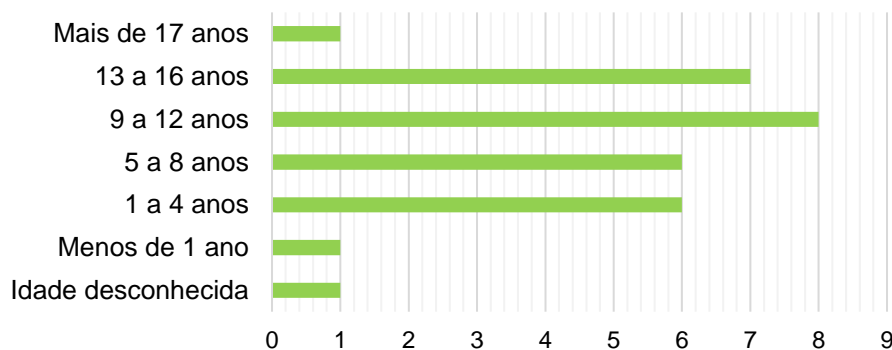
**Gráfico 3** - Distribuição de raças nos dois grupos



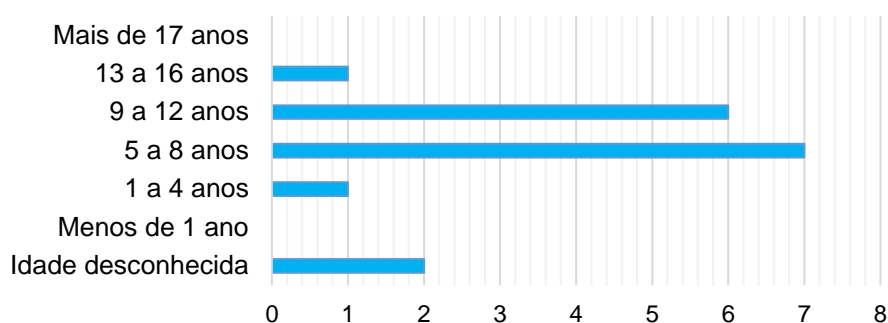
Enquanto no grupo sem *bypass* houve uma maior proporção de machos com ITU (23/30; 76.7%;  $p<0.05$ ), no grupo com *bypass* prevaleceram as fêmeas (12/17; 70.6%;  $p<0.05$ ). Verifica-se assim uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao parâmetro género. Na maioria dos estudos anteriores realizados em gatos, ocorre uma maior frequência de ITUs no sexo feminino. A proximidade anatómica entre a uretra e o ânus, o menor comprimento e diâmetro mais largo da uretra feminina, bem como a menor frequência de micção das fêmeas, comparativamente à micção exercida pelos machos no acto de marcação de território, são algumas das explicações possíveis para esta predisposição (Weese, 2014). Porém, no estudo de Westropp (2011) encontrou-se uma predisposição pouco significativa de gatos machos para o desenvolvimento de infeção urinária. Segundo o mesmo autor, este facto pode ser justificado, pela maior frequência de obstruções uretrais e conseqüentemente de cateterizações neste género, as quais são consideradas um fator predisponente para o aparecimento de ITU. Esta poderá ser também a explicação para a maior proporção de machos no grupo sem *bypass*.

A média de idades dos animais sem *bypass* foi de  $9.3 \pm 5.22$  anos, a idade mínima foi de 7 meses e a máxima de 15 anos, embora um animal deste grupo tivesse idade desconhecida (Gráfico 4). Os gatos com *bypass* tinham idades compreendidas entre os 4 e os 13 anos e uma média de  $8.53 \pm 3.05$  anos, não havendo informação sobre a idade em dois animais deste grupo (Gráfico 5). Em ambos os grupos, a idade média de diagnóstico é de aproximadamente 9 anos, o que parece corroborar o que foi demonstrado em estudos anteriores, em que o aumento da idade dos gatos é um fator predisponente para o desenvolvimento de ITU.

**Gráfico 4** - Distribuição de idades no grupo sem *bypass*



**Gráfico 5** - Distribuição de idades no grupo com *bypass*



### 3.2. Etiologia bacteriana das ITUs diagnosticadas

Os agentes uropatogénicos isolados nas uroculturas que apresentaram um resultado positivo estão apresentados na Tabela 8.

**Tabela 8** - Microrganismos isolados nas uroculturas de gatos dos dois grupos

	Animais sem <i>bypass</i>	Animais com <i>bypass</i>	<i>p</i>
	Número (%)	Número (%)	
<i>Escherichia coli</i>	35 (70.0%)	10 (27.8%)	<0.001 (s)
<i>Enterococcus spp.</i>	7 (14.0%)	4 (11.1%)	0.755 (ns)
<i>Staphylococcus spp.</i>	6 (12.0%)	17 (47.2%)	<0.001 (s)
<i>Staphylococcus spp.</i> + <i>Enterococcus spp.</i>	1 (2.00%)	-	1 (ns)
<i>Proteus spp.</i>	1 (2.00%)	-	1 (ns)
<i>Pseudomonas spp.</i>	-	3 (8.33%)	0.070 (ns)
<i>Klebsiella spp.</i>	-	1 (2.78%)	0.419 (ns)
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	-	1 (2.78%)	0.419 (ns)
<b>Total</b>	50	36	

ns - não significativo; s – significativo.

Em todas as uroculturas analisadas apenas se identificou um caso de infeção mista (1/86; 1.16%;  $p=1$ ), correspondendo a uma frequência inferior à descrita na bibliografia (5.8-21%) (Ling *et al.*, 2001; Féria, 2001; Litster *et al.*, 2007; Litster *et al.*, 2009; Dorsch *et al.*, 2015; Marques *et al.*, 2015a).

Tal como reportado em estudos anteriores, inclusive os realizados em Portugal, *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.* e *Enterococcus spp.* foram as bactérias identificadas com maior frequência nas uroculturas e assim indicadas como causadoras de ITU. Enquanto a *E. coli* é sempre o agente uropatogénico mais frequente, o segundo agente mais isolado é em alguns estudos o *Staphylococcus spp.* (Marques *et al.*, 2016) e noutros o *Enterococcus spp.* (Marques *et al.*, 2015a).

No grupo sem *bypass*, a *E. coli* foi o agente mais isolado, representando inclusive uma frequência superior (35/50; 70%;  $p < 0.001$ ) à referida na maioria dos estudos (30-50%) (Ling *et al.*, 2001; Féria, 2001; Bailiff *et al.*, 2006; Bailiff *et al.*, 2008; Litster *et al.*, 2011; Scarpa *et al.*, 2014; Marques *et al.*, 2015a; Marques *et al.*, 2016). Neste mesmo grupo, o *Enterococcus spp.* foi o segundo género de bactérias mais isolado (7/50; 14%;  $p = 0.755$ ) e o *Staphylococcus spp.* o terceiro (6/50; 12%;  $p < 0.001$ ). Por outro lado, no grupo com *bypass* e contrariamente ao esperado, a *E. coli* não foi o agente etiológico mais comum, apresentando uma expressão inferior (10/36; 27.8%;  $p < 0.001$ ) à do *Staphylococcus spp.* (17/36; 47.2%;  $p < 0.001$ ). Neste último grupo, o *Enterococcus spp.* foi o terceiro agente mais frequente (4/36; 11.1%;  $p = 0.755$ ). Existe assim uma associação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre a presença de *bypass* e a menor infeção do trato urinário por *E. coli*. Pelo contrário, a presença de *bypass* está associada a um maior risco de ITUs por *Staphylococcus spp.* ( $p < 0,05$ ). Dorsch *et al.* (2016) encontrou uma associação estatisticamente significativa entre a presença de *Staphylococcus spp.* e *Streptococcus spp.* e a existência de anomalias no trato urinário ou a cateterização uretral de longa permanência. Estes autores colocaram a hipótese de que a imunidade sistémica é mais importante para prevenir a ITU por *E. coli*, enquanto as defesas locais são mais importantes para o combate às bactérias gram-positivas. Assim, como os animais com *bypass* ureteral subcutâneo são sujeitos frequentemente a cateterizações uretrais, sobretudo devido a obstruções por urolitíase, em episódios anteriores à colocação deste dispositivo, como são sujeitos ao procedimento cirúrgico da sua colocação e contêm essencialmente um sistema artificial entre a bexiga e o rim é possível que haja uma quebra nas defesas locais do trato urinário, conduzindo a uma predisposição dos animais com *bypass* para a presença de ITUs por *Staphylococcus spp.* Outra explicação que pode contribuir para o aumento de ITUs por *Staphylococcus spp.* em animais com *bypass*, é o facto de estes agentes patogénicos puderem ter origem cutânea. Durante as lavagens de *bypass*, é necessário introduzir uma agulha de Huber através da pele, a qual se vai ligar ao portal do sistema de *bypass* (Figura 1). Se a assépcia não for adequada, existe a possibilidade de condução de *Staphylococcus spp.* da pele para o sistema de *bypass*.

Estudos anteriores relataram que a seguir à *E. coli*, o *Proteus spp.* tem sido a bactéria gram-negativa mais envolvida nas ITUs felinas, o que foi concordante com o encontrado no grupo sem *bypass*, apesar de se só ter identificado um caso (1/50; 2.00%;  $p = 1$ ). No entanto, perante a presença de *bypass*, não se identificou nenhum caso de *Proteus spp.* Foram, todavia, encontradas outras bactérias gram-negativas como *Pseudomonas spp.* (3/36; 8.33%;  $p = 0.070$ ) e *Klebsiella spp.* (1/36; 2.78%;  $p = 0.419$ ), as quais já foram previamente associadas a infeções do trato urinário nos animais de companhia (Litster *et al.* 2007; Marques *et al.*, 2016; Nebbia *et al.*, 2016). Segundo Smees *et al.* (2013a), a

*Pseudomonas spp.*, não é um agente patogénico invasivo, mas sim um agente oportunista, atuando em caso de comprometimento das defesas do hospedeiro. É assim possível que os animais, nos quais se isolou *Pseudomonas spp.*, tivessem tido uma quebra das suas defesas naturais.

Na urina de um gato com *bypass* foi possível encontrar uma bactéria denominada *Alcaligenes xylosoxidans* (1/36; 2.78%;  $p=0.419$ ). O *A. xylosoxidans*, atualmente designado de *Achromobacter xylosoxidans*, é um agente patogénico oportunista raramente identificado em humanos (Tena *et al.*, 2008). Este é responsável por surtos de infeções nosocomiais, maioritariamente associados a soluções ou desinfetantes contaminados, ou infeções esporádicas, principalmente em pacientes com doenças subjacentes ou imunodeprimidos (Reina, Antich, Siquier & Alomar, 1988; Duggan, Goldstein, Chenoweth, Kauffman & Bradley, 1996; Aisenberg, Rolston & Safdar, 2004; Tena *et al.*, 2005; Firmida, Pereira, Silva, Marques & Lopes, 2016; Liu *et al.*, 2017). A ITU causada por *A. xylosoxidans* ocorre predominantemente em indivíduos idosos com fatores predisponentes, e o seu tratamento pode ser complicado devido ao elevado grau de resistência a diversos antimicrobianos (Tena *et al.*, 2008). Como a informação publicada em relação à presença deste agente patogénico nos animais de companhia é escassa, e considerando que a maioria dos casos reportados em animais são infeções secundárias à contaminação de fluidos intravenosos ou de equipamento hospitalar (Slattum, Maggio-Price, DiGiacomo, Russell, 1991; Mandrell, 1991; Girling & Innes, 2006; Allison *et al.*, 2007; Lappin *et al.*, 2012), não podemos excluir a hipótese de que este seja um caso de contaminação. No anexo 3 encontra-se o perfil de suscetibilidade completo do *A. xylosoxidans* isolado neste estudo.

### **3.3. Suscetibilidade bacteriana aos antibióticos**

Nas Tabelas 9 e 10 apresentam-se os perfis de suscetibilidade das bactérias isoladas nas uroculturas de animais do grupo sem *bypass* e com *bypass*, respetivamente. Considerando as percentagens globais de resistência aos antimicrobianos observadas durante o período de 2012-2017, não se encontraram discrepâncias estatisticamente significativas entre a suscetibilidade dos dois grupos. Tal como é expectável, por serem o antibiótico  $\beta$ -lactâmico mais antigo, as penicilinas de espectro estreito apresentam a maior taxa de resistência observada para a globalidade dos agentes patogénicos (92.9% e 95.0%;  $p=1$ ). Seguidamente é notável uma certa resistência à amoxiciclina (62.0% e 54.8%;  $p=0.524$ ), às cefalosporinas de 1ª geração (51.2% e 46.4%;  $p=0.697$ ) e às fluoroquinolonas (62.5% e 64.7%;  $p=0.838$ ). Nestas duas últimas famílias, a resistência observada deve-se provavelmente à sua grande utilização na terapêutica antimicrobiana em diversas infeções.

**Tabela 9 - Suscetibilidade bacteriana aos antibióticos no grupo sem *bypass***

	<i>E. coli</i> (n=35)		<i>Enterococcus</i> <i>spp.</i> (n=7)		<i>Staphylococcus</i> <i>spp.</i> (n=6) <sup>(1)</sup>		<i>Staphylococcus spp.</i> + <i>Enterococcus spp.</i> (n=1)	<i>Proteus</i> <i>spp.</i> (n=1)	Total	
	Número (%)		Número (%)		Número (%)		Número (%)	Número (%)	Número (%)	
	R	<i>p</i> <sup>(2)</sup>	R	<i>p</i> <sup>(2)</sup>	R	<i>p</i> <sup>(2)</sup>	R	R	R	<i>p</i> <sup>(2)</sup>
<b>PEN</b>	-	-	6 (85.7)	1	5 (100)	1	1 (100)	1 (100)	13 (92.9)	1
<b>AMX</b>	22 (62.9)	1	2 (28.6)	0.576	5 (83.3)	0.340	1 (100)	1 (100)	31 (62.0)	0.524
<b>AMC</b>	14 (40.0)	1	2 (28.6)	0.491	1 (16.7)	0.340	1 (100)	1 (100)	19 (38.0)	0.812
<b>C1G</b>	19 (54.3)	1	-	-	1 (16.7)	0.621	1 (100)	1 (100)	22 (51.2)	0.697
<b>C3G</b>	14 (40.0)	0.719	-	-	1 (16.7)	1	1 (100)	1 (100)	17 (39.5)	0.396
<b>GEN</b>	7 (20.0)	1	-	-	0 (0)	0.539	1 (100)	1 (100)	9 (20.9)	0.603
<b>TSX</b>	12 (34.3)	0.069	-	-	1 (16.7)	1	1 (100)	1 (100)	15 (34.9)	0.458
<b>FLU</b>	18 (51.4)	0.473	5 (71.4)	1	1 (16.7)	0.340	1 (100)	1 (100)	30 (62.5)	0.838
<b>MR</b>	7 (20.0)	0.668	-	-	1 (16.7)	0.369	1 (100)	1 (100)	-	-

R – Resistência; PEN – Penicilina; AMP – Ampicilina; AMC – Amoxicilina/ácido clavulânico; C1G – Cefalosporinas de 1ª geração; C3G – Cefalosporinas de 3ª geração; FLU – Fluoroquinolonas; TSX – Trimetoprim/sulfametoxazol; TET – Tetraciclina; GEN – Gentamicina; MR – Estirpes multirresistentes

<sup>(1)</sup> Um isolado de *Staphylococcus spp.* não foi testado para a penicilina.

<sup>(2)</sup> As diferenças encontradas não são estatisticamente significativas.

**Tabela 10** - Suscetibilidade bacteriana aos antibióticos no grupo com *bypass*

	<i>E. coli</i> (n=10)		<i>Enterococcus spp.</i> (n=4)		<i>Staphylococcus spp.</i> (n=17) <sup>(1) (2)</sup>		<i>Pseudomonas spp.</i> (n=3)	<i>Klebsiella spp.</i> (n=1) <sup>(1)</sup>	Total	
	Número (%)		Número (%)		Número (%)		Número (%)	Número (%)	Número (%)	
	R	p <sup>(3)</sup>	R	p <sup>(3)</sup>	R	p <sup>(3)</sup>	R	R	R	p <sup>(3)</sup>
<b>PEN</b>	-	-	4 (100)	1	15 (93.8)	1	-	-	19 (95.0)	1
<b>AMX</b>	6 (60.0)	1	2 (50.0)	0.576	9 (52.9)	0.340	-	-	17 (54.8)	0.524
<b>AMC</b>	4 (40.0)	1	0 (0.00)	0.491	8 (47.1)	0.340	-	1 (100)	13 (40.6)	0.812
<b>C1G</b>	6 (60.0)	1	-	-	6 (35.3)	0.621	-	1 (100)	13 (46.4)	0.697
<b>C3G</b>	3 (30.0)	0.719	-	-	3 (23.1)	1	-	1 (100)	7 (29.2)	0.396
<b>GEN</b>	2 (20.0)	1	-	-	3 (17.6)	0.539	0 (0)	0 (0)	5 (16.1)	0.603
<b>TSX</b>	7 (70.0)	0.070	-	-	4 (23.5)	1	-	1 (100)	12 (42.9)	0.458
<b>FLU</b>	7 (70.0)	0.472	3 (75.0)	1	8 (47.1)	0.340	3 (100)	1 (100)	22 (64.7)	0.838
<b>MR</b>	3 (30.0)	0.668	-	-	7 (41.2)	0.369	-	1 (100)	-	-

R – Resistência; PEN – Penicilina; AMP – Ampicilina; AMC – Amoxicilina/ácido clavulânico; C1G – Cefalosporinas de 1ª geração; C3G – Cefalosporinas de 3ª geração; FLU – Fluoroquinolonas; TSX – Trimetoprim/sulfametoxazol; TET – Tetraciclina; GEN – Gentamicina; MR – Estirpes multirresistentes

<sup>(1)</sup> Um isolado de *Staphylococcus spp.* e a *Klebsiella spp.* não foram testados para a penicilina.

<sup>(2)</sup> Não foi testada a sensibilidade de quatro isolados de *Staphylococcus spp.* para cefalosporinas de 3ª geração.

<sup>(3)</sup> As diferenças encontradas não são estatisticamente significativas.

De entre os antibióticos testados, a gentamicina é a substância ativa com maior proporção de agentes patogénicos sensíveis (20.9% e 16.1%;  $p=0.603$ ). Apesar de todos apresentarem já algum grau de resistência, a seguir à gentamicina, os antibióticos que apresentam maior sensibilidade são a associação amoxiciclina/ácido clavulânico (38.0% e 40.6%;  $p=0.812$ ), o trimetoprim/sulfametoxazol (34.9% e 42.9%;  $p=0.458$ ) e as cefalosporinas de 3ª geração (39.5 e 29.2%;  $p=0.396$ ). Estes dados assemelham-se ao reportado por Lund, Skogtun, Sørnum & Eggertsdóttir (2015), cujo estudo, efetuado em gatos noruegueses, demonstrou que o antibiótico mais resistente, de entre os antibióticos com interesse para este trabalho, foi a penicilina. Contudo, divergindo do observado no atual estudo, o antibiótico mais sensível foi a enrofloxacin. Já noutro estudo realizado também em gatos, mas que apenas avaliou a suscetibilidade de bactérias gram-negativas, observou-se que o antibiótico mais resistente foi a ampicilina e o antibiótico mais sensível, excluindo outras classes de antibióticos não estudadas no presente trabalho, foi a amicacina, um aminoglicosídeo tal como a gentamicina (Nebbia *et al.*, 2016).

Relativamente à *Escherichia coli*, não foi analisada a sua suscetibilidade à penicilina, já que esta bactéria apresenta resistência intrínseca a este antimicrobiano. A resistência da *E.coli* à amoxiciclina e às cefalosporinas de 1ª geração foi semelhante nos dois grupos ( $p=1$ ). Porém, se compararmos a amoxiciclina à ampicilina, ambas aminopenicilinas, a frequência de resistência encontrada neste trabalho (cerca de 60%) foi superior ao descrito na bibliografia (18.7 - 47.23%) (Litster *et al.*, 2007; Moyaert *et al.*, 2013; Osugui *et al.*, 2014; Kroemer *et al.*, 2014; Thungrata *et al.*, 2015; Marques *et al.*, 2015a; Nebbia *et al.*, 2016; Marques *et al.*, 2016; Franco, 2017). Embora no atual estudo se verifique uma percentagem de resistência às cefalosporinas de 1ª geração (54.3% no grupo sem bypass e 60% no grupo com bypass;  $p=1$ ) superior à encontrada na Austrália (10.6%) e no Brasil (13%) (Litster *et al.*, 2007; Osugui *et al.*, 2014), não divergiu tanto do encontrado num estudo conduzido em gatos noruegueses (Lund *et al.*, 2015), no qual quase 60% dos isolados de *E. coli* foram intermédio-resistentes à cefalexina. Em animais sem bypass encontrou-se uma resistência da *E. coli* a cefalosporinas de 3ª geração (14/35; 40%;  $p=0.719$ ) ligeiramente superior à verificada nos animais com bypass (3/10; 30%;  $p=0.719$ ), sendo estas percentagens semelhantes às encontradas em Itália (28-38%) e em dois estudos portugueses (cerca de 30%) (Marques *et al.*, 2015a; Marques *et al.*, 2016; Nebbia *et al.* 2016). A resistência da *E. coli* à amoxiciclina/ácido clavulânico foi idêntica nos animais com bypass e sem bypass (40%;  $p=1$ ) e não divergiu muito da encontrada anteriormente (51.9% e 48.15%) em Portugal (Marques *et al.*, 2015a; Marques *et al.*, 2016). Todavia, esta resistência é superior à encontrada nos restantes estudos (Litster *et al.*, 2007; Moyaert *et al.*, 2013; Osugui *et al.*, 2014; Kroemer *et al.*, 2014; Thungrata *et al.*, 2015; Nebbia *et al.*, 2016;

Franco, 2017). Também a resistência da *E. coli* à gentamicina foi similar nos dois grupos (20.0%;  $p=1$ ), mas dentro do intervalo de resistência observada noutros trabalhos (Tabela 2) (Litster *et al.*, 2007; Osugui *et al.*, 2014; Thungrata *et al.*, 2015; Nebbia *et al.*, 2016; Marques *et al.*, 2016). É possível assinalar uma maior percentagem de resistência a fluoroquinolonas (7/10; 70%;  $p=0.473$ ) e ao trimetoprim/sulfametoxazol (7/10; 70%;  $p=0.069$ ) nas *E. coli* isoladas de animais com *bypass* comparativamente ao grupo sem *bypass* (18/35; 51.4% e 12/35; 34.3% respetivamente). A resistência da *E. coli* às fluoroquinolonas no grupo sem *bypass* é semelhante à observada num estudo anterior português (Marques *et al.*, 2015a). Porém, nos restantes estudos, a resistência encontrada é bastante inferior (Tabela 2) (Litster *et al.*, 2007; Kroemer *et al.*, 2014; Thungrata *et al.*, 2015; Nebbia *et al.*, 2016; Marques *et al.*, 2016). A resistência da *E. coli* ao trimetoprim/sulfametoxazol no grupo sem *bypass* está em concordância com o observado nos estudos de Nebbia *et al.* (2016) e Marques *et al.* (2016). Por outro lado, nos animais com *bypass* a percentagem de resistência da *E. coli* ao trimetoprim/sulfametoxazol é superior à encontrada pela maioria dos investigadores (Tabela 2) (Litster *et al.*, 2007; Moyaert *et al.*, 2013; Osugui *et al.*, 2014; Kroemer *et al.*, 2014; Thungrata *et al.*, 2015; Nebbia *et al.*, 2016; Marques *et al.*, 2016).

A suscetibilidade do *Enterococcus spp.* aos antibióticos cefalosporinas, aminoglicosídeos e trimetoprim/sulfametoxazol não foi analisada, uma vez que está descrita a existência de resistência intrínseca a estes grupos de antimicrobianos (Pomba *et al.*, 2010; Bartges, 2012; Patel *et al.*, 2015). É possível assinalar nos dois grupos uma elevada frequência de resistência do *Enterococcus spp.* à penicilina (85.7% no grupo sem *bypass* e 100% no grupo com *bypass*;  $p=1$ ) e às fluoroquinolonas (71.4% no grupo sem *bypass* e 75% no grupo com *bypass*;  $p=1$ ). De facto, observou-se uma resistência às fluoroquinolonas superior ao encontrado nos estudos de Litster *et al.* (2007) e Marques *et al.* (2015a). Os *Enterococcus spp.* do grupo com *bypass* apresentaram 100% (4/4;  $p=1$ ) de sensibilidade à amoxiciclina/ácido clavulânico, tal como se observou nos estudos de Litster *et al.* (2007) e Moyaert *et al.* (2013).

O *Staphylococcus spp.* apresentou quase total resistência à penicilina nos dois grupos (100% e 93.8%;  $p=1$ ). No grupo sem *bypass* a totalidade dos isolados foi sensível à gentamicina ( $p=0.539$ ). Embora neste estudo se tenha identificado uma resistência de 83.3% (5/6;  $p=0.340$ ) à amoxiciclina no grupo sem *bypass*, verifica-se que os *Staphylococcus spp.* provenientes do grupo com *bypass* exibem alguma diminuição da sensibilidade à maioria dos antibióticos testados, comparativamente ao grupo sem *bypass*. Há uma década atrás, Litster *et al.* (2007) encontrou valores de resistência bastante inferiores ao encontrado neste estudo. Num estudo mais recente (Moyaert *et al.*, 2013), observou-se uma total sensibilidade dos *Staphylococcus coagulase negativa* à ampicilina e à amoxiciclina/ácido clavulânico. Também no estudo de Lund *et al.* (2015),

os isolados de *Staphylococcus spp.* demonstraram cerca de 90% de sensibilidade à amoxiciclina e à cefalexina e 100% à amoxiciclina/ácido clavulânico, ao trimetoprim/sulfametoxazol e à enrofloxacin.

Tanto no caso da infecção mista de *Staphylococcus spp.* e *Enterococcus spp.* como no caso em que se isolou *Proteus spp.*, os quais ocorreram em animais sem *bypass*, os agentes bacterianos apresentaram resistência a todos os antibióticos em causa. Este facto diverge muito da resistência encontrada nos casos em que se isolou *Proteus spp.* em investigações anteriores (Tabela 3) (Litster *et al.*, 2007; Kroemer *et al.*, 2014; Marques *et al.*, 2016; Nebbia *et al.*, 2016). Também o único caso de *Klebsiella spp.* isolado numa urocultura de um gato com *bypass*, se revelou resistente a todos os antibióticos, à exceção da gentamicina. Tendo em conta os antibióticos em estudo, os casos de *Klebsiella spp.* isolados por Nebbia *et al.* (2016) apenas mostraram 100% de resistência ao trimetoprim/sulfametoxazol. Uma vez que a *Klebsiella spp.* é naturalmente resistente à ampicilina e à amoxiciclina, não foi analisada a sua suscetibilidade à amoxiciclina (Pomba, 2014; Nebbia *et al.* 2016). Os três casos de *Pseudomonas spp.* que ocorreram em animais com *bypass*, apresentaram 100% de resistência às fluoroquinolonas e total sensibilidade à gentamicina. As *Pseudomonas spp.* encontradas por Litster *et al.* (2007) e Nebbia *et al.* (2016) eram igualmente sensíveis à gentamicina, porém eram também sensíveis às fluoroquinolonas. Com exceção das fluoroquinolonas e da gentamicina, não foi analisada a suscetibilidade da *Pseudomonas spp.* aos restantes antimicrobianos, já que esta apresenta resistência intrínseca aos mesmos (Pomba, 2014; Nebbia *et al.* 2016).

Excluindo o caso de *A. xylosoxidans*, 25% (21/85) da totalidade de agentes uropatogénicos isolados nos dois grupos constituem bactérias multirresistentes, uma percentagem que se assemelha ao identificado em França (26%) (Dahan *et al.*, 2016) e que é bastante inferior ao encontrado em bactérias gram-negativas em Itália (63.4%) (Nebbia *et al.*, 2016). A proporção de estirpes de *E.coli* multirresistentes (30% e 20%,  $p=0.668$ ) e *Staphylococcus spp.* multirresistentes (41.2% e 16.7%,  $p=0.369$ ) é superior no grupo com *bypass* comparativamente ao grupo sem *bypass*, porém as diferenças não são estatisticamente significativas. Assim neste estudo obteve-se uma percentagem de *E. coli* multirresistente idêntica ao encontrado por alguns investigadores (Marques *et al.*, 2015a; Nebbia *et al.*, 2015; Marques *et al.*, 2016), sendo inferior ao encontrado nos EUA (48.6%), por Liu *et al.* (2015).

#### **3.4. Antibioterapia prescrita**

No grupo sem *bypass*, e perante a suspeita de ITU, cerca de um terço dos animais (29/86; 33.7%) foram submetidos a antibioterapia empírica. Após urocultura verificou-se que 65.5% (19/29) desses animais teve um resultado compatível com infecção. Do total

de animais com *bypass*, 30.0% (12/40) foram submetidos a antibioterapia empírica, confirmando-se a infeção em 58.3% dos animais (7/12).

Na Tabela 11 apresentam-se os resultados da antibioterapia empírica e da antibioterapia dirigida prescrita nos animais em que foi confirmada a infeção, distinguindo os dois grupos.

**Tabela 11** - Antibioterapia prescrita empiricamente e após TSA, nos animais com ITU

	Antibioterapia empírica		Antibioterapia dirigida	
	Animais sem <i>bypass</i>	Animais com <i>bypass</i>	Animais sem <i>bypass</i>	Animais com <i>bypass</i>
	Número (%)	Número (%)	Número (%)	Número (%)
Amoxiciclina/ ácido clavulânico	12 (33.3%)	4 (44.4%)	20 (40.0%)	15 (41.7%)
Enrofloxacina	13 (36.1%)	1 (11.1%)	9 (18.0%)	3 (8.33%)
Pradofloxacina	1 (2.78%)	-	1 (2.00%)	-
Ciprofloxacina	1 (2.78%)	-	-	-
Marbofloxacina	-	1 (11.1%)	1 (2.00%)	-
Cefalexina (C1G)	3 (8.33%)	-	4 (8.00%)	-
Cefovecina (C3G)	3 (8.33%)	2 (22.2%)	3 (6.00%)	3 (8.33%)
Ceftriaxona (C3G)	1 (2.78%)	-	1 (2.00%)	-
Ceftazidima (C3G)	-	-	1 (2.00%)	-
Doxiciclina	2 (5.56%)	1 (11.1%)	1 (2.00%)	2 (5.56%)
Trimetoprim / Sulfametoxazol	-	-	1 (2.00%)	2 (5.56%)
Nitrofurantoína	-	-	1 (2.00%)	1 (2.78%)
Amicacina	-	-	1 (2.00%)	-
Desconhecido	-	-	6 (12.0%)	10 (27.8%)
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>9</b>	<b>50</b>	<b>36</b>

Analisando o histórico dos animais com ITU confirmada foi possível obter algumas informações relativamente à antibioterapia prescrita. A quantidade de gatos submetidos a antibioterapia empírica, quer em animais com *bypass*, quer em animais sem *bypass*, foi na ordem dos 30%. É de notar que aquando da realização do procedimento cirúrgico de colocação do *bypass*, estes animais são geralmente submetidos a antibioterapia empírica, o que pode contribuir em parte para a proporção de animais submetidos a tratamento empírico no grupo em questão. Na maioria dos casos, em ambos os grupos, o antibiótico escolhido perante a suspeita de infeção, e antecipadamente ao conhecimento do resultado da cultura de urina, foi a associação amoxiciclina/ácido clavulânico (33.3% e 44.4%). Nos animais sem *bypass*, o segundo antibiótico mais prescrito de forma empírica foi a enrofloxacina (36.1%), seguida, por ordem

decrecente, pela cefalexina e cefovecina (8.33% cada), doxiciclina (5.56%) e pradofloxacina, ciprofloxacina e ceftriaxona (2.78% cada). Nos gatos com *bypass*, a cefovecina (22.2%) foi o segundo antibiótico mais prescrito empiricamente, seguida pela enrofloxacina, marbofloxacina e doxiciclina (11.1% cada).

Infelizmente, desconhece-se qual o antibiótico escolhido após o resultado do antibiograma em diversos casos, devido a lacunas de informação na ficha clínica destes animais. Como antibioterapia dirigida, nos dois grupos, a amoxiciclina/ácido clavulânico foi o antimicrobiano prescrito no maior número de casos (40.0% e 41.7%), seguido pela enrofloxacina (18.0% e 8.33%). Nos animais sem *bypass*, prescreveu-se ainda cefalexina (8.00%) e cefovecina (6.00%); bem como os antibióticos pradofloxacina, marbofloxacina, ceftriaxona, ceftazidima, doxiciclina, trimetoprim/sulfametoxazol, nitrofurantoína e amicacina que foram prescritos apenas uma única vez (2.00% cada). Nos gatos com *bypass* foram prescritos também os antibióticos cefovecina (8.33%), doxiciclina (5.56%), trimetoprim/sulfametoxazol (5.56%) e nitrofurantoína (2.78%).

Como já foi referido, e apesar de não haver uma forte evidência de benefício no uso da associação amoxiciclina/ácido clavulânico por contraponto à utilização de amoxiciclina isolada, optou-se sempre por usar o  $\beta$ -lactâmico potenciado. Ao contrário das recomendações atuais, as fluoroquinolonas, especialmente a enrofloxacina, foram utilizadas como antibiótico de 1ª linha. A prescrição de fluoroquinolonas na infeção do trato urinário não é, contudo, uma prática incomum. De facto, num hospital escolar veterinário de Itália, a classe antimicrobiana mais prescrita foi precisamente esta, contando com uma frequência de 62.7% (Escher *et al.*, 2011). Por sua vez, divergindo do recomendado, a associação trimetoprim/sulfametoxazol foi escassamente prescrita, o que se deveu, possivelmente, aos efeitos secundários que lhe são inerentes.

Tal como é recomendado por alguns autores, a cefalexina, uma cefalosporina de 1ª geração, foi usada casualmente como antibiótico de 1ª linha. Também a doxiciclina foi prescrita algumas vezes, tanto empiricamente como após o TSA. Apesar de não ser o mais indicado, foi prescrito ocasionalmente uma cefalosporina de 3ª geração, a cefovecina, provavelmente porque a sua posologia permite suplantar a dificuldade de administração e de adesão à terapêutica observada na administração de outras moléculas, sobretudo em gatos pouco dóceis.

A escolha dos antibióticos a utilizar no tratamento destas infeções urinárias não foi sempre feita de acordo com as normas de orientação, porém deve-se ter em consideração que muitos dos agentes uropatogénicos isolados apresentaram uma elevada resistência antimicrobiana, o que certamente limitou as opções de antibióticos e levou à escolha de antibióticos de 2ª e 3ª linha. Além disso, outros fatores podem ter sido considerados na escolha do antibiótico a prescrever, nomeadamente a presença

de doenças concomitantes, a posologia e segurança do antimicrobiano, as vias de administração possíveis, o custo e a disponibilidade comercial.

### **3.5. Limitações do estudo**

Pelo seu carácter retrospectivo, este estudo apresenta algumas limitações. A existência de falhas de informação nas fichas clínicas dos animais; o facto de as culturas e testes de sensibilidade provirem de diferentes laboratórios, podendo não só ter sido aplicados diferentes métodos de cultura e isolamento bacteriano, mas também podem ter sido considerados diferentes pontos de corte para caracterização da suscetibilidade a cada antibiótico; as diferenças no painel de antibióticos testados nos diferentes laboratórios e ao longo dos anos, não havendo testagem de alguns isolados a certos antibióticos em estudo; bem como a não classificação dos microrganismos a nível da espécie no laboratório interno do hospital, são alguns exemplos. Adicionalmente, num estudo retrospectivo não é possível assegurar que os testes de sensibilidade a antibióticos são realizados e interpretados de acordo com as diretrizes internacionais. O facto de as bactérias classificadas com suscetibilidade intermédia nos TSAs de laboratórios externos terem sido consideradas como sensíveis neste estudo, pelas razões atrás explicadas, pode constituir uma fonte de erro. Caso existissem animais sob antibioterapia no momento da colheita de urina para realização de urocultura, estas uroculturas deveriam ser excluídas, pois apesar de poderem ter infeção do trato urinário, ao estarem em tratamento pode não haver crescimento bacteriano, falseando assim os resultados laboratoriais. Porém, o facto de nem sempre estarem anotadas todas as prescrições de antibióticos nas fichas clínicas dos animais, impossibilita a descoberta de tais casos.

#### **4. Conclusão e perspectivas futuras**

O presente trabalho teve como objetivo contribuir para a caracterização da infecção do trato urinário felino num hospital veterinário de Lisboa e comparar dois grupos distinguíveis pela ausência ou presença de *bypass* ureteral subcutâneo.

É importante assinalar que no grupo sem *bypass* os machos foram significativamente mais afetados por ITUs, enquanto no grupo com *bypass* as fêmeas estão em maioria.

Os agentes uropatogénicos isolados no presente estudo estão em concordância com o previamente descrito, excetuando no grupo de gatos com *bypass*, em que se verifica uma menor infecção do trato urinário por *E. coli* e maior infecção por *Staphylococcus spp.* Considerando a suscetibilidade e resistência microbianas globais verificadas, não se encontraram discrepâncias significativas entre a suscetibilidade dos dois grupos, observando-se que a penicilina foi o antibiótico com maior taxa de resistência e a gentamicina foi o antibiótico com maior proporção de agentes patogénicos sensíveis.

Dos antibióticos de 1ª linha para a terapêutica de infeções do trato urinário, a amoxiciclina foi o que apresentou menor suscetibilidade. Porém, as associações amoxiciclina/ácido clavulânico e trimetoprim/sulfametoxazol apresentaram também uma resistência significativa. De igual modo, as fluoroquinolonas, os antimicrobianos recomendados para o tratamento de pielonefrites, demonstram uma resistência considerável.

Analisando a suscetibilidade individual dos agentes uropatogénicos isolados, encontraram-se algumas diferenças comparativamente ao descrito na literatura e entre os dois grupos, todavia, estas não são estatisticamente significativas. As diferenças observadas comparativamente à bibliografia existente apontam para a existência de uma variação geográfica e temporal dos perfis de suscetibilidade microbiana, reforçando a necessidade de conhecer os agentes patogénicos implicados na ITU e os seus padrões de suscetibilidade em cada região geográfica, bem como a importância da realização de uroculturas e testes de sensibilidade, de modo a instituir uma antibioterapia racional e apropriada a cada caso.

Foi possível identificar 25% de estirpes multirresistentes na totalidade de agentes uropatogénicos isolados nos dois grupos. A existência de multirresistência destaca não só a importância de manter uma atitude vigilante face ao surgimento destas estirpes, como também a necessidade de fazer o possível para minimizar a sua emergência, principalmente através da realização de testes de sensibilidade aos antibióticos, de modo a evitar falhas terapêuticas, e do seguimento das normas de orientação de prescrição de antibióticos.

A caracterização da ITU como complicação da colocação de *bypass* ureterais subcutâneos carece de informação publicada. Existe alguma informação acerca da sua

frequência, mas limitada a longo prazo, sendo ainda mais escassa a informação sobre os seus agentes etiológicos e padrões de suscetibilidade, o que é compreensível, já que só mais recentemente houve um incremento na aplicação desta técnica em consequência da sua maior aceitação. Tendo em conta as limitações dos estudos retrospectivos, seria interessante fazer um estudo prospetivo que avaliasse estes parâmetros a longo prazo. Seria igualmente interessante tentar quantificar o contributo real das algaliações para o desenvolvimento de ITUs nestes animais. Existe assim possibilidade para mais investigações futuras nesta área.

Tendo em conta o aumento da resistência antimicrobiana em medicina veterinária, é essencial a dinamização de programas de monitorização da resistência antimicrobiana em animais de companhia, bem como a elaboração de normas de orientação sobre o uso de antibióticos em diversas infeções, inclusive em ITUs, de forma a se instituir uma antibioterapia prudente e adequada, e assim reduzir as pressões de seleção que levam à emergência de resistência. Para que isto seja possível, é importante a realização de mais estudos, nos quais se monitorize o uso de antibióticos e se procure conhecer os principais agentes etiológicos e os seus padrões de suscetibilidade em cada região e em cada centro de atendimento médico veterinário.

## Bibliografia

Aisenberg G, Rolston K.V, Safdar A. (2004). Bacteraemia caused by *Achromobacter* and *Alcaligenes* species in 46 patients with cancer (1989-2003). *Cancer*, 101, 2134-40.

Allison S.O, Artwoh J.E, Fortman J.D, Pogwizd S, Jeanes J, Koske S, Pinkerton M.E, Haschek W.M, Messick J. (2007). Iatrogenic hemolytic anemia and endocarditis in New Zealand white rabbits secondary to *Achromobacter xylosoxidans* infection. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 46(6), 58-62.

Anderson G.A, Palermo J.J, Schilling J.D, Roth R, Heuser J, Hultgren S.J. (2003). Intracellular bacterial bio-film like pods in urinary tract infections. *Science*, 301, 105–107.

Arciola C.R, Campoccia D, Speziale P, Montanaro L, Costerton JW. (2012). Biofilm formation in *Staphylococcus* implant infections: A review of molecular mechanisms and implications for biofilm-resistant materials. *Biomaterials*, 33, 5967–5982.

Bailiff N.L, Nelson R.W, Feldman E.C, Westropp J.L, Ling G.V, Jang S.S, Kass P.H. (2006). Frequency and risk factors for urinary tract infection in cats with diabetes mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 850–855.

Bailiff N.L, Westropp J.L, Nelson R.W, Sykes J.E, Owens S.D, Kass P.H. (2008). Evaluation of urine specific gravity and urine sediment as risk factors for urinary tract infections in cats. *Veterinary Clinical Pathology*, 37, 317–322.

Ball K.R, Rubin J.E, Chirino-Trejo M, Dowling P.M. (2008). Antimicrobial resistance and prevalence of canine uropathogens at the Western College of Veterinary Medicine Veterinary Teaching Hospital, 2002–2007. *The Canadian Veterinary Journal*, 49(10),985–90.

Barsanti J.A., Blue J., Edmunds J. (1985). Urinary tract infection due to indwelling bladder catheters in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 187 (4), 384–388.

Barsanti J.A, Shotts E.B, Crowell WA, Finco DR, Brown J. (1992). Effect of therapy on susceptibility to urinary tract infection in male cats with indwelling urethral catheters. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 6(2),64-70.

Barsanti J.A. (2012). Genitourinary infections. In: Greene C.E (Eds.). *Infectious Diseases of the Dog and Cat* (4<sup>a</sup> Ed.). (pp.1013-1030). St. Louis: Elsevier Saunders.

Bartges J.W. (2004). Diagnosis of urinary tract infections. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 34, 923-933.

Bartges J.W. (2007). Bacterial Urinary Tract Infections. In: *Proceedings of North American Veterinary Conference 2007*. (pp.671-673). Orlando, Florida, Estados Unidos da América.

Bartges J.W. (2012). Urinary tract infections. In: *Proceedings of the International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians*. (pp.65-67). Rimini, Italia.

Beck K.M, Waisglass S.E, Dick H.L, Weese J.S. (2012). Prevalence of meticillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) from skin and carriage sites of dogs after treatment of their meticillin-resistant or meticillin-sensitive staphylococcal pyoderma. *Veterinary Dermatology Journal*, 23,369–375, e66–7.

Berent A & Weisse C. (2014). *The SUB - A Subcutaneous Ureteral Bypass System: A Surgical Guide*. Acedido em 19 Mar, 2017, disponível em: <http://www.norfolkvetproducts.com/PDF'S/SUB%20New%20Surgery%20Guide%20april%202014.pdf>

Berent A.C, Weisse C.W, Todd K, Bagley D.H. (2014). Technical and clinical outcomes of ureteral stenting in cats with benign ureteral obstruction: 69 cases (2006–2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 244, 559–576.

Bubenik L.J., Hosgood G.L., Waldron D.R., Snow L.A. (2007). Frequency of urinary tract infection in catheterized dogs and comparison of bacterial culture and susceptibility testing results for catheterized and noncatheterized dogs with urinary tract infections. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231(6), 893–899.

Buffington C.A, Chew D.J, Kendall M.S, Scrivani P.V, Thompson S.B, Blaisdell JL, Woodworth B.E. (1997). Clinical evaluation of cats with nonobstructive urinary tract diseases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 210(1),46–50.

Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, Meacci F, Nesi G, D'Elia C, Malossini G, Boddi V, Bartoletti R. (2012). The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: To treat or not to treat? *Clinical Infectious Diseases*, 55,771–777.

Castanheira B.A.M.G. (2013). *Mecanismos de resistência a antibióticos*. Monografia de mestrado integrado em ciências farmacêuticas. Lisboa: Faculdade ciências e tecnologias da saúde - Universidade lusófona de humanidades e tecnologias.

Chang S., Lo D., Wei H., Kuo H. (2015). Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from canine urinary tract Infections. *Journal of Veterinary Medical Science*, 77(1), 59–65.

Chastre, J., Wolff, M., Fagon, J.Y., Chevret, S., Thomas, F., Wermert, D., Clementi, E., Gonzalez, J., Jusserand, D., Asfar, P., Perrin D, Fieux F, Aubas S; PneumaA Trial Group. (2003). Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: A randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, 290, 2588–2598.

Chew, D.J., DiBartola, S.P., Schenck, P.A. (2011). Cystitis and urethritis: urinary tract infection. In Chew D.J., DiBartola S.P., Schenck P.A., *Canine and feline nephrology and urology*, (2nd ed.). (pp.240-271). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.

Chou H.I, Chen K.S., Wang H.C., Lee W.M. (2016). Effects of cranberry extract on prevention of urinary tract infection in dogs and on adhesion of *Escherichia coli* to Madin-Darby canine kidney cells. *American Journal of Veterinary Research*, 77 (4), 421-7.

Clare S, Hartmann F, Jooss M, Bachar E, Wong Y.Y, Trepanier L.A, Viviano K.R. (2014). Short-and long-term cure rates of short duration trimethoprim-sulfamethoxazole treatment in female dogs with uncomplicated bacterial cystitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28,818–26.

Commission Notice (2015). Guidelines for the prudent use of antimicrobials in veterinary medicine. *Official Journal of the European Union*, C 299/04.

Dahan J., Théron M. L., Benmaadi S., Perrin T., Rivière G., Vazquez L., Fontenel B., Concordet D., Lavoué R. (2016). Evolution of uropathogens antimicrobial resistance in a french veterinary teaching hospital: a 10-year retrospective study. [abstract]. Research Communications of the 25th ECVIM-CA Congress. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(1),380.

Damborg P & Guardabassi L. (2012). Resistance report for clinical isolates from dogs and cats (June 2011 - June 2012). Tech. rep., SunD Vet Diagnostik, Department of Veterinary Disease Biology, Copenhagen University.

Darouiche R.O & Hull R.A. (2012). Bacterial interference for prevention of urinary tract infection. *Clinical Infectious Diseases*, 55(10),1400–7.

Davidson, A., Ling, G., Stevens, F., Frant, C., Johnson, D., Lang, S. (1992). Urinary tract infection in cats: a retrospective study 1977–1989. *California Veterinarian*, 46 (5), 32–34.

Defarges A, Berent A, Dunn M. (2013). New Alternatives for Minimally Invasive Management of Uroliths: Uretoliths. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian*, 35(3), E4.

Deroy C., Leal R.O., Rossetti D., Ragetly G., Bismuth C., Vallefucio R, Hernandez J., Poncet C. (2017). The medical perspective about the use of Subcutaneous Ureteral *Bypass* versus ureteral stent in feline ureterolithiasis management: a retrospective comparative study. [abstract]. Research Communications of the 26th ECVIM-CA Congress. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31,186–270.

De Vita D., Antell H., Giordano S. (2013). Effectiveness of intravesical hyaluronic acid with or without chondroitin sulfate for recurrent bacterial cystitis in adult women: a meta-analysis. *International Urogynecology Journal*; 24(4), 545-52.

Dokuzeylül B, Kahraman B.B, Bayrakal A, Siğirci B.D., Çelik B., İkiz S., Kayar A., Erman M. (2015). Bacterial species isolated from cats with lower urinary tract infection and their susceptibilities to cefovecin. *Irish Veterinary Journal*, 68(1), 2.

Dorsch R., Remer C., Sauter-Louis C., Hartmann K. (2014). Feline lower urinary tract disease in a German cat population. A retrospective analysis of demographic data, causes and clinical signs. *Tierärztliche Praxis Kleintiere*, 42(4), 231-9.

Dorsch R., von Vopelius-Feldt C.V., Wolf G., Straubinger R.K., Hartmann K. (2015). Feline urinary tract pathogens: prevalence of bacterial species and antimicrobial resistance over a 10-year period. *Veterinary Record*,176 (8), 201.

Dorsch R., von Vopelius-Feldt C., Wolf G., Mueller R.S., Straubinger R.K., Hartmann K. (2016). Urinary tract infections in cats. Prevalence of comorbidities and bacterial species, and determination of antimicrobial susceptibility to commonly used antimicrobial agents. *Tierärztliche Praxis Kleintiere*, 44(4), 227-36.

Dossin O., Germain C., Braun J.P. (2003). Comparison of the techniques of evaluation of urine dilution/concentration in the dog. *Journal of Veterinary Medicine Series Aphysiology Pathology Clinical Medicine*, 50(6), 322-325.

Duggan J.M, Goldstein S.J, Chenoweth C.E, Kauffman C.A, Bradley S.F. (1996). *Achromobacter xylosoxidans* bacteraemia: report of four cases and review of the literature. *Clinical Infectious Diseases*, 23,569-76.

Dutil L, Irwin R, Finley R, Ng L.K., Avery B., Boerlin P., Bourgault A.M., Cole L., Daignault D., Desruisseau A., Demczuk W., Hoang L., Horsman G.B., Ismail J., Jamieson F., Maki A., Pacagnella A., Pillai D.R. (2010). Ceftiofur resistance in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from chicken meat and humans, Canada. *Emerging Infectious Disease Journal*, 16,48–54.

Eggertsdottir A.V, Lund H.S, Krontveit R, Sorum H. (2007). Bacteriuria in cats with feline lower urinary tract disease: a clinical study of 134 cases in Norway. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9, 458–465.

Escher M., Vanni M., Intorre L., Caprioli A., Tognetti R., Scavia G. (2011). Use of antimicrobials in companion animal practice: a retrospective study in a veterinary teaching hospital in Italy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66, 920–927.

Faires M & Weese J.S. (2008). Risk factors associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in dogs and cats. In: *Proceedings of the American Society for Microbiology meeting on antimicrobial resistance in zoonotic bacteria and foodborne pathogens*. (S8, 3). Copenhagen, Dinamarca.

Faires M.C, Tater K.C, Weese J.S. (2009). An investigation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in people and pets in the same household with an infected person or infected pet. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235,540–543.

Faires M.C., Traverse M., Tater K.C., Pearl D.L., Weese J.S. (2010). Methicillin-Resistant and -Susceptible *Staphylococcus aureus* Infections in Dogs. *Emerging Infectious Diseases*, 16(1) 69–75.

Féria M.C. (2001). *Infeção do trato urinário no cão por Escherichia coli: Abordagem molecular ao diagnóstico, fisiopatologia e resistência às  $\beta$ -lactaminas*. Dissertação de Doutoramento. Lisboa, Portugal: Faculdade de Medicina Veterinária - Universidade Técnica de Lisboa.

Firmida M.C, Pereira R.H, Silva E.A, Marques E.A, Lopes A.J. (2016). Clinical impact of *Achromobacter xylosoxidans* colonization/infection in patients with cystic fibrosis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 49(4), e5097.

Forrester S.D, Troy G.C, Dalton M.N, Huffman J.W, Holtzman G. (1999). Retrospective evaluation of urinary tract infection in 42 dogs with hyperadrenocorticism or diabetes mellitus or both. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13, 557–560.

Franco A.S. (2017). *Infeção do trato urinário por Escherichia coli em cães e gatos: Mecanismos moleculares de resistência aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos*. Dissertação de mestrado integrado em medicina veterinária. Lisboa, Portugal: Faculdade de Medicina Veterinária - Universidade de Lisboa.

Frota J.B. (2010). Infecções do trato urinário. In: Nelson R.W. e Couto C.G. (Eds.), *Medicina interna de pequenos animais* (4ª Ed.). (pp. 663-669). Rio de Janeiro, Brasil: Elsevier.

Fünfstück R, Stein G, Wessel G, Tschäpe H, Kunath H, Bergner M. (1986). Virulence properties of *Escherichia coli* strains in patients with chronic pyelonephritis. *Infection*, 14(3),145–50.

Fux C.A, Costerton J.W, Stewart P.S, Stoodley P. (2005). Survival strategies of infectious biofilms. *Trends in Microbiology*, 13, 34–40.

Gatoria I.S., Saini N.S., Rai T.S., Dwivedi P.N. (2006). Comparison of three techniques for the diagnosis of urinary tract infections in dogs with urolithiasis. *Journal of Small Animal Practice*, 47(12), 727–732.

Gerber B, Boretti F.S, Kley S, Laluha P, Müller C, Sieber N, Unterer S, Wenger M, Flückiger M, Glaus T, Reusch CE. (2005). Evaluation of clinical signs and causes of lower urinary tract disease in European cats. *Journal of Small Animal Practice*, 46, 571–577.

Gibson J.S, Morton J.M, Cobbold R.N, Sidjabat H.E, Filippich L.J, Trott D.J. (2008). Multidrug-resistant *E. coli* and enterobacter extraintestinal infection in 37 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(4),844–50.

Giguère S., Prescott J.F., Dowling P.M. (Eds.). (2013). Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine (5<sup>th</sup> Ed.). Iowa: John Wiley & Sons, Inc.

Girling S.L, Innes J.F. (2006). Infection of a total hip prosthesis in a dog caused by *Achromobacter (Alcaligenes) xylosoxidans*. *Journal of Small Animal Practice*, 47, 747–750.

Gregory C. & Vasseur P. (1983). Long-term examination of cats with perineal urethrostomy. *Veterinary Surgery journal*, 12, 210–212.

Griffin D.W. & Gregory C.R. (1992). Prevalence of bacterial urinary tract infection after perineal urethrostomy in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 200(5),681–4.

Guardabassi L., Schwarz S., Lloyd D.H. (2004). Pet animals as reservoirs of antimicrobialresistant bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 54(2), 321-332.

Guardabassi L., Jensen L. B., Kruse H. (2008). Guidelines for antimicrobial use in dogs and cats. (Eds.). *Guide to Antimicrobial Use in Animals*. (pp. 193-196). Oxford: Blackwell Publishing.

Gugliotta G., Calagna G., Adile G., Polito S., Saitta S., Speciale P., Palomba S., Perino A., Granese R., Adile B. (2015). Is intravesical instillation of hyaluronic acid and chondroitin sulfate useful in preventing recurrent bacterial cystitis? A multicenter case control analysis. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*; 54(5), 537–540.

Harding G.K., Zhanel G.G., Nicolle L.E., Cheang M. (2002). Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *New England Journal of Medicine*, 347,1576–1583.

Haenni M, Saras E, Châtre P, Médaille C, Bes M, Madec J.Y, Laurent F. (2012). A USA300 variant and other human-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains infecting cats and dogs in France. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67,326–329.

Hancock V, Ferrieres L, Klemm P. (2007). Biofilm formation by asymptomatic and virulent urinary tract infectious *Escherichia coli* strains. *FEMS Microbiology Lett*, 267,30–7.

Hernandez J, Bota D, Farbos M, Bernardin F, Ragetly G, Médaille C. (2013). Risk factors for urinary tract infection with multiple drug-resistant *Escherichia coli* in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16(2), 75-81.

Holloway S, Trott D, Shipstone M, Barrs V, Malik R, Burrows M. (2013). Urinary tract. In: Australasian Infectious Diseases Advisory Panel (AIDAP). *Antibiotic Prescribing Detailed Guidelines*. (pp.107-115). Australia: Zoetis Inc.

Howell A.B. (2007). Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. *Molecular Nutrition & Food Research*, 51(6),732–7.

Howell A.B, Griffin D.W, Whalen M.O. (2010). Inhibition of P-fibriated *Escherichia coli* adhesion in an innovational ex-vivo model in dogs receiving a bioactive cranberry tablet (crananidin). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24,660.

Hugonnard M, Chalvet-Monfray K, Dernis J, Pouzot-Nevoret C, Barthélémy A, Vialard J, Goy-Thollot I. (2013). Occurrence of bacteriuria in 18 catheterised cats with obstructive lower urinary tract disease: a pilot study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(10), 843-8.

Hurst R.E. (1994). Structure, function, and pathology of proteoglycans and glycosaminoglycans in the urinary tract. *World Journal of Urology*, 12(1),3–10.

Hutchins R.G, Bailey C.S, Jacob M.E, Harris T.L, Wood M.W, Saker K.E, Vaden S.L. (2013). The effect of an oral probiotic containing *Lactobacillus*, bifidobacterium, and *Bacillus* species on the vaginal microbiota of spayed female dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27,1368–71.

Hutchins R.G, Vaden S.L, Jacob M.E, Harris T.L, Bowles K.D, Wood M.W, Bailey C.S. (2014). Vaginal microbiota of spayed dogs with or without recurrent urinary tract infections. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(2), 300-4.

Jackson CR, Fedorka-Cray PJ, Davis JA, Barrett JB, Brousse JH, Gustafson J, Kucher M. (2010). Mechanisms of antimicrobial resistance and genetic relatedness among enterococci isolated from dogs and cats in the United States. *Journal of Applied Microbiology*, 108, 2171.

Jessen L.R., Sorensen T.M., Bjornvad C.R., Nielsen S.S., Guardabassi L. (2015a). Effect of antibiotic treatment in canine and feline urinary tract infections: A systematic review. *The Veterinary Journal*, 203, 270–277.

Jessen L.R., Damborg P.P., Spohr A., Schjøth B., Wiinberg B., Houser G., Willesen J., Schjaerff M., Eriksen T., Jensen V.F., Guardabassi L. (2015b). Organ and disease specific recommendations: The urinary tract. In *Antibiotic Use Guidelines for Companion Animal Practice*. The Danish Small Animal Veterinary Association, SvHKS. (pp. 48-53). Copenhagen, Dinamarca.

Johnson J.R, Kaster N, Kuskowski M.A, Ling G.V. (2003). Identification of urovirulence traits in *Escherichia coli* by comparison of urinary and rectal *E. coli* isolates from dogs with urinary tract infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 41,337–45.

Johnson J.R & Clabots C. (2006). Sharing of virulent *Escherichia coli* clones among household members of a woman with acute cystitis. *Clinical Infectious Diseases*, 43, e101–e108.

Johnson J.R, Owens K, Gajewski A and Clabots C. (2008). *Escherichia coli* colonization patterns among human household members and pets, with attention to acute urinary tract infection. *Journal of Infectious Diseases*, 197, 218–224.

Johnson J.R, Miller S, Johnston B, Clabots C, Debroy C. (2009). Sharing of *Escherichia coli* sequence type ST131 and other multidrug-resistant and urovirulent *E. coli* strains among dogs and cats within a household. *Journal of Clinical Microbiology*, 47,3721–3725.

Khanna T, Friendship R, Dewey C, Weese J.S. (2008). Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Veterinary Microbiology*, 128,298–303.

Kroemer S., El Garch F., Galland D., Petit J.L., Woehrle F., Boulouis H.J. (2014). Antibiotic susceptibility of bacteria isolated from infections in cats and dogs throughout Europe (2002-2009). *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases*, 37(2), 97-108.

Kruger J.M, Osborne C.A, Goyal S.M, Wickstrom S.L, Johnston G.R, Fletcher T.F, Brown P.A. (1991). Clinical evaluation of cats with lower urinary tract disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 199(2), 211–6.

KuKanich K.S & Lubbers B.V. (2015). Review of Enterococci Isolated from Canine and Feline Urine Specimens from 2006 to 2011. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 51,148–154.

Lappin M.R, Blondeau J., Booth D., Breitschwerdt E.B., Guardabassi L., Lloyd D.H., Papich M.G., Rankin S.C., Sykes J.E., Turnidge J., Weese J.S. (2012). Antimicrobial use Guidelines for Treatment of Respiratory Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(2), 279-294.

Lees, G.E. (1984). Epidemiology of naturally occurring feline bacterial urinary tract infections. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 14(3), 471-479.

Lefebvre S.L, Reid-Smith RJ, Waltner-Toews D, Weese JS. (2009). Incidence of acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, and other health-care-associated pathogens by dogs that participate in animal-assisted interventions. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 234,1404–1417.

Lekcharoensuk C, Osborne C.A, Lulich J.P. (2001). Epidemiologic study of risk factors for lower urinary tract diseases in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218, 1429–1435.

Lethaby A, Ayeleke R.O, Roberts H. (2016). Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 31 (8), CD001500.

Lilly J.D & Parsons C.L. (1990). Bladder surface glycosaminoglycans is a human epithelial permeability barrier. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 171 (6),493–6.

Ling G.V, Norris C.R, Franti C.E, Eisele P.H, Johnson D.L, Ruby A.L, Jang S.S. (2001). Interrelations of organism prevalence, specimen collection method, and host age, sex, and breed among 8,354 canine urinary tract infections (1969–1995). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(4),341–7.

Lipovac M., Kurz C., Reithmayr F., Verhoeven H.C., Huber J.C., Imhof M. (2007). Prevention of recurrent bacterial urinary tract infections by intravesical instillation of hyaluronic acid. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 96 (3), 192-195.

Litster A, Moss S.M, Honnery M, Rees B, Trott D.J. (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. *Veterinary Microbiology*, 121(1–2),182–8.

Litster A, Moss S, Platell J, Trott D.J. (2009). Occult bacterial lower urinary tract infections in cats – urinalysis and culture findings. *Veterinary Microbiology*, 136, 130–134.

Litster A, Thompson M, Moss S, Trott D.J. (2011). Feline bacterial urinary tract infections: an update on an evolving clinical problem. *The Veterinary Journal*, 187,18–22.

Liu C, Guo J, Yan W, Jin Y, Pan F, Fang X, Qin L, Liu C. (2017). Hospital-acquired pneumonia due to *Achromobacter xylosoxidans* in the elderly: A single-center retrospective study in Beijing. *Journal of Infection in Developing Countries*, 11(1),10-18.

Liu X, Thungrat K, Boothe D.M. (2015). Multilocus Sequence Typing and Virulence Profiles in Uropathogenic *Escherichia coli* Isolated from Cats in the United States. *PLoS ONE*, 10(11), e0143335.

Livet V., Pillard P., Goy-Thollot I., Maleca D., Cabon Q., Remy D., Fau D., Viguier É., Pouzot C., Carozzo C., Cachon T. (2016). Placement of subcutaneous ureteral bypasses without fluoroscopic guidance with ureteral obstruction: 19 cases (2014-2016). *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1-10.

Liwa A.C. & Jaka H. (2015). Antimicrobial resistance: Mechanisms of action of antimicrobial agentes. In: Méndez-Vilas A. (Ed). *The Battle Against Microbial Pathogens: Basic Science, Technological Advances and Educational Programs*. (pp.876-885). Badajoz, Espanha: Formatex.

Lund H.S., Skogtun G., Sørnum H., Eggertsdóttir A.V. (2015). Antimicrobial susceptibility in bacterial isolates from Norwegian cats with lower urinary tract disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(6), 507–515.

Madersbacher H., van Ophoven A., van Kerrebroeck P. (2013). GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans—a review. *Neurourology and Urodynamics*; 32, 9–18.

Magalhães S.R.J, Loeffler A., Lindsay J., Rich M., Roberts L., Smith H., Lloyd D.H, Pfeiffer D.U. (2010). Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in dogs and cats: a case-control study. *Veterinary Research*, 41(5), 55.

Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., Giske C.G., *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, 268-281.

Mandrell T.D. (1991). *Achromobacter xylosoxidans* infection in baboons. *Laboratory Animal Science*, 41, 506–508.

Marques C.S., Manteigas F.S., Santos F.A., Valente J.D., Delgado R.L., Barragão S.A, Tomé T.L., Pomba C.F., Fonseca M.J. (2015a). *Antimicrobial Resistance in Feline Urinary Tract Infections*. Acedido em 26 Jun, 2017, disponível em: <http://www.vin.com/members/cms/project/defaultadv1.aspx?id=7582277&pid=16254>

Marques C.S., Couto N., Belas A., Saial D., Delgado M., Pomba C.F. (2015b). Emergence of multidrug-resistant bacteria causing urinary tract infections in companion animals: a 14-year retrospective study in Portugal. [abstract]. Research Communications of the 24th ECVIM-CA Congress. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(1),455.

Marques C.S., Gama L.T., Belas A., Bergström K, Beurlet S, Briend-Marchal A, et al. (2016). European multicenter study on antimicrobial resistance in bacteria isolated from companion animal urinary tract infections. *BMC Veterinary Research*,12, 213.

Martinez-ruzafa I., Kruger J.M., Miller R., Swenson C. L., Bolin C.A., Kaneene J. B. (2012). Clinical features and risk factors for development of urinary tract infections in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14, 729–740.

Mayer-Roenne B, Goldstein RE, Erb HN. (2007). Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9, 124–132.

Morley P.S, Apley M.D, Besser T.E, Burney D.P, Fedorka-Cray P.J, Papich M.G, Traub-Dargatz J.L, Weese J.S. (2005). Antimicrobial drug use in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(4),617–29.

Moyaert H., El Garch F., de Jong A., Klein U., Rigaut D., Stegemann M., Thomas V., Vallé M. (2013). *Antimicrobial Susceptibility Monitoring of Urinary Tract and Prostatic Pathogens Isolated From Diseased Dogs and Cats Across Europe (Compath I, 2008–2010)*. 23rd ECVIM-CA Congress. Acedido em 26 Jun, 2017, disponível em: <http://www.vin.com/members/cms/project/defaultadv1.aspx?id=5889195&pid=11384>

Nebbia P, Odore R, Tramuta C, Malabaila A, Robino P. (2015). Prevalence of multidrug resistance in canine and human uropathogenic isolates. *Veterinaria*, 29, 1-5.

Nebbia P., Odore R., Tramuta C., Borrelli A., Malabail A., Crocilla, C., Robino P. (2016). Antimicrobial susceptibility pattern of gram negative bacteria isolated from feline urinary tract infections (UTIs): a retrospective study from 2011 to 2014. *Journal of Veterinary Sciences*, 17(1), 47-52.

Neto K.A.T, Castilho L.N, Reis L.O. (2016). Oral vaccine (OM-89) in the recurrent urinary tract infection prophylaxis: a realistic systematic review with meta-analysis. *Actas Urológicas Españolas*, 40(4), 203-8.

Nicolle L.E, Bradley S, Colgan R, Rice J.C, Schaeffer A, Hooton T.M. (2005). Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clinical Infectious Diseases*, 40,643–654.

Nienhoff U., Kadlec K., Chaberny I.F., Verspohl J., Gerlach G.F., Schwarz S., Kreienbrock L., Nolte I., Simon D. (2011). Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* among cats admitted to a veterinary teaching hospital. *Veterinary Microbiology*, 153, 414–416.

Noli C., Koeman J.P., Willemsse T. (1995). A retrospective evaluation of adverse reactions to trimethoprim-sulphonamide combinations in dogs and cats. *Veterinary Quarterly*, 17, 123–128.

O'Mahony R, Abbott Y, Leonard F.C, Markey B.K. Quinn P.J. Pollock P.J. Fanning S., Rossney A.S. (2005). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from animals and veterinary personnel in Ireland. *Veterinary Microbiology*, 109,285–296.

Ogeer-Gyles J., Mathews K., Weese J.S., Prescott J.F., Boerlin P. (2006). Evaluation of catheter-associated urinary tract infections and multi-drug-resistant *Escherichia coli* isolates from the urine of dogs with indwelling urinary catheters. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(10), 1584–1590.

Olby N.J., Vaden S.L., Williams K., Griffith E.H., Harris T., Mariani C.L, Muñana K.R., Early P.J., Platt S.R., Boozer L., Giovanella C., Longshore R. (2017). Effect of Cranberry Extract on the Frequency of Bacteriuria in Dogs with Acute Thoracolumbar Disk Herniation: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31,60–68.

Olin S.J. & Bartges J.W. (2015). Urinary Tract Infections: Treatment/Comparative Therapeutics. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 45 (4), 721–746.

Oliveira M., Dias F.R., Pomba C. (2014). Biofilm and fluoroquinolone resistance of canine *Escherichia coli* uropathogenic isolates. *BMC Research Notes*, 7,499.

Osborne C, Caywood D, Johnston G, Polzin D.J, Lulich J.P, Kruger J.M. (1991). Perineal urethrostomy versus dietary management in prevention of recurrent lower urinary tract disease. *Journal of Small Animal Practice*, 32,296–305.

Osborne C.A. & Lulich J.P. (2014). *Bacterial Urinary Tract Infections*. Acedido em 9 Mar, 2017, disponível em: <http://www.ivis.org/advances/bojrab/chap65/chapter.asp?LA=1>

Oscarson M., Lund H.S., Ottesen N., Sorum H., Eggertsdottir A.V. (2017). Comparison of bacterial cultures from three urine collection methods and ejaculates in healthy dogs. [abstract]. Research Communications of the 26th ECVIM-CA Congress. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31,186–270.

Osugui L., Pestana de Castro A.F., Iovine R., Irino K., Carvalho V.M. (2014). Virulence genotypes, antibiotic resistance and the phylogenetic background of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections of dogs and cats in Brazil. *Veterinary Microbiology*, 171, 242–247.

Padilla J, Osborne C.A, Ward G.E. (1981). Effects of storage time and temperature on quantitative culture of canine urine. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 178(10),1077–81.

Papich M.G. (2013). Antibiotic Treatment of Resistant Infections in Small Animals. *Veterinary Clinics of Small Animals*, 43, 1091–1107.

Patel J.B., Cockerill III F.R., Bradford P.A., Hinder J.A, Jenkins S.G, Lewis II J.S, Limbago B, *et al.* (2015). M100-S25: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twentieth informational supplement. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, 35 (3).

Penna B, Varges R, Martins R, Martins G, Lilenbaum W. (2010). In vitro antimicrobial resistance of staphylococci isolated from canine urinary tract infection. *The Canadian Veterinary Journal*, 51(7),738–42.

Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng C.W. (2008). Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*,16(2), CD005131.

Pikard R., Bartoletti R., Bjerklund-Johansen T.E., Bonkat G., Bruyère F., Çek M., Grabe M., Tenke P., Wagenlehner F., Wullt B. (2017). *Guidelines on Urological*

*Infections. European Association of Urology*. Acedido em 7 Abril, 2017, disponível em: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/?type=pocket-guidelines>

Platell J.L., Trotta D.J., Johnsonc J.R., Heisigd P., Heisigd A., Clabotsc C.R., Johnstonc B., Cobbolda R.N. (2012). Prominence of an O75 clonal group (clonal complex 14) among non-ST131 fluoroquinoloneresistant *Escherichia coli* causing extraintestinal infections in humans and dogs in Australia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56 (7), 3898-3904.

Pomba C, Fonseca J.D, Baptista B.C, Correia J.D, Martínez-Martínez L. (2009). Detection of the pandemic O25–ST131 human virulent *Escherichia coli* CTX-M-15-producer clone harbouring the qnrB2 and aac(6)-Ib-cr genes in a dog. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53,327–328.

Pomba C, Couto N, Moodley A. (2010). Case Report: Treatment of a lower urinary tract infection in a cat caused by a multi-drug methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* and *Enterococcus faecalis*. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12, 802-806.

Pomba C. (2014). *Susceptibility Patterns of UTI Bacteria Across Europe*. 24th ECVIM-CA Congress. Acedido em 26 Jun, 2017, disponível em: <http://www.vin.com/members/cms/project/defaultadv1.aspx?id=6376221&pid=11400>

Pomba C., Rantala M., Greko C., Baptiste K.E., Catry B., van Duijkeren E., Mateus A., Moreno M.A., Pyörälä S., Ružauskas M., Sanders P., Teale C., Threlfall E.J., Kunsagi Z., Torren-Edo J., Jukes H., Törneke K. (2016). Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, PMID: 27999066.

Puchot M., Cook A., Pohlit C. (2017). Subclinical bacteriuria in cats: prevalence, findings on contemporaneous urinalyses and clinical risk factos. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1-10.

R Core Team. (2017). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria. Disponível em: <https://www.R-project.org/>.

Raditic D.M. (2015). Complementary and Integrative Therapies for Lower Urinary Tract Diseases. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, 45 (4), 857–878.

Reina J, Antich M, Siquier B, Alomar P. (1988). Nosocomial outbreak of *Achromobacter xylosoxidans* associated with a diagnostic contrast solution. *Journal of Clinica Pathology*, 41, 920-3.

Rice L. & Bonomo R. (2005). Genetic and Biochemical mechanisms of bacterial. In: Viclor Lorian M. D. (Eds). *Antibiotics in Laboratory Medicine* (5ª Ed.) (pp. 441-476). Nova Iorque.

Roura X. (2014). Bacterial utis in cats – diagnosis and management. In: *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference and Congreso Nacional AVEPA*. Barcelona, Espanha.

Rzewuska M., Czopowicz M., Kizerwetter-Swida M., Chrobak D., Baszczak B., Binek M. (2015). Multidrug Resistance in *Escherichia coli* Strains Isolated from Infections in Dogs and Cats in Poland (2007–2013). *The Scientific World Journal*, 1-8.

Saevik B.K, Trangerud C, Ottesen N, Sorum H, Eggertsdottir A.V. (2011). Causes of lower urinary tract disease in Norwegian cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13, 410–417.

Sasaki T, Kikuchi K, Tanaka Y, Takahashi N, Kamata S, Hiramatsu K. (2007). Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in a veterinary teaching hospital. *Journal of Clinical Microbiology*, 2007(45), 1118-25.

Scarpa P., Vitiello T., Riedo L., Persico M., Martino P.A. (2014). Urinary Tract Infections in Dogs and Cats: Urine Culture versus Urinalysis. Research Communications of the 24th ECVIM-CA Congress. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(1), 423–483.

Singh N., Rogers P., Atwood C.W., Wagener M.M., Yu V.L. (2000). Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162, 505–511.

Sirois, M. (2007). Urinalysis: sample collection and handling. In: *Proceedings of the Atlantic Coast Veterinary Conference*. Orlando, Florida, Estados Unidos da América.

Slattum M.M, Maggio-Price L, DiGiacomo R.F, Russell R.G. (1991). Infusion-related sepsis in dogs undergoing acute cardiopulmonary surgery. *Laboratory Animal Science*, 41, 146–150.

Smee N. (2012). *Investigations into the urinary tract*. A Thesis - Master of science. Kansas: College of Veterinary Medicine - Kansas State University.

Smee N, Loyd K, Grauer G.F. (2013a). UTIs in small animal patients: part 1: etiology and pathogenesis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 49, 1-7.

Smee N, Loyd K, Grauer G.F. (2013b). UTIs in small animal patients: part 2: diagnosis, treatment, and complications. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 49(2), 83-94.

Sørensen T.M., Jensen A.B., Damborg P., Bjørnvad C.R., Guardabassi L., Jessen L.R. (2016). Evaluation of different sampling methods and criteria for diagnosing canine urinary tract infection by quantitative bacterial culture. *The Veterinary Journal*, 216: 168–173.

Swedish Veterinary Association. (2009). Guidelines for the clinical use of antibiotics in the treatment of dogs and cats (English version). Tech. rep., Sveriges Veterinärförbund, Estocolmo, Suécia.

Sykes J.E. & Papich M.G. (2014). Antibacterial Drugs. In: Sykes J.E (Ed). *Canine and Feline Infectious Diseases*. (1<sup>a</sup> Ed.). (pp. 66-86). St. Louis: Elsevier Saunders.

Teh H. & Johnstone T. (2017). Urinalysis results as a predictor of subclinical bacteriuria in dogs. [abstract]. Research Communications of the 26th ECVIM-CA Congress. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31,186–270.

Tena D, Carranza R, Barberá J.R, Valdezate S, Garrancho J.M, Arranz M, Sáez-Nieto J.A. (2005). Outbreak of long-term intravascular catheter-related bacteraemia due to *Achromobacter xylosoxidans* subspecies *xylosoxidans* in a haemodialysis unit. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 24, 727-32.

Tena D, González-Praetorius A, Pérez-Balsalobre M, Sancho O, Bisquert J. (2008). Urinary tract infection due to *Achromobacter xylosoxidans*: Report of 9 cases. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 40, 84-87.

Tenover F.C. (2006). Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *The American Journal of Medicine*, 119 (6A), S3-S10.

Thompson M.F, Totsika M, Schembri M.A, Mills P.C, Seton E.J, Trott D.J. (2011). Experimental colonization of the canine urinary tract with the asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* strain 83972. *Veterinary Microbiology*, 147 (1-2), 205-8.

Thompson M.F, Schembri M.A, Mills P.C, Trott D.J. (2012). A modified three-dose protocol for colonization of the canine urinary tract with the asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* strain 83972. *Veterinary Microbiology*, 158,446-50.

Thungrata K., Priceb S.B., Carpenterc D.M., Boothea D.M. (2015). Antimicrobial susceptibility patterns of clinical *Escherichia coli* isolates from dogs and cats in the United States: January 2008 through January 2013. *Veterinary Microbiology*, 179, 287-295.

Torres S.M.E, Diaz S.E, Nogueira S.A, Jessen C, Polzin D.J, Gilbert S.M, Horne K.L. (2005). Frequency of urinary tract infection among dogs with pruritic disorders receiving long-term glucocorticoid treatment. [abstract]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227,239-243.

Ungemach F.R., Muller-Bahrtd D., Abraham G. (2006). Guidelines for prudent use of antimicrobials and their implications on antibiotic usage in veterinary medicine. *International Journal of Medical Microbiology*, 296 (S2), 33-38.

Van Duijkeren E., Moleman M, Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan M.M, Mullem J, Troelstra A, Fluit A.C, *et al.* (2010). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel: An investigation of several outbreaks. *Veterinary Microbiology*, 141,96-102.

Weese J.S, Archambault M, Willey B.M, Hearn P, Kreiswirth B.N, Said-Salim B, McGeer A, Likhoshvay Y, Prescott J.F, Low D.E. (2005). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel, 2000-2002. *Emerging Infectious Disease Journal*, 11,430-435.

Weese J.S, Dick H, Willey B.M, McGeer A, Kreiswirth B.N, Innis B, Low D.E. (2006). Suspected transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between domestic pets and humans in veterinary clinics and in the household. *Veterinary Microbiology*, 115,148-155.

Weese, J.S., Blondeau, J.M., Boothe, D., Breitschwerdt, E.B., Guardabassi, L., Hillier, A., Lloyd, D.H., Papich, M.G., Rankin, S.C., Turnidge, J.D., *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. *Veterinary Medicine International*, 263768.

Weese J.S. (2014). *Mechanism and Risks of Urinary Tract Infection*. 24th ECVIM-CA Congress. Acedido em 26 Jun, 2017, disponível em: <http://www.vin.com/members/cms/project/defaultadv1.aspx?id=6376225&pid=11400>

Weese J.S., Giguère S., Guardabassi L., Morley P.S., Papich M., Ricciuto D.R., Sykes J.E. (2015). ACVIM Consensus Statement on Therapeutic Antimicrobial Use in Animals and Antimicrobial Resistance. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29, 487-498.

Weese J.S. (2016). *Diagnosis and Treatment of Urinary Tract Infections*. Southwest Veterinary Symposium 2016. Acedido em 26 Jun, 2017, disponível em: <http://www.vin.com/members/cms/project/defaultadv1.aspx?id=7671780&pid=16700>

Westropp J.L. (2011). Bacterial Urinary Tract Infections in Dogs and Cats. In: *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference*. Barcelona, Espanha.

Westropp J, Sykes J, Irom S, Daniels J.B, Smith A, Keil D, Settje T, Wang Y, Chew D.J. (2012). Evaluation of the efficacy and safety of high dose short duration enrofloxacin treatment regimen for uncomplicated urinary tract infections in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26,506–12.

Westropp J., Sykes J., Thompson M., Klumpp D., Schaeffer A. (2015). Safety Evaluation of the Live Biotherapeutic Product, Asymptomatic Bacteriuria *E. coli* 2-12, in Healthy Dogs. [abstract]. 2015 ACVIM Forum Research Abstract Program. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29,1122–1256.

Wettstein K, Dsecloux S, Rossano A, Perreten V. (2008). Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Switzerland: three cases of urinary tract infections in cats. *Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde*, 150, 339-43.

White J.D, Stevenson M, Malik R, Snow D, Norris J.M. (2012). Urinary tract infections in cats with chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 0(0), 1–7.

White J.D., Cave N.J., Grinberg A., Thomas D.G., Heuer C. (2016). Subclinical Bacteriuria in Older Cats and its Association with Survival. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30,1824–1829.

Winn, W., Allen, S., Janda, W., Koneman, E., Procop, G., Schreckenberger, P., Woods, G. (2006). Enterococci, and the “*Streptococcus*-like” bacteria. In W. Winn, S. Allen, W. Janda, E. Koneman, G. Procop, P. Schreckenberger, G. Woods. (Eds.). *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, (6<sup>a</sup> ed.), (pp. 672–763). Lippincott Williams & Wilkins.

Wolff E.D.S., Dorsch R., Knebel J., Duffy D.J., Freeman L.J., Guptill L., Adams L.G. (2016). Initial Outcomes and Complications of the Subcutaneous Ureteral Bypass Procedure at Two University Hospitals (2012–2015). [abstract]. 2016 ACVIM Forum Research Abstract Program. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(4),1489.

Wong C., Epstein S.E., Westropp J.L. (2015). Antimicrobial Susceptibility Patterns in Urinary Tract Infections in Dogs (2010–2013). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29,1045–1052.

Wood M.W. (2017). Lower urinary tract infections. In: Ettinger S.J., Feldman E.C. & Côté E.(Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (8th Ed.). (pp. 4809-4820). St. Louis, Missouri: Elsevier.

Wooley R.E. & Blue J.L. (1976). Bacterial isolations from canine and feline urine. *Modern veterinary practice*, 57(7),535–8.

Wormser C, Clarke D.L, Aronson L.R. (2015). Perioperative complications, mortality, and long-term outcome of ureteral surgery and ureteral stenting in cats: 117 cases. [abstract]. 2015 ACVIM Forum Research Abstract Program. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(4),1210.

Wormser C, Clarke D.L, Aronson L.R. (2016). Outcomes of ureteral surgery and ureteral stenting in cats: 117 cases (2006–2014). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 248, 518–525.

Wynn S.G, Witzel A.L, Bartges J.W, Moyers T.S, Kirk C.A. (2016). Prevalence of asymptomatic urinary tract infections in morbidly obese dogs. *PeerJ*, 4, e1711.

Ybarra W.L., Sykes J.E., Wang Y., Byrne B.A., Westropp J.L. (2014). Performance of a veterinary urine dipstick paddle system for diagnosis and identification. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 244 (7), 814-819.

## Anexos

### **Anexo 1 - Efeitos secundários e interações das diferentes classes de antibióticos. Adaptado de Papich, 2013; Jessen et al., 2015b.**

<b>Classe</b>	<b>Efeitos secundários</b>	<b>Interações</b>
<b>Aminoglicosídeos</b>	Nefrotoxicidade. Ototoxicidade. Bloqueio neuromuscular. Nistagmus.	Aumento da nefrotoxicidade em conjugação com cefalosporinas de 1ª geração, anfotericina B, diuréticos de ansa e manitol.
<b>β-Lactâmicos</b>	Doença imunomediada. Urticaria. Reações alérgicas (raro, principalmente por via parenteral). Necrose tubular renal aguda. Hemorragias. Vômito quando por via oral (principalmente cefalexina)	Fármacos com ligação a proteínas (ex: furosemida, quetonazole, AINES) podem competir com as cefalosporinas, diminuindo a sua eficácia. Certas cefalosporinas podem dar falsos positivos para a glicosúria.
<b>Fluoroquinolonas</b>	Lesão nas cartilagens de animais em crescimento. Retinotoxicidade em gatos (mais com doses elevadas de enrofloxacina). Diminuição do limiar convulsionante.	Inibição do metabolismo de fármacos inibidores do citocromo P450 (ex: teofilina, propranolol)
<b>Cloranfenicol</b>	Mielosupressão/anemia aplástica (mais grave em gatos).	Inibidor do citocromo P450. Diminui o metabolismo de outros fármacos (ex: barbitúricos).
<b>Lincosamidas</b>	Esofagite e estenose esofágica em gatos após administração oral. Diarreia. Bloqueio neuromuscular.	Diminuir a dose em casos de patologia hepática ou colestase. Bloqueia a ação da eritromicina e do cloranfenicol.
<b>Macrólidos</b>	Naúsea, diarreia, dor abdominal, vômito e hipermotilidade intestinal (eritromicina).	A eritromicina inibe o metabolismo de fármacos inibidores do citocromo P450. Interferência com benzodiazepinas, teofilina e digoxina. Nefrotoxicidade na co-administração de eritromicina com cefalosporinas. Cuidado na junção de eritromicina e lincosaminas (ver acima)
<b>Nitroimidazóis</b>	Neutropenia. Toxicidade a nível do SNC. Salivação excessiva após administração oral.	

## Anexo 1 continuação

<b>Classe</b>	<b>Efeitos secundários</b>	<b>Interações</b>
<b>Rifampicina</b>	Hepatotoxicidade. Transtorno gastrointestinal. Toxicidade a nível do SNC.	Indução das enzimas do citocromo P450. Coloração alaranjada da urina, esclera e lágrimas.
<b>Sulfonamidas e Trimetoprim</b>	Anemia macrocítica (terapia longa, gatos). Trombocitopénia. Lesões cutâneas (Dobermann, Golden Retriever, Labrador). QCS (mais em cães <12kg). Poliartrite não séptica supurativa (Dobermann, Samoyedo, Schnauzer miniatura). Cristalúria renal (raro). Necrose hepática aguda e colestase (raro). Hipotiroidismo reversível. Hipercalemia (trimetoprim).	
<b>Tetraciclinas</b>	Nefrotoxicidade. Colestase. Febre (sobretudo em gatos). Esofagite e estenose esofágica em gatos após administração oral (doxiciclina).	Inibição do metabolismo de outros fármacos.

**Anexo 2 - Opções de antibioterapia para a infeção do trato urinário no cão e gato. Adaptado de Weese et al.,2011; Holloway et al., 2013; Olin & Bartges, 2015; Frota et al., 2010; Weese, 2016.**

Antibiótico	Dose	Comentários
Amoxicilina	11–15 mg/kg PO q8h	Bom antibiótico de 1ª linha na ITU. Ineficaz contra bactérias produtoras de $\beta$ -lactamases
Amicacina	Cão: 15–30 mg/kg IV/IM/SC q24h Gato: 10–14 mg/kg IV/IM/SC q24h	Não recomendado por rotina. Pode ser útil no tratamento de bactérias multirresistentes. Nefrotoxicidade.
Amoxicilina/ ácido clavulânico	12.5–25 mg/kg PO q8h-12h	Pode ser usado como antibiótico de 1ª linha na ITU.
Cefalexina, Cefadroxil	12–25 mg/kg PO q12h	<i>Enterococcus spp.</i> resistentes. Resistência comum, nalgumas regiões, a <i>Enterobacteriaceae</i> .
Cefovecina	8mg/kg SC injeção única. Pode ser repetida após 14 dias.	Recomendado apenas quando é problemática a administração oral. <i>Enterococcus spp.</i> resistentes. Longa duração de excreção.
Cefpodoxime proxetil	5–10 mg/kg PO q24h	Mais eficaz que a cefalexina ou a cefadroxil perante <i>Enterobacteriaceae</i> . <i>Enterococcus spp.</i> resistentes.
Ceftiofur	2 mg/kg q12-24h SC	<i>Enterococcus spp.</i> resistentes.
Cloranfenicol	Cão: 40–50 mg/kg PO q8h Gato: 12.5–20 mg/kg PO q12h	Reservar para infeções multirresistentes. Mielosupressão principalmente com tratamentos longos. Em humanos evitar o contacto (anemia aplástica idiossincrática)
Ciprofloxacina	30 mg/kg PO q24h	Menor e mais variável biodisponibilidade oral que outras fluoroquinolonas. A dosagem recomendada é empírica. Excretado pela urina na forma ativa.
Doxiciclina	3–5mg/kg q12h ou 10mg/kg q24h PO	Não recomendada por rotina. Muito metabolizada e excretada principalmente pelo trato gastrointestinal e pouco pela urina. Reservar para infeções resistentes a antimicrobianos excretados activamente pela urina.

## Anexo 2 continuação

Antibiótico	Dose	Comentários
Enrofloxacina	Cão: 10–20 mg/kg PO q24h (pielonefrites: 20mg/kg q24h) Gato: 5mg/kg PO q24h	Reservar para ITUs resistentes, mas boa opção de 1ª escolha para pielonefrites e prostatites. Eficácia limitada contra <i>Enterococcus spp.</i> Risco de retinopatia em gatos. Excretado pela urina na forma ativa.
Fosfomicina	40 mg/kg PO (com comida) q12 h	Reservar para infecções multirresistentes.
Marbofloxacina	2.7–5.5mg/kg PO q24h	Reservar para ITUs resistentes, mas boa opção de 1ª escolha para pielonefrites e prostatites. Eficácia limitada contra <i>Enterococcus spp.</i> Excretado pela urina na forma ativa.
Nitrofurantoína	4.4–5mg/kg PO q8h	Uma opção para cistites, particularmente na presença de bactérias multirresistentes. Não deve ser usada em pielonefrites ou prostatites pois não atinge concentração adequada nestes tecidos.
Orbifloxacina	Comprimidos: 2.5–7.5mg/kg q24h Suspensão oral: Cão: 2.5-7.5mg/kg q24h Gato:7.5 mg/kg q24h	Excretado pela urina na forma ativa.
Pradofloxacina	Cão: 3 mg/kg PO q24h Gato: 5 mg/kg PO q24h	Pode causar mielosupressão: trombocitopénia e neutropénia grave em cães
Trimetoprim/ sulfadiazina	15 mg/kg PO q12h	1ª linha na ITU. Idiossincrasia e efeitos secundários imunomediados especialmente em tratamentos longos. Em tratamentos prolongados vigiar a produção lacrimal em cães. Evitar usar em cães sensíveis a QCS, hepatopatia, hipersensibilidade ou lesões cutâneas.

### **Anexo 3 - Perfil de suscetibilidade do *A. xylosoxidans* isolado na urina de um gato com bypass**

<b>Antibiótico</b>	<b>Sensibilidade</b>
Ampicilina	Intermédio
Amoxiciclina/ácido clavulânico	Intermédio
Ticarcilina/ácido clavulânico	Intermédio
Cefotaxima (C3G)	Resistente
Ceftazidima (C3G)	Sensível
Gentamicina	Intermédio
Imipenem	Intermédio
Trimetoprim/sulfametoxazol	Sensível
Enrofloxacina	Intermédio
Ciprofloxacina	Intermédio
Marbofloxacina	Intermédio
Nitrofurantoína	Sensível

C3G – Cefalosporina de 3ª geração

Tal como está descrito em medicina humana (Duggan *et al.*, 1996; Aisenberg *et al.*, 2004; Tena *et al.*, 2008), o *A. xylosoxidans* isolado no presente estudo foi sensível ao trimetoprim/sulfametoxazol e apenas a uma fluoroquinolona de 3ª geração, a ceftazidima. Além destes, apresentou apenas sensibilidade para a nitrofurantoína. Contrariamente ao esperado (Duggan *et al.*, 1996; Aisenberg *et al.*, 2004; Tena *et al.*, 2008), este isolado não foi classificado como sensível ao imipenem, tendo suscetibilidade intermédia. O *A. xylosoxidans* apresentou igualmente suscetibilidade intermédia para a associação ticarcilina/ácido clavulânico, e para a ampicilina, amoxiciclina/ácido clavulânico, gentamicina e fluoroquinolonas. Este bacilo é usualmente resistente aos aminoglicosídeos, a penicilinas de espectro estreito e à amoxiciclina/ácido clavulânico, apresentando suscetibilidade variável às fluoroquinolonas (Duggan *et al.*, 1996; Aisenberg *et al.*, 2004; Allison *et al.*, 2007; Tena *et al.*, 2008).