

FRANCISCO PAULO RODRIGUES MENANO MAIA

**CARACTERIZAÇÃO DO CRESCIMENTO
BACTERIANO E A SUSCEPTIBILIDADE
ANTIMICROBIANA EM INFECÇÕES DO TRACTO
URINÁRIO EM CÃES**

Orientador: Doutor Pedro Faísca

Co-Orientador: Dr. Luís Resende

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2016

FRANCISCO PAULO RODRIGUES MENANO MAIA

**CARACTERIZAÇÃO DO CRESCIMENTO
BACTERIANO E A SUSCEPTIBILIDADE
ANTIMICROBIANA EM INFECÇÕES DO TRACTO
URINÁRIO EM CÃES**

**Dissertação apresentada para a obtenção do
Grau de Mestre em Medicina Veterinária no
curso de Mestrado Integrado em Medicina
Veterinária conferido pela Universidade
Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

Orientador: Doutor Pedro Faísca

Co-Orientador: Dr. Luís Resende

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2016

Dedicatória

Aos meus pais e à minha irmã, por estarem sempre prontos para me apoiar incondicionalmente, em qualquer altura e decisão da minha vida.

Agradecimentos

Aos meus pais Teresa e Miguel, por acreditarem em mim e tornarem todos os objectivos da minha vida possíveis, apoiando-me incondicionalmente.

À minha irmã Inês, por ser uma amiga e companheira, que me deu força e apoiou nas várias etapas da minha vida.

Ao Dr. João Soares, que me recebeu e orientou com enorme dedicação durante o estágio curricular, transmitindo todo o seu conhecimento e experiência na clínica de pequenos animais.

A toda a equipa de médicos veterinários e auxiliares da clínica veterinária Linda-a-Vet, por me terem recebido como uma família e pelo apoio que me deram durante uma etapa nova e inesquecível da minha vida.

Ao meu orientador e Professor Pedro Faísca e ao meu co-orientador e Professor Luís Resende, por toda a dedicação e vontade que mostraram para me orientar, não só na elaboração desta tese mas também durante todo o curso.

A todos os meus amigos e colegas de curso, especialmente à Mariana Pereira Coutinho, à Ana Cláudia Santos e à Cláudia Canoa Pereira, que foram amigas e companheiras muito importantes em toda esta fase da minha vida.

À Sílvia de Sousa, que muito me apoiou nesta fase final do meu percurso.

A uma grande amiga de longa data Teresa Nogueira, que se disponibilizou e dedicou com todo o seu saber e conhecimento, para me ajudar na elaboração desta tese.

Resumo

A infecção do tracto urinário (ITU) é uma doença comum que ocorre em 14% dos cães que vão ao veterinário, durante o seu período de vida. É uma razão comum para o uso de terapia antibacteriana mas, são cada vez mais os casos de resistências, como consequência da escolha e utilização irracional de antibióticos. Este estudo foi realizado com o objectivo principal de caracterizar o crescimento bacteriano em ITU's e os perfis de susceptibilidade a diferentes antibacterianos. Foi feita uma recolha dos casos diagnosticados em cães, na clínica veterinária Linda-a-Vet, entre 2011 e 2014. Posteriormente realizou-se um estudo estatístico retrospectivo, onde foi possível verificar uma maior incidência em machos idosos, sem qualquer evidência de predisposição racial. Só houve casos de ITU's simples, não havendo casos recorrentes ou persistentes, e todos tiveram como causa um único agente bacteriano. O agente bacteriano com maior prevalência na amostra foi a *Escherichia coli*, com 64,3% dos casos totais de isolamento. Foram também isolados outros agentes comuns em ITU's como: *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* ou *Pseudomonas aeruginosa*. De forma geral, para todos os microrganismos, o aztreonam, a gentamicina e a cefpiroma foram os agentes antibacterianos que se mostraram mais eficazes no tratamento de ITU, para esta amostra. Por outro lado, a enrofloxacina, um dos agentes antibacterianos mais aconselhado no tratamento empírico de ITU's, revelou-se totalmente ineficaz, com 100% das bactérias isoladas a mostrarem resistência a este antibacteriano.

Palavras-chave: Infecção do tracto urinário (ITU), cães, *E. coli*, agentes etiológicos, susceptibilidades antimicrobianas.

Abstract

Urinary tract infection (UTI) is a common disease that occurs in 14% of dogs that visit a veterinarian during their lifetime. It is a common reason for the use of antibacterial therapy, but cases of resistance are increasing, as a result of poor choice and irrational use of antibiotics. The aim of this study was to characterize bacterial growth in UTI's and susceptibility profiles to different antibacterial. The collection of cases diagnosed in dogs was made at the veterinary clinic Linda-a-Vet, between 2011 and 2014. Later held a retrospective statistical study where a higher incidence in old males was observed, without any evidence of racial predisposition. There were only cases of simple UTI's, with no recurrent or persistent cases, and were all caused by a single bacterial agent. The bacterial agent with the highest prevalence in the sample was *Escherichia coli* with 64.3% of total cases of isolation. Other common agents in UTI's were also isolated such as *Streptococcus spp*, *Enterococcus spp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* or *Pseudomonas aeruginosa*. In general, for all microorganisms, aztreonam, gentamicin and cefpirome were the most effective antibacterial in the treatment of UTI, for this sample. Furthermore, enrofloxacin, one of the most desirable antimicrobial agents in empiric treatment of UTI's proved to be completely ineffective, with 100% of the isolated bacteria showing resistance to this drug.

Key-words: Urinary tract infection (UTI), dogs, *E.coli*, etiologic agents, antibacterial susceptibility.

Abreviaturas, siglas e símbolos

Ác.Clavulânico – ácido clavulânico

ADN – ácido desoxirribonucleico

APAB – ácido para-aminobenzoico

ARN – ácido ribonucleico

ARNm – ácido ribonucleico mensageiro

CMI – concentração mínima inibitória

c/ - com

Dr. – doutor

E. coli – *Escherichia coli*

EUA – Estados Unidos da América

ex. – por exemplo

G. Retriever – golden retriever

ITU – infecção do tracto urinário

ITU's – infecções do tracto urinário

K. pneumoniae – *Klebsiella pneumoniae*

L. Retriever – labrador retriever

n – número de casos / frequência

P. aeruginosa – *Pseudomonas aeruginosa*

P. Alemão – pastor alemão

PCR – polymerase chain reaction

PLP's – proteínas de ligação às penicilinas

P. mirabilis – *Proteus mirabilis*

PUPD – poliúria/polidipsia

SRD – sem raça definida

S. Terrier – scottish terrier

TSA – teste de sensibilidade a antibióticos

TSA's – testes de sensibilidade a antibióticos

UTI – urinary tract infection

UTI's – urinary tract infections

β - beta

°C – graus Celsius

% - percentagem

+ - mais/associado a

> - maior

$\leq$ - menor ou igual

Índice Geral

Epígrafe	2
Dedicatória	3
Agradecimentos	4
Resumo	5
Abstract	6
Abreviaturas, siglas e símbolos	7
Índice Geral	9
Índice de Tabelas	11
Índice de Figuras	12
1.Introdução	13
1.1. Infecção do tracto urinário (ITU)	13
1.1.1. Introdução à ITU	13
1.1.2. Sinais clínicos	14
1.1.3. Diagnóstico	15
1.1.4. Classificação das ITU's	16
1.2. Bacteriologia	18
1.2.1. Família <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i>) ...	18
1.2.2. <i>Streptococcus</i> e <i>Enterococcus</i>	19
1.2.3. <i>Pseudomonas</i>	21
1.3. Caracterização dos antibacterianos	22
1.3.1. Classificação dos antibacterianos segundo os mecanismos de acção e resistência	25
1.3.1.1. Inibição da síntese da parede celular	25
1.3.1.2. Inibição da síntese proteica	27
1.3.1.3. Inibição da função da parede celular	29
1.3.1.4. Inibição da síntese de ácidos nucleicos	29

1.4. Objectivos do estudo	31
1.4.1. Objectivo geral	31
1.4.2. Objectivos específicos	31
2. Material e Métodos	32
3. Resultados	33
3.1. Amostra	33
3.2. Cultura bacteriana	35
3.3. Testes de Sensibilidade a Antibióticos (TSA's)	36
3.3.1. Susceptibilidade da <i>Escherichia coli</i> aos antibacterianos	38
3.3.2. Susceptibilidade do <i>Enterococcus spp.</i> aos antibacterianos	39
3.3.3. Susceptibilidade da <i>Klebsiella pneumoniae</i> aos antibacterianos	40
3.3.4. Susceptibilidade do <i>Proteus mirabilis</i> aos antibacterianos	41
3.3.5. Susceptibilidade da <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aos antibacterianos	42
3.3.6. Susceptibilidade do <i>Streptococcus spp.</i> aos antibacterianos	43
4. Discussão	44
5. Conclusão	48
6. Bibliografia	49
7. Apêndices e Anexos	

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Classificação das infecções do tracto urinário.....	18
Tabela 2 – Perfil de susceptibilidade da <i>E. coli</i> aos antibacterianos.....	38
Tabela 3 – Perfil de susceptibilidade do <i>Enterococcus spp.</i> aos antibacterianos	39
Tabela 4 – Perfil de susceptibilidade da <i>K. pneumoniae</i> aos antibacteriano.....	40
Tabela 5 – Perfil de susceptibilidade do <i>P. mirabilis</i> aos antibacterianos.....	41
Tabela 6 – Perfil de susceptibilidade da <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aos antibacterianos....	42
Tabela 7 – Perfil de susceptibilidade do <i>Streptococcus spp.</i> aos antibacterianos.....	43
Tabela 8 – Susceptibilidade de cada um dos agentes bacterianos isolados a todos os antibacterianos testados	53
Tabela 9 – Susceptibilidade de cada um dos agentes antibacterianos a todos os agentes bacterianos isolados.....	55

Índice de Figuras

Figura 1 – Distribuição em percentagem de machos e fêmeas na amostra	33
Figura 2 – Frequência e percentagem de idades da amostra	34
Figura 3 – Frequência e percentagem de raças da amostra.....	35
Figura 4 – Frequência e percentagem de agentes bacterianos isolados.....	36
Figura 5 – Número de casos testados e número de casos resistentes para cada antibacteriano	38

1. Introdução

1.1. Infecção do tracto urinário

1.1.1. Introdução à ITU

Estima-se que as infecções bacterianas do tracto urinário (ITU's) ocorram em 14% dos cães durante o seu período de vida, afectando mais fêmeas esterilizadas e animais idosos (Ling, 1984; Ling *et al.*, 2001; Thompson *et al.*, 2011; Westropp, 2011; Windahl *et al.*, 2014). Ainda que a idade de ocorrência desta doença possa ser bastante variável, a idade média de diagnóstico é entre os 7 e os 8 anos de idade (Ling *et al.*, 2001; Thompson *et al.*, 2011; Holloway *et al.*, 2013).

Dos vários agentes bacterianos possíveis de serem encontrados em infecções urinárias, a *Escherichia coli*, é descrita pela grande parte dos autores nos seus estudos como o agente mais comum, representando 40-60% dos casos isolados, seguindo-se o *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*, e *Enterococcus spp.* (Seguin *et al.*, 2003; Grauer & Ross, 2006; Correia *et al.*, 2007; Bartges, 2007; Spohr *et al.*, 2009; Thompson *et al.*, 2011; Holloway *et al.*, 2013; Windahl *et al.*, 2014; Olin & Bartges, 2015). Também é possível isolar micoplasmas mas, a sua importância clínica ainda não é muito clara, visto que também é comum este agente ser isolado em outras doenças do tracto urinário inferior como, neoplasias subjacentes, urolítiase ou outros distúrbios na micção (Holloway *et al.*, 2013; Nelson & Couto, 2014; Olin & Bartges, 2015).

Estima-se que em 70-75% dos casos de infecção é isolado um único agente bacteriano, e nos restantes 25-30% dois ou três agentes bacterianos (Windahl *et al.*, 2014; Olin & Bartges, 2015). Windahl *et al.* (2014) refere que, dos poucos casos em que foram isolados múltiplos agentes bacterianos no seu estudo, nenhum coincidiu com casos de infecções recorrentes ou persistentes. Esta última afirmação está em desacordo com outro estudo realizado na Califórnia (EUA), que associa a alta prevalência de múltiplos agentes bacterianos a infecções recorrentes e persistentes (Norris *et al.*, 2000).

Uma ITU ocorre quando há comprometimento dos mecanismos de defesa do hospedeiro, associado à aderência, multiplicação e persistência de um agente bacteriano patogénico, numa porção do tracto urinário (Grauer & Ross, 2006; Bartges, 2007; Olin &

Bartges, 2015). Ao longo de todo o tracto urinário encontram-se vários mecanismos de defesa, desenvolvidos com o objectivo de prevenir a entrada e aderência de agentes patogénicos na sua mucosa. A própria micção em condições normais e, o frequente esvaziamento completo da bexiga, por si só contribui para a remoção de bactérias, no entanto, existem características anatómicas com o mesmo objectivo (Grauer & Ross, 2006; Bartges, 2007; Westropp, 2011; Olin & Bartges, 2015). A uretra proximal é estéril e contém micropregas que se expandem durante a micção ajudando na remoção das bactérias. Algumas bactérias, presentes na flora normal da uretra distal, do prepúcio e da vulva, produzem substâncias bactericidas que interferem no metabolismo de agentes bacterianos patogénicos, dificultando assim o seu acesso ao tracto urinário. Outras substâncias produzidas na mucosa, como as imunoglobulinas e os glicosaminoglicanos podem prevenir a aderência de uropatogénicos ao epitélio (Bartges, 2007; Nelson & Couto, 2014). Por fim, a alta osmolaridade e a alta concentração de ureia na urina, são também factores importantes para a inibição do crescimento bacteriano (Bartges, 2007; Westropp, 2011). Ainda assim, a isostenúria (baixa densidade urinária) não aparenta ser um factor de risco independente que, por si só leve a uma ITU mas, doenças que resultam em isostenúria (ex. doença renal crónica e hipertiroidismo) podem predispor o animal a ITU's (Forrester *et al.*, 1999; Seguin *et al.*, 2003; Bartges, 2007; Thompson *et al.*, 2011; Nelson & Couto, 2014).

1.1.2. Sinais clínicos

Os sinais clínicos mais comuns numa cistite bacteriana são, estrangúria, polaquiúria, alterações na micção, disúria e hematúria (Bartges, 2007, Westropp, 2011; Olin & Bartges, 2015). Podem ainda haver casos de ITU ocultas como, ITU's subclínicas e bacteriúrias assintomáticas (Thompson *et al.*, 2011; Westropp, 2011). Em pielonefrites agudas ou em agudizações de processos crónicos pode-se notar falta de apetite, letargia, febre, hematúria, sinais clínicos de azotémia tais como, vômito e diarreia. A poliúria e polidipsia também podem ser sinais clínicos presentes e, em casos mais avançados podem apresentar anúria. A poliúria e polidipsia podem mesmo ser os únicos sinais clínicos ou até, nalguns casos, não haver sinais clínicos evidentes em cães com pielonefrite crónica (Bartges, 2007; Westropp, 2011; Nelson & Couto, 2014).

Alguns estudos revelam que 95% das ITU's, em cães com doenças subjacentes, são clinicamente silenciosas (Forrester *et al.*, 1999; Thompson *et al.*, 2011). Seguin *et al.* (2003) revela no seu estudo que, metade dos cães que apresentavam ITU's recorrentes ou persistentes eram assintomáticos.

1.1.3. Diagnóstico

Em casos de suspeita de ITU, a urianálise completa e cultura bacteriana, com urina obtida por cistocentese, podem fornecer grande parte da informação para o diagnóstico (Bartges, 2007; Thompson *et al.*, 2011; Weese *et al.*, 2011; Westropp, 2011; Holloway *et al.*, 2013; Olin & Bartges 2015). A urianálise, por vezes, pode apresentar resultados aparentemente normais, o que destaca a importância de um resultado positivo da cultura bacteriana (*gold standard*) para confirmar o diagnóstico de uma ITU (Seguin *et al.*, 2003; Thompson *et al.*, 2011; Westropp, 2011; Olin & Bartges, 2015). Westropp (2011) refere que, a cultura bacteriana deve ser realizada até 30 minutos depois da colheita da amostra, caso contrário deve ser refrigerada dentro de 6 a 8 horas após colheita. De acordo com o estudo realizado por Windahl *et al.* (2014), se a cultura for realizada logo após a colheita da amostra, pode evitar-se resultados falsos-positivos, ou falsos negativos. Caso não seja possível, a amostra deve ser refrigerada dentro de 1 a 2 horas após a colheita.

Posteriormente à cultura deve ser realizado o teste de sensibilidade a antibióticos. A escolha dos agentes antibacterianos testados e o método de teste de susceptibilidade podem variar entre laboratórios, tendo impacto directo nos resultados finais (Nelson & Couto, 2014).

Para animais que apresentem ITU's recorrentes deve-se realizar cultura bacteriana e testes de susceptibilidade mas, também é importante proceder a um exame completo tendo em consideração todos os factores ou doenças predisponentes, assumindo que as infecções anteriores foram tratadas com sucesso (Westropp, 2011; Nelson & Couto, 2014). Muitos desses factores, como alterações anatómicas, doenças metabólicas ou até tratamentos com imunossuppressores, podem estar não só na origem da infecção, como impossibilitar a sua erradicação (Seguin *et al.*, 2003; Thompson *et al.*, 2011; Westropp, 2011).

Através da radiografia ou ecografia abdominal podem-se avaliar problemas estruturais ou anatómicos. A urografia excretora, ou a ecografia renal, podem ser necessárias para avaliar com mais pormenor os rins, especialmente para detectar problemas obstrutivos no

tracto urinário superior. A cistouretrografia de contraste também deve ser considerada. Outro exame complementar, para uma boa avaliação da uretra, ou em casos onde os exames anteriormente referidos não revelam resultados satisfatórios, é a cistoscopia. Ainda que a cistoscopia também não seja muito conclusiva, pode-se e deve-se sempre realizar uma biópsia da mucosa da bexiga. Em casos de remoção de cálculos renais, em animais com urolitíase, o material recolhido deve ser submetido a cultura (Bartges, 2007; Nelson & Couto, 2014).

1.1.4. Classificação das ITU's

As ITU's bacterianas podem ser classificadas como simples, complicadas, recorrentes, refractárias, recidivantes, reinfecções ou bacteriúrias subclínicas, tendo em conta vários factores (Weese *et al.*, 2011; Nelson & Couto, 2014; Olin & Bartges, 2015). As simples são as mais comuns, e geralmente ocorrem em animais saudáveis ou sem evidências de doenças concomitantes (Bartges, 2007; Thompson *et al.*, 2011; Windahl *et al.*, 2014; Olin & Bartges, 2015). Quando existem evidências de outras doenças como, diabetes mellitus, doença renal crónica ou alterações anatómicas, devem ser classificadas como infecções complicadas que, por sua vez, podem resultar também em ITU's recorrentes (Seguin *et al.*, 2003; Bartges, 2007; Thompson *et al.*, 2011; Weese *et al.*, 2011; Olin & Bartges, 2015).

Em alguns casos, em que duas ou mais doenças possam estar associadas, podem surgir infecções com agentes bacterianos menos vulgares, como o *Corynebacterium urealyticum*, bactéria gram-positiva que resulta em cistites incrustantes. Pode ocorrer produção de urease, provocando a precipitação de fosfato de cálcio e placas de estruvite que aderem ao uroepitélio. Animais que sofram de diabetes mellitus podem apresentar cistites enfisematosas, devido ao gás produzido por algumas bactérias presentes na bexiga. A mais comum é a *E. coli*, que produz gás através da fermentação da glucose (Nelson & Couto, 2014).

Norris *et al.* (2000) refere que, as ITU's recorrentes ou persistentes representam cerca de 4,5% dos animais com ITU ou 0,3% da população animal de um hospital. Uma infecção recorrente implica que o animal afectado apresente três ou mais episódios de infecções, num período de um ano. As ITU's recorrentes podem ainda ser subclassificadas em recidivantes, reinfecções ou infecções persistentes, consoante o período de intervalo entre episódios, e os agentes bacterianos isolados (Bartges, 2007; Weese *et al.*, 2011). Pode-se

classificar de reinfecção quando nas diferentes culturas são isolados diferentes géneros e espécies bacterianas, já nas infecções recidivas o agente bacteriano isolado é sempre o mesmo. Uma recidiva pode surgir por uma localização profunda dos microrganismos nos tecidos, inacessível aos antibacterianos, por administração de doses subterapêuticas ou mesmo, em casos de resistências ao antibacteriano escolhido (Grauer & Ross, 2006). Nas infecções persistentes são isolados os mesmos agentes bacterianos nas várias culturas realizadas, durante o tratamento antimicrobiano. Podem ser consideradas como uma variante das infecções recidivas mas, neste caso o microrganismo não é erradicado, nem mesmo transitoriamente, mesmo depois da administração do antibacteriano adequado (Bartges, 2007; Nelson & Couto 2014).

ITU's persistentes implicam a ausência de mecanismos de defesa do hospedeiro ou, uma resistência alta do agente bacteriano ao antibacteriano administrado.

Os animais que apresentam ITU's recorrentes ou persistentes devem ter uma avaliação profunda no diagnóstico, com o objectivo de detectar doenças concomitantes predisponentes (Norris *et al.*, 2000; Bartges, 2007; Thompson *et al.*, 2011; Nelson & Couto 2014; Olin & Bartges, 2015).

Por fim, temos as bacteriúrias subclínicas, termo regularmente utilizado na medicina humana que descreve a presença de bactérias na urina, isoladas por cultura bacteriana, sem sintomatologia no tracto urinário inferior. Na literatura veterinária é referida como uma ITU subclínica. Nestes casos os animais apresentam sinais subtis, por vezes bastante difíceis de distinguir, gerando ainda alguma controvérsia na prática da medicina veterinária (Forrester *et al.*, 1999; Seguin *et al.*, 2003; Thompson *et al.*, 2011; Westropp, 2011; Nelson & Couto, 2014; Olin & Bartges, 2015). A tabela que se segue descreve as várias classificações das ITU's com a definição que as caracteriza.

Tabela 1 - Classificação das infecções do tracto urinário (adaptado de Westropp & Sykes, 2013; Nelson & Couto, 2014)

Classificação	Definição
1. Simples	Infecção bacteriana esporádica da bexiga, num indivíduo aparentemente saudável, com anatomia e função do tracto urinário normal.
2. Complicada	ITU que ocorre na presença de uma anormalidade anatómica ou funcional ou, comorbilidade que predispõe a uma ITU persistente, infecção recorrente, ou falha do tratamento.
3. Recorrente	Três ou mais episódios de ITU's durante um período de 12 meses.
3.1. Refractária	Isolamento do mesmo microrganismo mais do que uma vez durante o tratamento, apesar de ter sido testada a susceptibilidade do antibacteriano usado <i>in vitro</i> .
3.2. Recidivante	Isolamento do mesmo microrganismo dentro de 3 meses após a depuração aparente da infecção, com tratamento entre as várias culturas positivas.
3.3. Reinfecção	Isolamento de um microrganismo diferente dentro de 6 meses após uma resolução aparente da infecção anterior.
4. Bacteriúria subclínica	Presença de bactérias na urina, comprovado por cultura bacteriana positiva, na ausência de sinais clínicos do tracto urinário inferior. A diferenciação de uma ITU subclínica pode ser difícil.

ITU – Infecção do tracto urinário; ITU's – Infecções do tracto urinário

1.2. Bacteriologia

1.2.1. Família *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*)

Esta família de bactérias inclui a *Escherichia spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, entre outras. São cerca de 35 géneros que caracterizam este grupo de bactérias, apesar de só algumas serem patogénicas (Hirsh *et al.*, 2004). Algumas das estirpes bacterianas necessitam de características uropatogénicas específicas ou factores de virulência, para desenvolverem a infecção. No caso da *E. coli*, alguns dos factores de virulência incluem: factores capsulares, citotoxinas, sideróforos ou adesinas (Gibson *et al.*, 2008; Thompson *et al.*, 2011). Os estudos realizados até hoje descrevem a infecção por *E. coli* como a causa mais comum de ITU's, representando 40-60% de todos os casos. A *Klebsiella spp.* e o *Proteus mirabilis*, embora apresentem uma percentagem de prevalência menor, também são bactérias comuns em ITU's. (Seguin *et al.*, 2003; Grauer & Ross, 2006; Bartges, 2007; Spohr *et al.*,

2009; Thompson *et al.*, 2011; Holloway *et al.*, 2013; Windahl *et al.*, 2014; Olin & Bartges, 2015).

Conhecidas como bactérias entéricas (fazem parte da microflora intestinal), têm capacidade para causar doença tanto em animais de produção (ex. diarreia neonatal), como em animais de companhia (ex. infecções do tracto urinário) (Hirsh *et al.*, 2004).

As bactérias desta família são semelhantes na sua morfologia e coloração, sendo bacilos (forma alongada/bastonete) gram-negativos, pleomórficos, não formadores de esporos, anaeróbios facultativos e oxidase negativa. São difíceis de distinguir por observação no entanto, podem ser diferenciadas por culturas bacterianas, testes bioquímicos e serológicos (Brooks *et al.*, 2011).

Maior parte destas bactérias podem ser destruídas com a luz solar, desidratação, processos de pasteurização ou com desinfectantes comuns. Em ambientes com falta de luz, húmidos, pastagens, ou com resíduos de lixo, podem sobreviver durante vários meses. Apesar de serem sensíveis à maior parte dos agentes antimicrobianos de largo espectro, a sua susceptibilidade pode variar facilmente com a formação de plasmídeos resistentes ou resistências na codificação do ADN (Hirsh *et al.*, 2004).

As resistências às fluoroquinolonas têm aumentado significativamente, principalmente nas infecções por *E. coli* multirresistentes (Cohn *et al.*, 2003; Levy & Marshall, 2004; Correia *et al.*, 2007; Thompson *et al.*, 2011). Gibson *et al.* (2008), Thompson *et al.* (2011) e Tenover (2006) descrevem o aumento de perfis de *E. coli* multirresistentes com baixa susceptibilidade a cefalosporinas de 3ª geração.

O estudo realizado em Portugal por Correia *et al.* (2007), numa unidade hospitalar em Bragança, revelou também níveis elevados de resistência da *E. coli* e da *Klebsiella spp.*, aos antibacterianos amoxicilina, piperacilina, cefalotina, ceftazidima e quinolonas, sendo mais susceptíveis ao imipenem, amicacina e à netilmicina.

1.2.2. *Streptococcus* e *Enterococcus*

São reconhecidas cerca de 55 espécies diferentes de *Streptococcus*, mas só algumas são consideradas realmente patogénicas e com importância na prática clínica. Os *Streptococcus*, em conjunto com os *Staphylococcus*, são a segunda causa mais comum de

ITU, representando até 1/3 das infecções (Grauer & Ross, 2006; Bartges, 2007; Olin & Bartges 2015).

Os *Streptococcus* são bactérias com forma de coco (forma arredondada/esférica) gram-positivas (podem ser gram-negativos em alguns casos), catalase-negativa, anaeróbios facultativos, obtêm energia através de fermentação e apresentam-se em pares ou cadeias. Pode ser variável consoante a espécie no entanto, existem espécies bastante consistentes na formação em cadeia (Hirsh *et al.*, 2004; Brooks *et al.*, 2011).

Consoante o seu crescimento e capacidade de provocar lise eritrocitária na cultura em agar sangue, podem ser classificados como: *Streptococcus alfa-hemolíticos* (não provocam lise eritrocitária mas, transformam a hemoglobina em meta-hemoglobina, deixando um halo verde à volta das colónias), *Streptococcus beta-hemolíticos* (apresentam uma zona transparente à volta das colónias, o que mostra a sua capacidade hemolítica, sendo considerados os mais patogénicos) ou *Streptococcus gama-hemolíticos* (sem características hemolíticas, maior parte são considerados não patogénicos). Para além da cultura em agar sangue podem também ser identificados por esfregaço, com coloração, de exsudados ou sedimentos de fluidos suspeitos, ou testes moleculares como o PCR (polymerase chain reaction) (Hirsh *et al.*, 2004).

As espécies patogénicas de *Streptococcus* são normalmente susceptíveis a penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, cloranfenicol e ao trimetoprim associado a sulfamidas. São normalmente resistentes a aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e tetraciclina (Hirsh *et al.*, 2004). Widahl *et al.* (2014) também revela nos resultados do seu estudo, uma susceptibilidade elevada desta bactéria à penicilina, amoxicilina + ácido clavulânico, trimetoprim + sulfametoxazol e sulfametoxazol, tendo baixa percentagem de sensibilidade à tetraciclina, enrofloxacin e gentamicina.

Os *Enterococcus* foram em tempos classificados como *Streptococcus* Grupo D. Mais tarde, com recurso a análises genéticas moleculares, foi provado serem um género único e assim foram reclassificados. Ao contrário da maior parte das espécies de *Streptococcus*, os *Enterococcus* apresentam propriedades fenotípicas características, como resistência ao sal e capacidade de crescimento a temperaturas altas (Hirsh *et al.*, 2004).

Existem aproximadamente 28 espécies diferentes de *Enterococcus*, são bactérias gram-positivas, anaeróbios facultativos e normalmente habitam no tracto intestinal de mamíferos ou pássaros. São normalmente patogénicos quando agem como oportunistas, sendo isolados em quase todos os locais de infecção comprometidos, e bastante comuns em

infecções do tracto urinário inferior (Hirsh *et al.*, 2004). Segundo Seguin *et al.* (2003), o *Enterococcus spp.* e a *Pseudomonas aeruginosa* são bactérias com maior prevalência em infecções persistentes ou recorrentes quando comparadas com as infecções simples.

A identificação do microrganismo é normalmente feita por esfregaço com coloração de exsudados (a urina pode ser corada ou não), ou por cultura em agar sangue, onde também podem ser classificados em alfa e gama-hemolíticos (Hirsh *et al.*, 2004; Brooks *et al.*, 2011).

No que diz respeito à sua susceptibilidade a antimicrobianos, são resistentes intrínsecos aos β -lactâmicos, aminoglicosídeos, clindamicina, fluoroquinolonas, ao trimetoprim associado a sulfamidas, entre outros (Hirsh *et al.*, 2004). No entanto, Windahl *et al.* (2014) apresenta nos resultados do seu estudo uma elevada susceptibilidade desta bactéria à ampicilina, amoxicilina + ác.clavulânico, trimetoprim + sulfametoxazol e nitrofurantoína.

1.2.3. *Pseudomonas*

As bactérias do género *Pseudomonas* são bacilos, aeróbios obrigatórios e gram-negativos. Extraem energia da oxidação de material orgânico e, utilizam o oxigénio como um receptor terminal de electrões. A cultura é feita em meio de agar sangue, onde normalmente apresentam colónias largas (>1mm de diâmetro), de cor acinzentada, com uma zona de hemólise e, com um cheiro característico a “tortilhas de milho” (Hirsh *et al.*, 2004).

Das várias espécies reconhecidas, a que tem maior importância clínica é a *Pseudomonas aeruginosa*, apesar de raramente estar envolvida na doença primária (Hirsh *et al.*, 2004; Brooks *et al.*, 2011). Em animais domésticos estão normalmente associadas a casos de otites externas, infecções do tracto urinário inferior ou piodermas (Hirsh *et al.*, 2004; Brooks *et al.*, 2011). Segundo Tenover (2006), a *P. aeruginosa* é a principal causa de infecções oportunistas em animais imunocomprometidos. Tenover (2006) diz ainda que, a disseminação deste agente pode ser difícil de controlar devido à presença de múltiplos mecanismos de resistência, tanto intrínsecos como adquiridos, que muitas das vezes actuam em conjunto, levando ao desenvolvimento de mutiresistências.

Hirsh *et al.* (2004) descreve a *Pseudomonas aeruginosa* como sendo susceptível à gentamicina, tobramicina, amicacina, carbenicilina, ciprofloxacina e ticarcilina + ác.clavulânico, quando são usados para tratamento de infecções de tecidos moles. Nas infecções do tracto urinário em cães, Hirsh *et al.* (2004) refere que a tetraciclina apresenta

concentrações capazes de eliminar maior parte dos isolados. No entanto, Tenover (2006) descreve que esta bactéria recorre a combinações de mecanismos de resistência, como bombas de efluxo juntamente com permeabilidade limitada da membrana externa, para desenvolver resistências a β -lactâmicos, fluoroquinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos, trimetoprim ou aminoglicosídeos. No mesmo artigo, Tenover (2006) revela que a *P. aeruginosa* tem revelado níveis altos de resistência à piperacilina, à ceftazidima, à cefotaxima, à ciprofloxacina e à gentamicina. A resistência da *P. aeruginosa* à maior parte dos antibacterianos é também descrita por outros autores, como Levy (1998) ou Levy & Marshall (2004).

1.3. Caracterização dos agentes antibacterianos

Os agentes antibacterianos são substâncias químicas que suprimem o crescimento de agentes microbianos e podem eventualmente destruí-los. Alguns são produzidos por fermentação natural de substâncias, derivadas de diferentes espécies microbianas, como bactérias ou fungos. Outros, como é o caso das sulfamidas ou fluoroquinolonas, são produzidos por síntese química (Christie *et al.*, 2008).

O objectivo principal da terapia antibacteriana é ajudar o corpo a eliminar microrganismos infecciosos sem toxicidade para o hospedeiro. Alguns exemplos dessa toxicidade são a inibição da fagocitose (aminoglicosídeos), interferência com os efeitos protectores da microflora normal do hospedeiro, reacções de hipersensibilidade (penicilinas e sulfamidas), necrose de tecidos no local de injeção (tetraciclinas) ou o desenvolvimento de resistências (Christie *et al.*, 2008; Holloway *et al.*, 2013). Holloway *et al.* (2013) refere vários efeitos adversos associados ao uso de trimetoprim + sulfonamidas em cães, como queratoconjuntivites secas, febre, anemias hemolíticas, poliúria/polidipsia (PUPD), entre outros.

É essencial que o animal mantenha os mecanismos de defesa naturais (ex. efeito de lavagem da micção ou resposta inflamatória), extremamente importantes na prevenção e controlo das infecções bacterianas. A terapia com agentes antibacterianos mostra-se mais eficaz nos casos em que complementa os mecanismos endógenos, do que nos casos de animais imunocomprometidos, onde actua como único meio de controlo (Grauer & Ross, 2006; Tenover, 2006; Thompson *et al.*, 2011; Mayer, 2012). Tendo em conta estes factores, é

importante o uso prudente de antibacterianos que, só devem ser utilizados em casos de infecções confirmadas ou com forte probabilidade de existirem e, na qual se acredita que possa evoluir sem terapêutica médica (Windahl *et al.*, 2014).

Em 1941, a produção comercial e utilização clínica da penicilina fez com que algumas das infecções bacterianas, anteriormente consideradas como fatais, deixassem de o ser e passassem a ser possíveis de tratar com sucesso (Levy & Marshall, 2004; Tenover, 2006; Christie *et al.*, 2008). No entanto, a utilização generalizada de agentes antibacterianos trouxe também alguns problemas, como o surgimento e disseminação de patógenos resistentes aos medicamentos e o aumento de custos de saúde na produção de novas drogas para combater as resistências (Levy & Marshall, 2004; Tenover, 2006; Fink-Gremmels, 2011; Windahl *et al.*, 2014).

Através de culturas bacterianas foram identificados alguns agentes bacterianos com genes resistentes, antes da utilização de antimicrobianos (Christie *et al.*, 2008).

As resistências aos antibacterianos podem surgir por factores intrínsecos do microrganismo (características estruturais ou enzimáticas), ou adquiridas de diversas formas (transmissão de material genético ou mutação), sendo que as de maior importância têm sido através da transmissão de plasmídeos resistentes (Levy & Marshall, 2004; Rice & Bonomo, 2005; Tenover, 2006). Os plasmídeos são elementos moleculares no citoplasma bacteriano, que apresentam uma porção de ADN extracromossómico, contendo genes que permitem a sua replicação autónoma, e capacidade de transferência para outras células. Quando incluem genes que conferem resistência aos antimicrobianos são designados de plasmídeos resistentes (Tenover, 2006; Christie *et al.*, 2008; Mayer, 2012). No caso das mutações, há uma alteração estrutural dos genes que normalmente ocorre durante a replicação e, podem ser induzidas (acção de radiações) ou espontâneas. (Levy & Marshall, 2004; Tenover, 2006; Christie *et al.*, 2008).

Algumas bactérias têm sido uma forte preocupação, por apresentarem perfis multirresistentes (resistentes a 3 ou mais classes diferentes de agentes antibacterianos), devido aos seus mecanismos de trocas de material genético (Levy & Marshall, 2004; Tenover, 2006; Windahl *et al.*, 2014).

O sucesso da terapia antibacteriana depende de vários factores como a susceptibilidade do microrganismo ao agente antibacteriano, a distribuição para o local de infecção (farmacocinética), condições ambientais favoráveis e o envolvimento do dono no plano terapêutico (Grauer & Ross, 2006; Fink-Gremmels, 2011).

Em condições ideais, deve-se isolar o agente bacteriano por cultura e realizar um teste de susceptibilidade bacteriana para vários antibacterianos. Em geral, quando uma bactéria não se mostra sensível a um antibacteriano *in vitro* será resistente a esse mesmo agente *in vivo*, com algumas excepções onde a resistência é ultrapassada: quando se encontram elevadas concentrações na urina ou nalguns casos de aplicação tópica. Da mesma forma, quando uma bactéria se mostra sensível a um agente antibacteriano *in vitro*, o mesmo agente deverá ser eficaz contra essa bactéria *in vivo*, dependendo da variedade farmacológica, do hospedeiro ou outros factores bacterianos (Christie *et al.*, 2008; Windahl *et al.*, 2014).

No que diz respeito à distribuição do fármaco, este deve ser capaz de alcançar o local de infecção e entrar em contacto com os microrganismos infecciosos, na concentração adequada da sua forma activa. No entanto, as concentrações antibacterianas eficazes não devem ser encontradas em tecidos pouco vascularizados como por exemplo, nas extremidades durante episódios de choque, fragmentos ósseos sequestrados ou válvulas cardíacas (Christie *et al.*, 2008).

As condições ou factores ambientais também têm um papel importante, na medida em que podem restringir o acesso do fármaco (antibiótico) ao local de infecção. Algumas destas condições incluem a formação de abscessos, pus e detritos necróticos (inactivam aminoglicosídeos e sulfamidas) ou edemas. A presença de material estranho num local infectado reduz acentuadamente a eficácia da terapia antibacteriana (Weese *et al.*, 2011).

O retardamento do crescimento bacteriano, causado por condições ambientais desfavoráveis, pode também ter um impacto negativo em tratamentos com penicilinas ou cefalosporinas que actuam na inibição da síntese da parede celular, sendo os seus efeitos bactericidas mais eficazes quando existe divisão celular activa. Tendo em conta estes factores, deve-se dar extrema importância à criação de um ambiente favorável para a cicatrização de feridas e acção dos antibacterianos, nomeadamente a drenagem e limpeza adequada de feridas (Christie *et al.*, 2008).

A manipulação correcta dos factores ambientais pode aumentar significativamente a actividade antibacteriana. Por exemplo, nas infecções do tracto urinário inferior, é desejável que a urina seja ácida quando se usam tetraciclinas, ou alcalina quando se usam aminoglicosídeos. A capacidade de uma molécula para penetrar as membranas, aumenta significativamente com a diminuição da carga electrostática, ou seja, agentes antibacterianos que sejam ácidos-fracos resultam melhor em ambientes ácidos e, agentes antibacterianos que sejam bases-fracas resultam melhor em ambientes alcalinos. Ainda dentro dos factores

ambientais, a alta solubilidade facilita de forma geral a penetração de agentes antibacterianos, incluindo tecidos desvitalizados e células fagocíticas (Christie *et al.*, 2008).

Por fim, o envolvimento do dono em todo o plano terapêutico pode ser um factor chave em todo o processo. Por mais acertada que seja a escolha do agente antibacteriano, o tratamento não irá ser eficaz se não for administrado nas doses e intervalos de tempo correctos (Grauer & Ross, 2006). As consequências do mau envolvimento, ou não cumprimento do tratamento por parte do dono, podem resultar no aumento de custos do tratamento, em sérias dúvidas tanto no dono como no médico veterinário, quando à escolha do tratamento correcto, ou no aumento e disseminação de resistências (Levy & Marshall, 2004; Grauer & Ross, 2006; Christie *et al.*, 2008).

1.3.1. Classificação dos agentes antibacterianos segundo os mecanismos de acção e resistência

Os agentes antibacterianos podem ser divididos em quatro categorias distintas, que os diferenciam pelos seus mecanismos de acção: inibição da síntese da parede celular, inibição da função da membrana celular, inibição da síntese proteica e inibição da síntese do ácido nucleico (Levy & Marshall, 2004; Christie *et al.*, 2008; Merk, 2012).

1.3.1.1. Inibição da síntese da parede celular

A inibição da síntese da parede celular é um dos mecanismos de acção utilizado por alguns antibacterianos como as penicilinas (ex. amoxicilina e ampicilina), cefalosporinas (ex. cefradina, cefuroxima e ceftiofur) ou glicopeptídeos (ex. vancomicina) (Levy & Marshall, 2004; Tenover, 2006; Christie *et al.*, 2008; Fink-Gremmels, 2011).

As bactérias possuem uma camada externa rígida, conhecida por parede celular, que as difere das células animais. Devido à alta pressão osmótica interna, característica das células bacterianas, pode ocorrer lise celular quando ocorre lesão da parede celular, ou inibição da sua síntese (Phillips, 2007). As unidades alternadas de N-acetilglucosamina e ácido N-acetilmurâmico interligadas/reticuladas por cadeias curtas de peptídeos, formam um componente peptidoglicano na parede celular, essencial para manter a integridade do

envelope bacteriano (Christie *et al.*, 2008). Quase todas as bactérias possuem na sua membrana celular, proteínas de ligação conhecidas como proteínas de ligação às penicilinas (PLP's). As PLP's são enzimas (transpeptidases, carboxipeptidases, endopeptidases) envolvidas na fase final da formação da parede celular, por interligação de componentes peptidoglicanos, e na remodelação da parede celular durante o crescimento e divisão. Ocorrendo ligação do agente antibacteriano às PLP's transpeptidases, dá-se a inibição da síntese do peptidoglicano (Phillips, 2007).

As penicilinas ligam-se com elevada afinidade às PLP's envolvidas na síntese da parede celular, no entanto, algumas PLP's actuam como β -lactamases inactivando penicilinas e cefalosporinas. As cefalosporinas, tal como as penicilinas, inibem a síntese da parede celular prevenindo a interligação dos peptidoglicanos mas, ao contrário das penicilinas, as cefalosporinas são resistentes a β -lactamases produzidas pelo *Staphylococcus spp.* Os glicopeptídeos inibem a síntese da parede celular, através dos peptidoglicanos, e intervêm na permeabilidade da membrana celular ou na síntese do ARN (Phillips, 2007; Christie *et al.*, 2008).

As resistências aos β -lactâmicos podem ocorrer por indução da produção de β -lactamases, ou por outros meios intrínsecos. As β -lactamases são enzimas com a capacidade de hidrolisar a ligação amida cíclica do anel β -lactama, característico da estrutura molecular dos antibióticos, tornando-o inactivo (Phillips, 2007). Estas enzimas já tinham sido isoladas de bactérias, ainda antes de antibióticos β -lactâmicos serem produzidos e comercializados. Algumas das bactérias capazes de produzir β -lactamases são, a *Escherichia*, a *Klebsiella*, o *Proteus*, as *Pseudomonas*, ou os *Staphylococcus*. Consoante a bactéria, podem ser produzidos diferentes tipos de β -lactamases (Christie *et al.*, 2008).

Em bactérias Gram-positivas, especialmente no caso do *Staphylococcus*, a resistência à penicilina G ocorre por produção de penicilinases (β -lactamases produzidas por *Staphylococcus*) mediadas por plasmídeos e excretadas como exoenzimas para o espaço extracelular. No caso das bactérias Gram-negativas, a resistência à penicilina G resulta da baixa permeabilidade bacteriana, falta de PLP's, ou pela produção de enzimas β -lactamases, sendo que as β -lactamases podem ser mediadas por plasmídeos ou por cromossomas (Christie *et al.*, 2008). Quando mediadas por plasmídeos, as resistências podem apresentar níveis bastante altos, ao passo que, quando mediadas por cromossomas, apresentam níveis baixos não tendo grande contribuição para a formação de resistências (Phillips, 2007). As resistências podem ainda ser consequência de mutação da estrutura porina, produzindo uma

membrana externa impermeável (Levy & Marshall, 2004; Tenover, 2006; Phillips, 2007). As *Pseudomonas* são normalmente resistentes à maioria das penicilinas, pelo facto das porinas presentes na membrana externa serem demasiado pequenas, o que dificulta a penetração de muitos fármacos (Tenover, 2006; Merk, 2012). Para combater as resistências provocadas pela produção de β -lactamases, foram adoptadas duas estratégias: a tentativa de modificar o núcleo β -lactâmico dos antibióticos, fazendo com que seja estável na presença de penicilinas; e a introdução de substâncias, como o ácido clavulânico e o sulbactam, que podem ser acoplados a algumas penicilinas ou cefalosporinas, e são inibidores de β -lactamases (Christie *et al.*, 2008).

No caso das cefalosporinas, os mecanismos de resistência são muito idênticos aos das penicilinas. Apesar de haver resistência mediada por plasmídeos sabe-se que, algumas mutações levam a alteração da permeabilidade da membrana externa e da actividade bomba de efluxo de drogas, predispondo para resistências cruzadas com aminoglicosídeos, cloranfenicol, fluoroquinolonas, ou tetraciclinas (Tenover, 2006; Phillips, 2007; Merk, 2012).

1.3.1.2. Inibição da síntese proteica

Entre os antibacterianos que inibem a síntese proteica estão os aminoglicosídeos (ex. amicacina, gentamicina e tobramicina), as tetraciclinas (ex. tetraciclina e doxiciclina), o cloranfenicol, os macrólidos (ex. azitromicina e eritromicina) e lincosamidas (ex. clindamicina) (Levy & Marshall, 2004; Tenover, 2006; Christie *et al.*, 2008; Fink-Gremmels, 2011).

Os aminoglicosídeos causam inibição irreversível da síntese proteica. Para que isso aconteça, o agente deve penetrar o envelope celular, o que pode acontecer por transporte activo ou difusão passiva. A penetração no envelope celular pode ser facilitada com o uso de outros agentes antibacterianos, que actuam sobre a síntese da parede celular, como é o caso das penicilinas. O facto de ser necessária a presença de oxigénio em processos de transporte activo, leva a que muitas vezes os aminoglicosídeos se tornem inactivos em situações com bactérias anaeróbias ou anaeróbias facultativas, como em casos de abscessos (Christie *et al.*, 2008).

Os aminoglicosídeos têm a capacidade de se ligar aos receptores da subunidade 30S dos ribossomas bacterianos, induzindo a leitura errada do código genético no ARNm. A

incorrecta ligação de aminoácidos ao péptido leva à inibição da síntese proteica ribossómica. Outras acções características dos aminoglicosídeos são: interferência no sistema de transporte de electrões da célula; degradação do ARN; efeitos no metabolismo do ADN e lesão da membrana celular (Christie *et al.*, 2008; Fink-Gremmels, 2011).

As resistências aos aminoglicosídeos podem ocorrer por mutação dos organismos, alterando os ribossomas e incapacitando a sua ligação ao agente, por redução da permeabilidade da bactéria ao agente, ou por produção de enzimas bacterianas com capacidade para inactivar o agente antibacteriano. A produção de enzimas bacterianas é a principal causa de resistências e, é mediada por plasmídeos. A alteração da proteína receptora nas subunidades 30S, por mutação cromossómica, costuma ser menos frequente nestes casos (Rice & Bonomo, 2005; Merk, 2012).

O mecanismo de acção das tetraciclins é muito idêntico ao dos aminoglicosídeos, com excepção nos casos em que se dá por transporte activo. Ao contrário dos aminoglicosídeos, nestes casos o processo não depende do potencial da membrana, o que permite a acção das tetraciclins em ambientes anaeróbios e hiperosmóticos (Christie *et al.*, 2008; Fink-Gremmels, 2011). As tetraciclins, ligam-se também às subunidades 80S dos ribossomas em mamíferos, inibindo assim a síntese proteica no hospedeiro, no entanto a afinidade é menor (Christie *et al.*, 2008).

Os casos de resistências adquiridas às tetraciclins são normalmente mediados por plasmídeos e resultam da interferência, tanto no transporte activo do agente, como no aumento do efluxo de células bacterianas (Rice & Bonomo, 2005; Merk, 2012).

O cloranfenicol é um composto não-ionizado, altamente lipofílico, que penetra nas células por difusão passiva ou facilitada. Inibe a síntese da proteína celular, ligando-se à subunidade 50S ou 30S do ribossoma (Christie *et al.*, 2008; Fink-Gremmels, 2011). Pode também estabelecer ligação com subunidades 70S de mamíferos, que se assemelham aos ribossomas bacterianos, inibindo a síntese proteica mitocondrial, particularmente importante em células eritropoiéticas (Christie *et al.*, 2008).

Tal como no caso dos aminoglicosídeos e das tetraciclins, as resistências são mediadas por plasmídeos e resultam da actividade de enzimas bacterianas (Merk, 2012).

Os macrólidos e as lincosamidas actuam de forma idêntica ao cloranfenicol, ligando-se às subunidades 50S dos ribossomas. É comum haver resistências cruzadas entre macrólidos e lincosamidas ou até, entre a clindamicina e a lincomicina (Christie *et al.*, 2008; Merk, 2012).

1.3.1.3. Inibição da função da parede celular

A membrana citoplasmática, de determinadas bactérias, pode ser mais facilmente destruída, com a acção de certos agentes, do que uma membrana celular animal. Estes agentes, como é o caso das polimixinas e de alguns agentes antifúngicos, induzem uma instabilidade química na membrana celular, levando à perda da integridade osmótica da célula, através da alteração da permeabilidade da membrana celular (Levy & Marshall, 2004; Tenover, 2006; Christie *et al.*, 2008; Flink-Gremmels, 2011).

As polimixinas são agentes tensioactivos catiónicos que afectam a estrutura de fosfolípidos da membrana celular e aumentam a permeabilidade da célula com uma acção semelhante à de um detergente. Desta forma, as bactérias gram-negativas são mais sensíveis do que as gram-positivas, visto que possuem mais fosfolípidos tanto no protoplasma como nas membranas externas (Christie *et al.*, 2008).

As resistências adquiridas são raras no entanto, podem ocorrer em casos de infecção por *Pseudomonas aeruginosa* como resultado da diminuição da permeabilidade bacteriana (Levy & Marshall, 2004; Tenover, 2006; Merk, 2012).

1.3.1.4. Inibição da síntese de ácidos nucleicos

Nos antibacterianos que inibem a síntese de ácidos nucleicos incluem-se as fluoroquinolonas (ex. enrofloxacina e marbofloxacina), os nitrofuranos (ex. nitrofurantoína), as sulfamidas (ex. sulfadoxina), o metronidazol e o trimetoprim (Levy & Marshall, 2004; Tenover, 2006; Christie *et al.*, 2008; Flink-Gremmels, 2011).

As fluoroquinolonas actuam especificamente ao nível da ADN-girase (também conhecida como topoisomerase do tipo II em células eucarióticas), enzima que controla o super-enrolamento do ADN bacteriano, através da catalisação da clivagem ou reunião das duas cadeias da molécula de ADN (Christie *et al.*, 2008). A ligação, das fluoroquinolonas a esta enzima, interrompe a actividade enzimática, levando à morte celular rápida. Este é o processo principal contra bactérias Gram-negativas. Quanto às bactérias Gram-positivas, o processo ainda não é bem conhecido mas pensa-se que poderá ser através da ligação à ADN-girase, enzima com capacidade de catalisar o enrolamento de ADN bacteriano (Christie *et al.*, 2008; Flink-Gremmels, 2011).

A acção das fluoroquinolonas é rápida e depende da concentração utilizada. Quanto maior a concentração e quanto mais exceder a concentração mínima inibitória (CMI), melhor será o seu efeito, havendo menos hipóteses de resistências (Phillips, 2007; Christie *et al.*, 2008). No entanto, concentrações exageradamente altas podem inibir directamente a síntese de ARN, o que por sua vez também irá inibir a acção do antibacteriano. Também podem ocorrer casos de antagonização com antibacterianos inibidores da síntese proteica (ex. cloranfenicol), ou inibidores da síntese de ARN (ex. rifampicina) (Christie *et al.*, 2008; Merk, 2012).

As resistências às fluoroquinolonas são normalmente mediadas por cromossomas, o que torna a resistência estável e não dependente de energia (Levy & Marshall, 2004; Merk, 2012). Podem ocorrer por diminuição da permeabilidade da parede celular bacteriana, activação de uma bomba de efluxo que transporta activamente a droga para o exterior da célula, ou por mutação da enzima ADN-girase, que altera os locais de ligação do antibacteriano, sendo este último o principal (Rice & Bonomo, 2005; Merk, 2012). Têm sido reportados vários casos de resistências à ciprofloxacina e à enrofloxacin em algumas bactérias como: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, ou *Pseudomonas aeruginosa*. Tendo em conta que as fluoroquinolonas são bastante úteis no combate a algumas infecções por Gram-negativos, é sempre aconselhável, antes da sua utilização, realizar uma cultura bacteriana e TSA (Cohn *et al.*, 2003; Levy & Marshall, 2004; (Christie *et al.*, 2008).

Com um mecanismo um pouco diferente, as sulfamidas têm a vantagem de serem análogos estruturais do ácido para-aminobenzóico (APAB), actuando como antagonistas competitivos nas células microbianas. Estas necessitam de APAB para formar dihidrofolato, um precursor do ácido fólico que, por sua vez, é necessário para a formação de purina e pirimidina e, portanto, a síntese de ácido nucleico. Para além de bloquearem a formação de ácido fólico, as sulfamidas incorporam nos precursores formando pseudo-metabolitos reactivos e antibacterianos. A absorção e utilização de ácido fólico pré-formado por células de mamíferos fazem com que estas não sejam susceptíveis a esta categoria de antibacterianos (Christie *et al.*, 2008). No entanto, as combinações entre sulfamidas e o trimetoprim, ou outras diaminopirimidinas, potenciam a sua actividade, tendo uma acção sinérgica (Merk, 2012).

Embora também haja resistências às sulfamidas mediadas por cromossomas, as resistências mediadas por plasmídeos são bastante mais frequentes, envolvendo dificuldade de

penetração do agente, ou produção de enzimas resistentes às sulfamidas (dihidropteroato sintase) (Levy & Marshall, 2004; Christie *et al.*, 2008; Merk, 2012).

1.4. Objectivos do estudo

1.4.1. Objectivo geral

O objectivo geral deste estudo é a caracterização do crescimento bacteriano e a susceptibilidade antibacteriana em infecções do tracto urinário em cães.

1.4.2. Objectivos específicos

Os objectivos específicos deste estudo são: caracterização dos factores intrínsecos da população estudada; determinação do agente bacteriano prevalente; determinação da susceptibilidade antibacteriana de cada um dos agentes; determinar se existe uma relação entre os factores intrínsecos da população, o crescimento bacteriano e a susceptibilidade aos antibacterianos.

2. Materiais e Métodos

A amostra deste estudo foi recolhida da base de dados de todos os cães com suspeita de infecção urinária, submetidos a cistocentese ecoguiada, para urocultura e teste de sensibilidade a antibióticos, da Clínica Veterinária Linda-a-Vet, localizada em Linda-a-velha, entre o período de 28 de Dezembro de 2011 a 07 de Maio de 2014.

Da base de dados foram retirados os dados importantes ou essenciais para o estudo como, espécie, raça, género, idade, agente bacteriano identificado na cultura urinária e a respectiva sensibilidade aos diferentes antibióticos.

Todas as amostras de urina, recolhidas dos animais que caracterizam a amostra deste estudo, foram enviadas e processadas pelo mesmo laboratório, o laboratório DNAtech. As amostras foram refrigeradas logo após a colheita e durante o transporte até ao laboratório. O laboratório recorre ao equipamento Vitek, que utiliza meios cromogénicos para a cultura do agente bacteriano, identifica as propriedades bioquímicas do mesmo e, com base nestas escolhe um conjunto de antibióticos e classifica como sensível, resistente ou intermédio, tendo em conta a concentração mínima inibitória (CMI) de acordo com os padrões tabelados para o equipamento. O laboratório enviou os resultados para a clínica (Linda-a-Vet) em suporte digital, via e-mail. Para este estudo, e de acordo com o artigo de Lacy *et al.* (2004), todos os resultados de TSA com sensibilidade intermédia foram considerados como resistentes.

Foi realizado um estudo estatístico descritivo recorrendo aos programas informáticos Microsoft Office Excell 2010 e IBM Statistical Package for the Social Sciences v.21.0 para Windows.

3. Resultados

3.1. Amostra

A população da amostra deste estudo é constituída por 28 animais, da espécie canina. Destes 28 casos, 20 são machos (71,4%) e 8 são fêmeas (28,6%), com idades compreendidas entre os 6 e os 18 anos. O gráfico que se segue representa a percentagem de machos e fêmeas na amostra.

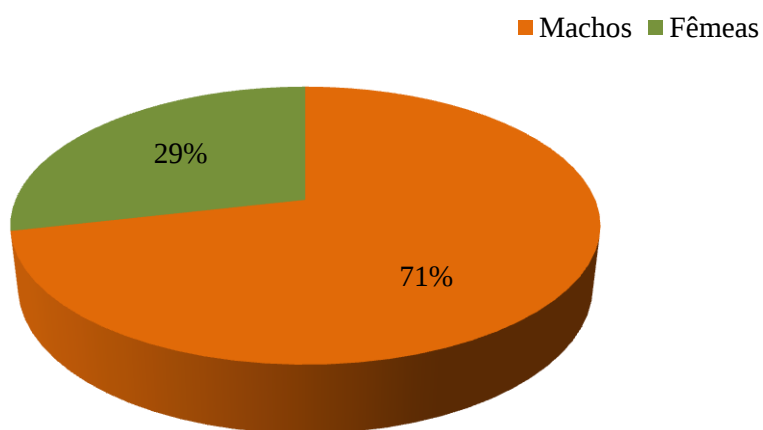


Figura 1 – Distribuição em percentagem de machos e fêmeas na amostra

Foi registado apenas um caso ($n=1$) para as idades de 6, 7, 8 e 18 anos, representando 3,6% cada um e, um total de 14,4% da amostra. Para os 9, 10, 11, 14 e 15 anos de idade, foram registados dois casos ($n=2$), representando 7,1% cada um e, um total de 35,5% da amostra. Para animais com 17 anos de idade, foram registados quatro casos ($n=4$), representando 14,3% da amostra. Foram ainda registados cinco casos ($n=5$), para as idades de 12 e 13 anos, representando 17,9% cada um e, um total de 35,8% da amostra. Estes dados estão representados no gráfico que se segue, em frequência (n) e percentagem (%).

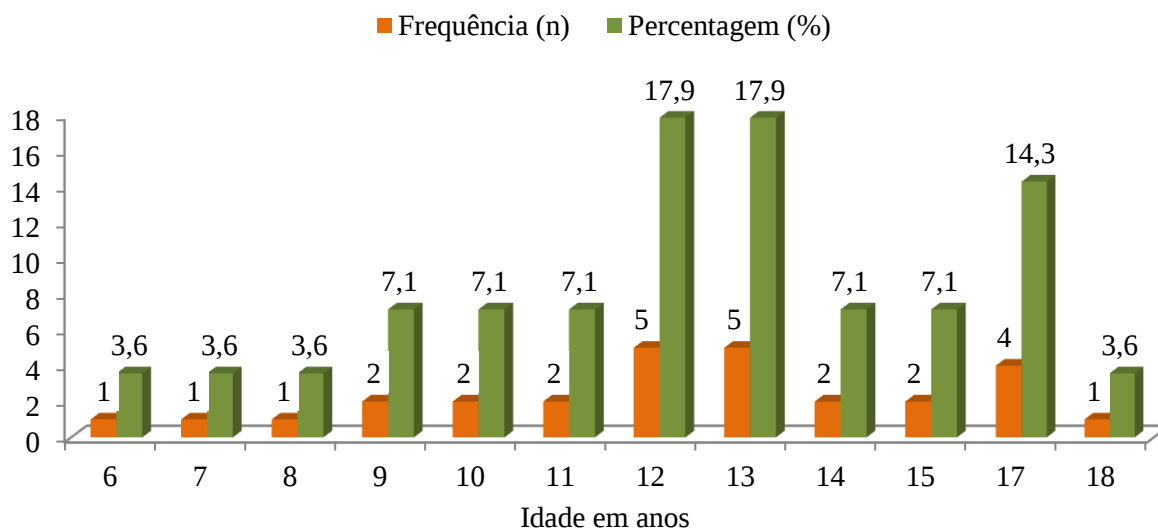


Figura 2 – Frequência e porcentagem de idades da amostra

Na amostra estão representadas várias raças, sobressaindo com maior número de casos, os animais sem raça definida (SRD) com nove casos ($n=9$) e, o Labrador Retriever com oito casos ($n=8$), representando 32,1% e 28,6% da amostra, respectivamente. Para a raça Boxer foram registados três casos ($n=3$), que representam 10,7% da amostra, seguindo-se com dois casos ($n=2$) cada, a raça Caniche (7,1%) e a raça Pinscher (7,1%). Por fim, foi apenas registado um caso ($n=1$) para cada uma das seguintes raças: Golden Retriever (3,6%), Schnauzer (3,6%), Scottish Terrier (3,6%) e Pastor Alemão (3,6%). A frequência (n) e porcentagem, relativas às raças na amostra, estão representadas no gráfico que se segue.

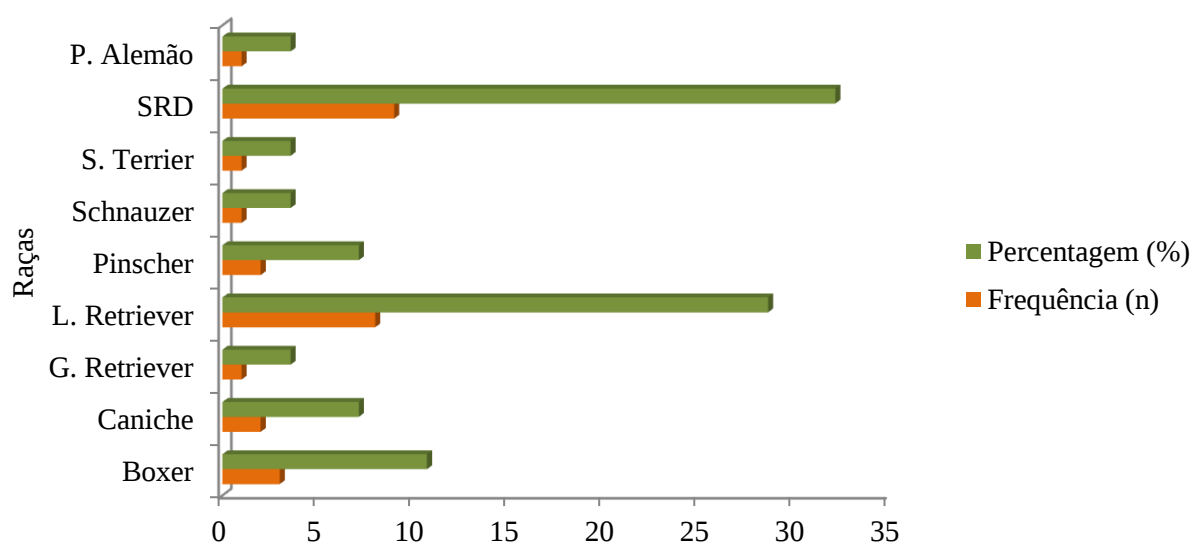


Figura 3 – Frequência e porcentagem de raças da amostra (P. Alemão: Pastor Alemão; SRD: Sem raça definida; S. Terrier: Scottish Terrier; L. Retriever: Labrador Retriever; G. Retriever: Golden Retriever)

3.2. Cultura bacteriana

Dos vinte e oito casos (n=28) amostrados, o agente bacteriano *Escherichia Coli* revelou-se predominante, com dezoito casos (n=18) registrados, equivalente a 64,3% da amostra. Foram também isolados outros agentes bacterianos entre os quais: o *Enterococcus spp.*, com três casos (n=3), equivalente a 10,7% da amostra; a *Klebsiella pneumoniae* também com três casos (n=3), equivalente a 10,7%; o *Proteus mirabilis*, com dois casos (n=2), equivalente a 7,1% da amostra; a *Pseudomonas aeruginosa*, com um caso (n=1), equivalente a 3,6%; e *Streptococcus spp.*, também com um caso (n=1), equivalente a 3,6% da amostra. Tanto os valores de frequência (n) como os de percentagem (%), estão representados na figura a baixo.

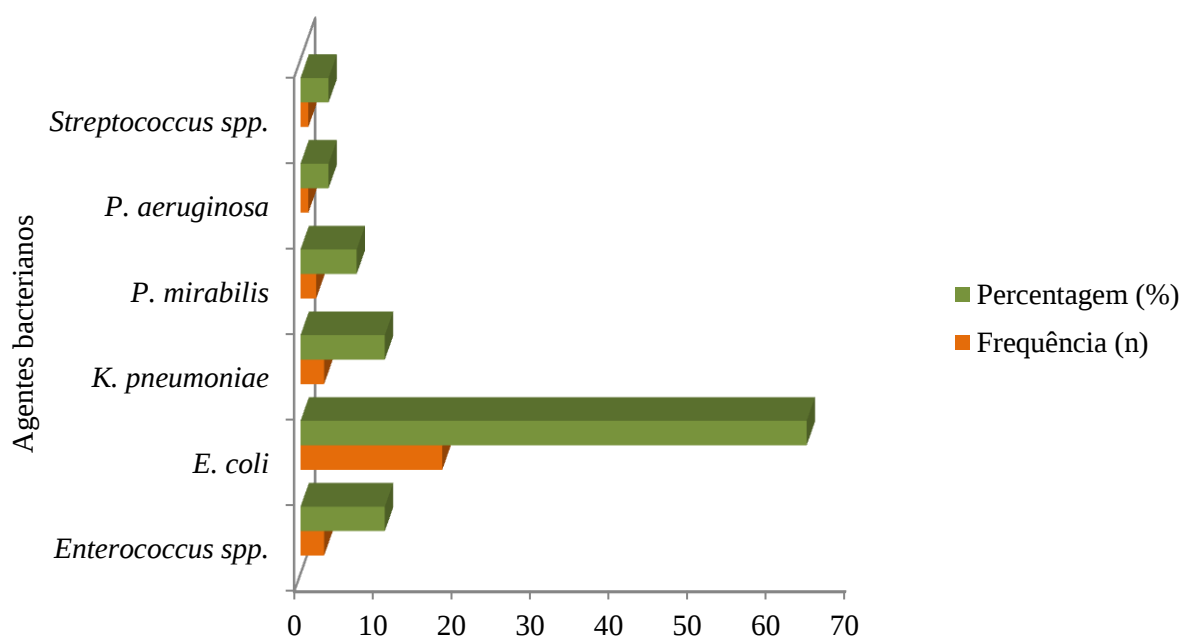


Figura 4 – Frequência e percentagem de agentes bacterianos isolados (*P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; *P. mirabilis*: *Proteus mirabilis*; *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*; *E. coli*: *Escherichia coli*)

3.3. Testes de sensibilidade a antibióticos (TSA)

Quando sujeitos ao teste de sensibilidade a antibióticos, a percentagem de microrganismos resistentes a cada um dos agentes antimicrobianos foi de: 100% à enrofloxacin, à clindamicina, ao cefadroxil, à cefradina e à cefuroxima sódica; 75% à ampicilina + sulbactam e à eritromicina; 70,4% à amoxicilina e à ampicilina; 67,9% à tetraciclina; 66,7% à vancomicina e à azitromicina; 64% à doxiciclina; 58,3% à piperacilina; 54,2% à nitrofurantoína; 50% à gentamicina com alta concentração; 46,4% à marbofloxacin; 44,4% à amoxicilina + ácido clavulânico; 40,7% à cefalexina e ao cloranfenicol; 35,7% ao trimetoprim + sulfametoxazol; 25% ao ceftiofur e à tobramicina; 20,8% à cefpodoxima; 19% à cefixima; 18,2% à cefotaxima; 13,3% ao meropenem; 12,5% à ceftiofama e à gentamicina; 11,1% ao imipenem; 8,7% à amicacina e 0% ao aztreonam. Estes valores estão representados no gráfico seguinte, com o número de casos testados e casos resistentes para cada antibacteriano.

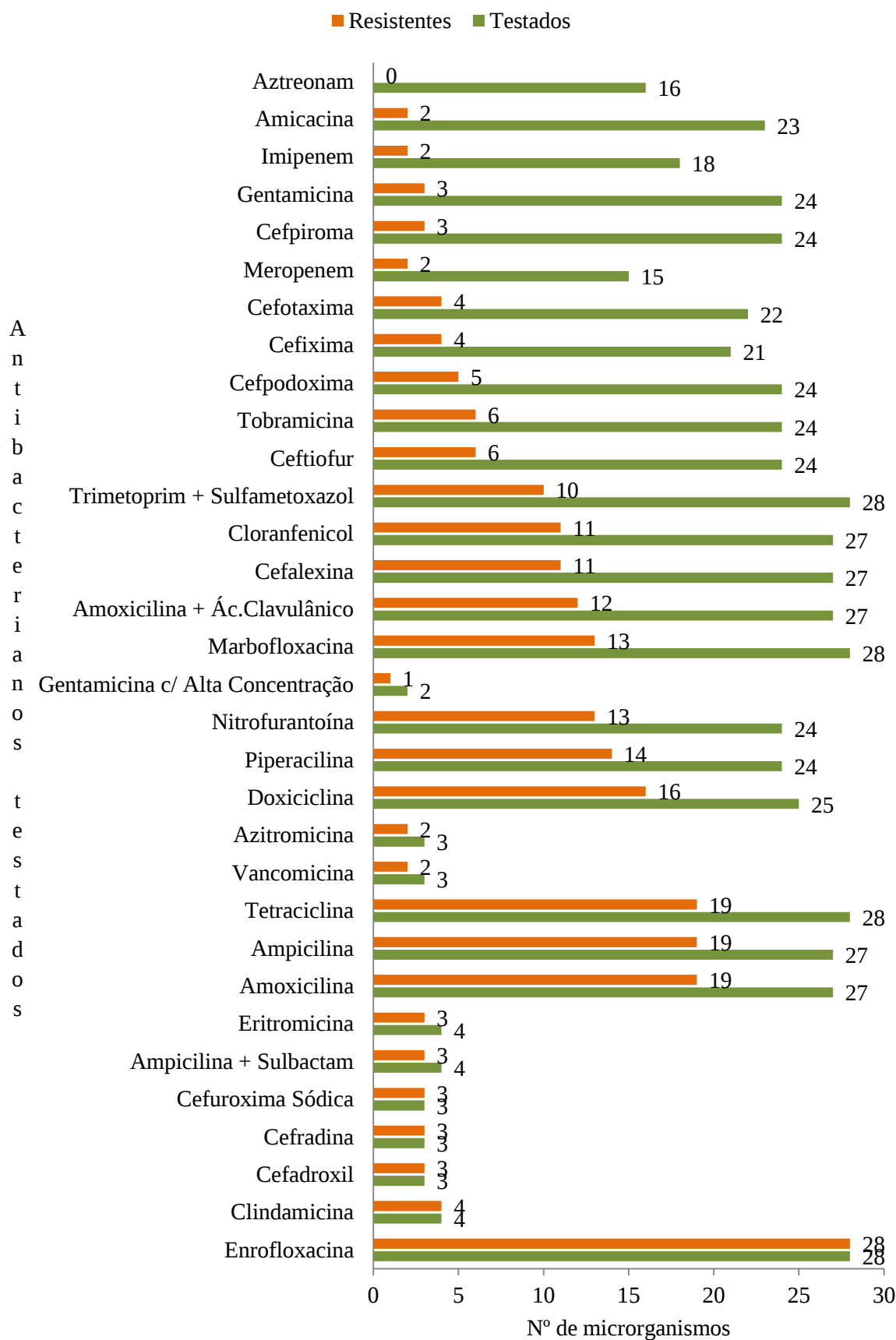


Figura 5 – Número de casos testados e número de casos resistentes para cada antibacteriano

3.3.1. Susceptibilidade de *Escherichia coli* aos antibacterianos

A *E.coli* foi o agente bacteriano com maior número de casos isolados em cultura (n=18), para os quais foram testados no total, 23 antibacterianos diferentes. Os agentes antibacterianos imipenem, cefixima, cefotaxima, meropenem e aztreonam, apresentaram 100% de sensibilidade, ainda a cefalexina, a cefpodoxima, o ceftiofur, a cefpiroma, a amicacina e a gentamicina, apresentam acima dos 80%. A enrofloxacina apresenta uma percentagem de resistência de 100%. A tabela que se segue mostra o número de casos de sensibilidade e resistência para cada antibacteriano, assim como a respectiva percentagem.

Tabela 2 – Perfil de susceptibilidade de *E. coli* aos antibacterianos

Antibacteriano	R		S	
	n	%	n	%
Amoxicilina	11	61,1	7	38,9
Amoxicilina + Ác.Clavulânico	5	27,8	13	72,2
Ampicilina	11	61,1	7	38,9
Piperacilina	11	61,1	7	38,9
Cefalexina	3	16,7	15	83,3
Cefpodoxima	3	16,7	15	83,3
Ceftiofur	3	16,7	15	83,3
Cefpiroma	3	16,7	15	83,3
Imipenem	0	0	13	100
Amicacina	1	5,9	16	94,1
Gentamicina	2	11,1	16	88,9
Tobramicina	4	22,2	14	77,8
Marbofloxacina	9	50	9	50
Cloranfenicol	6	35,3	11	64,7
Trimetoprim + Sulfametoxazol	6	33,3	12	66,7
Cefixima	0	0	15	100
Cefotaxima	0	0	15	100
Enrofloxacina	18	100	0	0
Tetraciclina	11	61,1	7	38,9
Nitrofurantoína	4	28,6	10	71,4
Doxiciclina	10	58,8	7	41,2
Meropenem	0	0	11	100
Aztreonam	0	0	15	100

R- Resistente; S- Sensível; n- Frequência; %- Percentagem

3.3.2. Susceptibilidade de *Enterococcus spp.* aos antibacterianos

O *Enterococcus spp.* apresentou três casos de isolamento em cultura (n=3), para os quais foram testados no total, 24 antibacterianos diferentes. O cloranfenicol foi o único que apresentou 100% de sensibilidade. A amoxicilina, a amoxicilina + ác.clavulânico, a ampicilina, a cefalexina, o imipenem, o trimetoprim+sulfametoxazol, a cefixima, a cefotaxima, a enrofloxacina, a tetraciclina, a doxiciclina, o meropenem, a clindamicina, o cefadroxil, a cefradina e a cefuroxima sódica, apresentam todos 100% de resistência. A tabela que se segue mostra o número de casos de sensibilidade e resistência para cada antibacteriano, assim como a respectiva percentagem.

Tabela 3 – Perfil de susceptibilidade de *Enterococcus spp.* aos antibacterianos

Antibacteriano	R		S	
	N	%	n	%
Amoxicilina	3	100	0	0
Amoxicilina + Ác.Clavulânico	3	100	0	0
Ampicilina	3	100	0	0
Ampicilina + Sulbactam	2	66,7	1	33,3
Cefalexina	3	100	0	0
Imipenem	2	100	0	0
Gentamicina c/ Alta Concentração	1	50	1	50
Marbofloxacina	2	66,7	1	33,3
Cloranfenicol	0	0	3	100
Trimetoprim + Sulfametoxazol	3	100	0	0
Cefixima	3	100	0	0
Cefotaxima	3	100	0	0
Enrofloxacina	3	100	0	0
Tetraciclina	3	100	0	0
Nitrofurantoína	2	66,7	1	33,3
Doxiciclina	3	100	0	0
Meropenem	2	100	0	0
Eritromicina	2	66,7	1	33,3
Vancomicina	2	66,7	1	33,3
Azitromicina	2	66,7	1	33,3
Clindamicina	3	100	0	0
Cefadroxil	3	100	0	0
Cefradina	3	100	0	0
Cefuroxima Sódica	3	100	0	0

R- Resistente; S- Sensível; n- Frequência; %- Percentagem

3.3.3. Susceptibilidade de *Klebsiella pneumoniae* aos antibacterianos

A *Klebsiella pneumoniae*, tal como o *Enterococcus spp.*, apresentou três casos de isolamento em cultura (n=3), para os quais foram testados no total, 21 antibacterianos diferentes. A cefpiroma, o imipenem, a amicacina, o trimetoprim+sulfametoxazol, a cefotaxima, a doxiciclina e o meropenem, apresentam 100% de sensibilidade enquanto que, a amoxicilina, a amoxicilina + ác.clavulânico, a ampicilina, a cefalexina, o cloranfenicol, a enrofloxacina e a nitrofurantoína, apresentam 100% de resistência ao agente bacteriano. A tabela que se segue mostra o número de casos de sensibilidade e resistência para cada antibacteriano, assim como a respectiva percentagem.

Tabela 4 – Perfil de susceptibilidade de *K. pneumoniae* aos antibacterianos

Antibacteriano	R		S	
	n	%	n	%
Amoxicilina	3	100	0	0
Amoxicilina + Ác.Clavulânico	3	100	0	0
Ampicilina	3	100	0	0
Piperacilina	2	66,7	1	33,3
Cefalexina	3	100	0	0
Cefpodoxima	1	33,3	2	66,7
Ceftiofur	2	66,7	1	33,3
Cefpiroma	0	0	3	100
Imipenem	0	0	1	100
Amicacina	0	0	3	100
Gentamicina	1	33,3	2	66,7
Tobramicina	1	33,3	2	66,7
Marbofloxacina	1	33,3	2	66,7
Cloranfenicol	3	100	0	0
Trimetoprim + Sulfametoxazol	0	0	3	100
Cefotaxima	0	0	1	100
Enrofloxacina	3	100	0	0
Tetraciclina	1	33,3	2	66,7
Nitrofurantoína	3	100	0	0
Doxiciclina	0	0	2	100
Meropenem	0	0	1	100

R- Resistente; S- Sensível; n- Frequência; %- Percentagem

3.3.4. Susceptibilidade de *Proteus mirabilis* aos antibacterianos

O *Proteus mirabilis* foi o único com apenas dois casos de isolamento em cultura (n=2), para os quais foram testados no total, 23 antibacterianos diferentes. A amoxicilina + ác.clavulânico, a cefpodoxima, o ceftiofur, a cefpiroma, o imipenem, a gentamicina, a marbofloxacina, o cloranfenicol, o trimetoprim+sulfametoaxol, a cefixima, a cefotaxima, o meropenem e o aztreonam, apresentam todos 100% de sensibilidade. A enrofloxacina, a tetraciclina, a nitrofurantoína e a doxiciclina são os únicos que apresentam 100% de resistência. A tabela que se segue mostra o número de casos de sensibilidade e resistência para cada antibacteriano, assim como a respectiva percentagem.

Tabela 5 – Perfil de susceptibilidade de *P. mirabilis* aos antibacterianos

Antibacteriano	R		S	
	n	%	n	%
Amoxicilina	1	50	1	50
Amoxicilina + Ác.Clavulânico	0	0	2	100
Ampicilina	1	50	1	50
Piperacilina	1	50	1	50
Cefalexina	1	50	1	50
Cefpodoxima	0	0	2	100
Ceftiofur	0	0	2	100
Cefpiroma	0	0	2	100
Imipenem	0	0	1	100
Amicacina	1	50	1	50
Gentamicina	0	0	2	100
Tobramicina	1	50	1	50
Marbofloxacina	0	0	2	100
Cloranfenicol	0	0	2	100
Trimetoprim + Sulfametoxazol	0	0	2	100
Cefixima	0	0	2	100
Cefotaxima	0	0	2	100
Enrofloxacina	2	100	0	0
Tetraciclina	2	100	0	0
Nitrofurantoína	2	100	0	0
Doxiciclina	2	100	0	0
Meropenem	0	0	1	100
Aztreonam	0	0	1	100

R- Resistente; S- Sensível; n- Frequência; %- Percentagem

3.3.5. Susceptibilidade de *Pseudomonas aeruginosa* aos antibacterianos

A *Pseudomonas aeruginosa* tem apenas um caso de isolamento em cultura (n=1), onde foram testados 20 antibacterianos diferentes. A piperacilina, a cefpiroma, a amicacina, a gentamicina e a tobramicina, são os únicos com 100% de sensibilidade ao agente bacteriano, sendo todos os restantes 100% resistentes. A tabela que se segue mostra o número de casos de sensibilidade e resistência para cada antibacteriano, assim como a respectiva percentagem.

Tabela 6 – Perfil de susceptibilidade de *P. aeruginosa* aos antibacterianos

Antibacteriano	R		S	
	n	%	n	%
Amoxicilina	1	100	0	0
Amoxicilina + Ác.Clavulânico	1	100	0	0
Ampicilina	1	100	0	0
Piperacilina	0	0	1	100
Cefalexina	1	100	0	0
Cefpodoxima	1	100	0	0
Ceftiofur	1	100	0	0
Cefpiroma	0	0	1	100
Amicacina	0	0	1	100
Gentamicina	0	0	1	100
Tobramicina	0	0	1	100
Marbofloxacina	1	100	0	0
Cloranfenicol	1	100	0	0
Trimetoprim + Sulfametoxazol	1	100	0	0
Cefixima	1	100	0	0
Cefotaxima	1	100	0	0
Enrofloxacina	1	100	0	0
Tetraciclina	1	100	0	0
Nitrofurantoína	1	100	0	0
Doxiciclina	1	100	0	0

R- Resistente; S- Sensível; n- Frequência; %- Percentagem

3.3.6. Susceptibilidade de *Streptococcus spp.* aos antibacterianos

À semelhança da *Pseudomonas aeruginosa*, o *Streptococcus spp.* revelou apenas um caso de isolamento em cultura (n=1), onde foram testados apenas 10 antibacterianos diferentes. O imipenem, a marbofloxacina e o trimetoprim+sulfametoxazol, apresentam todos 100% de sensibilidade. Os restantes apresentaram 100% de resistência ao agente bacteriano. A tabela que se segue mostra o número de casos de sensibilidade e resistência para cada antibacteriano, assim como a respectiva percentagem.

Tabela 7 – Perfil de susceptibilidade de *Streptococcus spp.* aos antibacterianos

Antibacteriano	R		S	
	n	%	n	%
Ampicilina + Sulbactam	1	100	0	0
Imipenem	0	0	1	100
Marbofloxacina	0	0	1	100
Cloranfenicol	1	100	0	0
Trimetoprim + Sulfametoxazol	0	0	1	100
Enrofloxacina	1	100	0	0
Tetraciclina	1	100	0	0
Nitrofurantoína	1	100	0	0
Eritromicina	1	100	0	0
Clindamicina	1	100	0	0

R- Resistente; S- Sensível; n- Frequência; %- Percentagem

4. Discussão

Para a realização deste estudo, foram recolhidos todos os casos (n=28) de uroculturas positivas realizadas em cães com ITU, incluindo tanto machos como fêmeas, de diferentes raças e idades. Tendo em conta o estudo de Windahl *et al.* (2014) e de Correia *et al.* (2007), onde revelam que os resultados das culturas e TSA's podem variar consoante a zona geográfica, prática clínica ou temporalmente, este estudo caracteriza apenas o crescimento bacteriano e susceptibilidade antimicrobiana dos animais com ITU, que foram amostradas na clínica veterinária Linda-a-Vet, situada em Linda-a-Velha, entre 2011 e 2014.

Dos vinte e oito casos (n=28), vinte são machos (71,4%) e apenas oito são fêmeas (28,6%), resultados que discordam da maior parte da literatura e estudos realizados (Ling *et al.*, 2001; Correia *et al.*, 2007; Thompson *et al.*, 2011; Westropp, 2011), que dizem haver uma maior predisposição para ITU em fêmeas. Os mesmos estudos revelam também uma predisposição para animais idosos, o que neste caso vai de encontro com os resultados obtidos no estudo. A idade mínima e máxima da amostra foram de 6 e 18 anos respectivamente e, a média foi de 12,5 anos de idade. Dezanove, dos vinte e oito casos estudados, tinham idades entre os 12 e os 18 anos de idade, o que representa 67,9% da amostra total.

Em relação à raça, os resultados apresentam uma maior incidência em cães SRD (32,1% - 9 casos), seguindo-se a raça Labrador Retriever (28,6% - 8 casos). Ainda assim, houve uma grande variedade de raças identificadas no estudo e os resultados obtidos não evidenciam uma predisposição racial. Estes resultados estão de acordo com a grande parte dos estudos que chegam mesmo a afirmar que, uma possível evidência de uma predisposição racial pode estar relacionada com a popularidade dessa mesma raça, o que explica a variação temporal e geográfica dos resultados (Norris *et al.*, 2000; Ling *et al.*, 2001; Seguin *et al.*, 2003; Thompson *et al.*, 2011).

A recolha de urina foi sempre realizada por cistocentese, método que é descrito como o ideal, sendo logo de imediato colocada e mantida em refrigeração até ao momento da urocultura, exame que é considerado o 'gold standard' para diagnóstico definitivo de ITU (Bartges, 2007; Thompson *et al.*, 2011; Weese *et al.*, 2011; Westropp, 2011; Holloway *et al.*, 2013; Olin & Bartges 2015).

Consoante o laboratório, a escolha dos agentes antibacterianos testados e o próprio método de teste de susceptibilidade podem variar. Neste estudo, todas as amostras foram

enviadas para o mesmo laboratório, sob as mesmas condições, conferindo uma maior confiança na comparação de dados entre os vários casos recolhidos.

Em relação aos agentes isolados em urocultura, os resultados foram semelhantes ao que é descrito na bibliografia e estudos realizados até à data (Seguin *et al.*, 2003; Grauer & Ross, 2006; Correia *et al.*, 2007; Bartges, 2007; Spohr *et al.*, 2009; Thompson *et al.*, 2011; Holloway *et al.*, 2013; Windahl *et al.*, 2014; Olin & Bartges, 2015), que demonstram a prevalência da *Escherichia coli* em 40-60% dos casos totais de isolamento bacteriano, sendo então o agente mais comum em ITU's. Alguns desses estudos (Grauer & Ross, 2006; Bartges, 2007; Holloway *et al.*, 2013; Windahl *et al.*, 2014; Olin & Bartges, 2015), descrevem o *Staphylococcus spp.* e o *Streptococcus spp.* como os dois agentes mais frequentes em ITU's depois da *E. coli* no entanto, neste estudo não houve nenhum caso de isolamento de *Staphylococcus spp.* e apenas um de *Streptococcus spp.* Os dois agentes com maior prevalência, depois da *E. coli*, neste estudo foram: a *Klebsiella pneumoniae* e o *Enterococcus spp.* Um estudo realizado em Bragança (Correia *et al.*, 2007) apresenta resultados semelhantes, com a *Klebsiella spp.* em destaque depois da *E. coli*. Foram ainda isolados outros agentes, também descritos na maior parte dos estudos (Seguin *et al.*, 2003; Grauer & Ross, 2006; Correia *et al.*, 2007; Bartges, 2007; Spohr *et al.*, 2009; Thompson *et al.*, 2011; Holloway *et al.*, 2013; Windahl *et al.*, 2014; Olin & Bartges, 2015), por serem comuns em ITU's, como é o caso da *Pseudomonas aeruginosa* e do *Proteus mirabilis*. Embora haja uma elevada prevalência da *E. coli* ou de outros agentes bacterianos descritos em ITU's, os padrões de prevalência podem variar, havendo resultados diferentes entre estudos, resultado da região geográfica onde são feitos, da prática clínica exercida ou da altura em que são realizados (Correia *et al.*, 2007; Windahl *et al.*, 2014).

Windahl *et al.* (2014) e Olin & Bartges (2015) revelam que 70-75% dos casos de ITU's apresentam um único agente isolado. Neste estudo, em 100% dos casos foi isolado um único agente na cultura bacteriana. No que diz respeito a infecções recorrentes ou persistentes, foram registados apenas três casos em que o mesmo animal apresentou dois episódios de ITU's ainda assim, o longo intervalo de tempo entre episódios, e o facto de os agentes isolados nas culturas nunca serem os mesmos, leva a crer que não se trataram de casos de infecções recorrentes. Pode-se concluir assim que, a grande maioria dos casos de ITU's são simples e em episódios únicos, o que também é descrito por alguns autores (Nelson & Couto, 2014; Windahl *et al.*, 2014; Olin & Bartges, 2015).

Os resultados dos TSA's revelaram que, para a amostra deste estudo, o aztreonam, a gentamicina, e a cefpiroma são os três antibacterianos mais eficazes no tratamento da ITU. No caso do aztreonam, não houve registro de casos de resistência, tendo 100% de sensibilidade nos dezasseis casos (57% da amostra) em que foi testado. A gentamicina e a cefpiroma apresentaram uma percentagem de sensibilidade inferior no entanto, foram testados numa percentagem da amostra maior. Foram apenas três os casos de resistência para os dois antibacterianos, tendo 87,5% de sensibilidade nos vinte e quatro casos testados (86% da amostra). Por sua vez, para a amostra do estudo, a enrofloxacinina foi o antibacteriano menos eficaz, com 100% de resistência nos 28 casos testados (100% da amostra), o que vem a comprovar o aumento exponencial de resistências às fluoroquinolonas referidos em vários estudos (Cohn *et al.*, 2003; Levy & Marshall, 2004; Correia *et al.*, 2007; Thompson *et al.*, 2011). Outros antibacterianos, como a clindamicina, o cefadroxil, a cefradina e a cefuroxima sódica, também apresentaram 100% de resistência por parte dos agentes isolados no entanto, foram testados em apenas quatro (clindamicina) e três casos (cefadroxil, cefradina, cefuroxima sódica) dos vinte e oito que representam a amostra total. O número reduzido de casos testados leva a crer que estes resultados não tenham tanto peso, comparando com a enrofloxacinina que foi testada em todos os vinte e oito casos da amostra.

Analisando os perfis de susceptibilidade para cada agente individualmente, o aztreonam, o meropenem, o imipenem, a cefixima e a cefotaxima, foram considerados os antibacterianos mais eficazes no tratamento de ITU por *E. coli*, na medida em que apresentaram 100% de sensibilidade nos resultados do TSA. O aztreonam foi um dos antibacterianos mais eficazes, como já foi relatado anteriormente, contrariando assim o estudo de Tenover (2006) que refere o aumento de resistências, mais especificamente por parte da *E. coli*, a este agente antibacteriano. É de salientar também, os altos valores de sensibilidade (83-89%) da gentamicina, cefalexina, cefpodoxima, ceftiofur e cefpiroma, na medida em que alguns destes agentes, mais concretamente as cefalosporinas de 3ª geração (cefpodoxima e ceftiofur), também têm sido alvo da formação de resistências por parte da *E. coli* (Tenover, 2006; Gibson *et al.*, 2008; Thompson *et al.*, 2011). A enrofloxacinina revelou-se nitidamente ineficaz com 100% de resistência, tendo sido testada em todos os casos de isolamento de *E. coli* (n=18) o que, mais uma vez, vem comprovar os relatos de vários estudos sobre o aumento de resistências da *E. coli* às fluoroquinolonas, mais especificamente à enrofloxacinina (Cohn *et al.*, 2003; Levy & Marshall, 2004; Correia *et al.*, 2007; Thompson *et al.*, 2011). Estes resultados são preocupantes, na medida em que a enrofloxacinina juntamente com as

aminopenicilinas (amoxicilina, amoxicilina + ácido clavulânico e ampicilina) e com o trimetoprim + sulfonamidas, têm sido consideradas drogas de 1ª linha para tratamento empírico de ITU's (Weese *et al.*, 2011; Holloway *et al.*, 2013; Olin & Bartes, 2015). Apenas a amoxicilina + ácido clavulânico e o trimetoprim + sulfametoxazol apresentaram valores positivos de sensibilidade, com 55,6% e 64,3%, respectivamente. Ainda assim, são valores bastante baixos, dado a sua importância na prática clínica diária. A amoxicilina, a ampicilina e a enrofloxacinina apresentaram valores de resistência de 70,4% para ambas as aminopenicilinas, e 100% para a enrofloxacinina.

Resultado do número reduzido de casos isolados ($n \leq 3$) dos restantes microrganismos (*Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Streptococcus spp.*), foi difícil realizar uma avaliação conclusiva, no que diz respeito aos agentes antibacterianos mais eficazes ou ineficazes.

5. Conclusão

Dos resultados deste estudo é possível concluir que a *E. coli* continua a ser o agente bacteriano mais comum em ITU, tal como tem sido descrito nos últimos anos por outros autores. No entanto, a grande preocupação vem do uso crescente e por vezes irracional de antibióticos e consequente evolução dos principais microrganismos, no desenvolvimento e transmissão de novas resistências aos principais agentes antibacterianos. Tendo em conta a variação comprovada entre cada actividade clínica ou hospitalar, geograficamente e temporalmente, cada clínica ou hospital deve realizar estudos e análises frequentes, de prevalências bacterianas e padrões de susceptibilidade aos antibióticos. Assim sendo, a prescrição de terapia empírica adequada e racional será possível de realizar, com confiança e resultados positivos, diminuindo o risco de problemas de saúde ao animal e saúde pública, ou possíveis efeitos económicos negativos. Devem também ser realizados estudos de visem a distribuição dos microrganismos em função do género, idade ou nível socio-económico. A realização de todos estes estudos deve abranger o maior número de anos possível, de forma a podermos avaliar a evolução da prevalência dos microrganismos e dos perfis de susceptibilidade antibacteriana ao longo do tempo.

6. Bibliografia

Bartges, J. W. (2007). *Bacterial Urinary Tract Infections*. Comunicação apresentada no North American Veterinary Conference 2007, Orlando, Florida, Estados Unidos da América.

Brooks, G. F., Carroll, K. C., Butel, J. S., Morse, S. A., Mietzner, T. A. (2010). *Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología Médica* (25ª Ed.) Delegación Álvaro Obregón: The McGraw Hill Companies, Inc.

Cohn, L. A., Gary, A. T., Fales, W. H. & Madsen, R. W. (2003). Trends in fluoroquinolone resistance of bacteria isolated from canine urinary tracts. *Journal Veterinary Diagnostic Investigation*, 15, 338-343.

Correia, C., Costa, E., Peres, A., Alves, M., Pombo, G. & Estevinho, L. (2007). Etiologia das infecções do tracto urinário e sua susceptibilidade aos antimicrobianos. *Acta Med Port*, 20, 543-549.

Christie, M., Church, D. B., Day, M. J., Dobson, J. M., Dyke, T. M., Elliott, J. *et al.* (2008). *Small Animal Clinical Pharmacology* (2ª Ed., pp. 148-185). Estados Unidos da América: Elsevier Saunders.

Danish Small Animal Veterinary Association (2009). Antibiotic Use Guidelines for Companion Animal Practice. Denmark: Spohr, A., Schjøth, B., Wiinberg, B., Houser, G., Willesen, J., Jessen, L. R. *et al.*

Fink-Gremmels, J. (2011). Antibiotics in Small Animal Practice. Comunicação apresentada no European Veterinary Conference 2011, Voorjaarsdagen, Amsterdam, The Netherlands.

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

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* extraintestinalinfection in 37 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, 844-850.

Grauer G. F., Ross L. (2006). Urinary Tract Infections: Top Tem Questions Addressed. Comunicação apresentada no North American Veterinary Conference 2006, Orlando, Florida, Estados Unidos da América.

Hirsh, D. C., MacLachlan, N. J., Walker, R. L. (2004). *Veterinary Microbiology* (2^a Ed.). Estados Unidos da América: Blackwell Science Inc.

Holloway, S., Trott, D., Shipstone, M., Barrs, V., Malik, R., Burrows, M. *et al.* (2013). Antibiotic Prescribing Detailed Guidelines. *The Knowledge Source for Veterinary Professionals*

Lacy, M. K., Klutman, N. E., Horvat, R. T. & Zapantis, A. (2004). Antibigrams: new NCCLS guidelines, development, and clinical application. *Hosp Pharm*, 39 (6), 542-553.

Levy, S. B. (1998). The Challenge of Antibiotic Resistance. *Scientific Am Magazine*, 278, 46-53.

Levy, S. B. & Marshall, B. (2004) Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nature Medicine*, 10 (12), 122-129.

Ling, G. V. (1984). Therapeutic strategies involving antimicrobial treatment of the canine urinary tract. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 185, 1162-1164.

Ling G. V., Norris, C. R., Franti, C. E., Eisele, P. H., Johnson, D. L., Ruby, A. L. *et al.* (2001). Interrelations of organism prevalence, specimen collection method, and host age, sex and breed among 8354 canine urinary tract infection (1969-1995). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15, 341-347.

Merk. (2012) Biblioteca médica On-line, em *Medical Merk*. Visualizado em Agosto de 2015 em <http://www.manuaismsd.pt/?det=504>.

Nelson, R. W., Couto. C. G. (2014). *Small Animal Internal Medicine* (5^a ed.). St. Louis, Missouri, Estados Unidos da América: Elsevier Saunders.

Norris, C. R., Williams, B. J., Ling, G. V., Franti, C. E., Johnson, D. L. & Ruby, A. L. (2000). Recurrent and persistent urinary tract infections in dogs: 383 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 36, 484-492.

Olin, S. J., Bartges, J. W. (2015). Urinary Tract Infections, Treatment Comparative Therapeutics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 45, 721-46.

Phillips, J. E. (2007). A Novel Antibiotic for Use in Dogs. Comunicação apresentada no North American Veterinary Conference 2007, Orlando, Florida, Estados Unidos da América.

Rice, L., Bonomo, R. (2005). Genetic and Biochemical mechanisms of bacterial. Em Victor Lorian, M. D. (Eds), *Antibiotics in Laboratory Medicine* (5^a ed., pp. 441-476). Nova Iorque.

Seguin, M. A., Valden, S. L., Altier, C., Stone, E. & Levine, J. F. (2003). Persistent urinary tract infections and reinfections in 100 dogs (1989-1999). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 622-631.

Tenover, F. C. (2006). Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *American Journal of Medicine*, 119, 3-10.

Thompson, M. F., Litster, A. L., Platell, J. L. & Trott, D. J. (2011). Canine bacterial urinary tract infections: new developments in old pathogens. *The Veterinary Journal*, 190, 22-27.

Weese, J. S., Blondeau, J. M., Boothe, D., Breitschwerdt, E. B, Guardabassi, L., Hillier, A. *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 Infection Diseases. *Veterinary Medicine International*.

Westropp, J. L. (2011). *Bacterial Urinary Tract Infections in Dogs and Cats*. Comunicação apresentada no Southern European Veterinary Conference 2011, Barcelona, Espanha.

Westropp, J. L., Sykes, J. E. (2013). *Bacterial infections of the genitourinary tract*. St. Louis, Missouri, Estados Unidos da América: Elsevier Saunders.

Windahl, U., Holst, B. S., Nyman, A., Grönlund, U., Bengtsson, B. (2014). Characterisation of bacterial growth and antimicrobial susceptibility patterns in canine urinary tract infections. *BMC Veterinary Research*, 10-217.

7. Apêndices e Anexos

Tabela 8 – Susceptibilidade de cada um dos agentes bacterianos isolados a todos os antibacterianos testados

		Agente isolado											
		<i>Enterococcus spp.</i>		<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Proteus mirabilis</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Streptococcus spp.</i>	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Amoxicilina	R	3	100,0	11	61,1	3	100,0	1	50,0	1	100,0		
	S			7	38,9			1	50,0				
	Total	3	100,0	18	100,0	3	100,0	2	100,0	1	100,0		
Amoxicilina + Ác.Clavulânico	R	3	100,0	5	27,8	3	100,0			1	100,0		
	S			13	72,2			2	100,0				
	Total	3	100,0	18	100,0	3	100,0	2	100,0	1	100,0		
Ampicilina	R	3	100,0	11	61,1	3	100,0	1	50,0	1	100,0		
	S			7	38,9			1	50,0				
	Total	3	100,0	18	100,0	3	100,0	2	100,0	1	100,0		
Ampicilina + Sulbactam	R	2	66,7									1	100,0
	S	1	33,3										
	Total	3	100,0									1	100,0
Piperacilina	R			11	61,1	2	66,7	1	50,0				
	S			7	38,9	1	33,3	1	50,0	1	100,0		
	Total			18	100,0	3	100,0	2	100,0	1	100,0		
Cefalexina	R	3	100,0	3	16,7	3	100,0	1	50,0	1	100,0		
	S			15	83,3			1	50,0				
	Total	3	100,0	18	100,0	3	100,0	2	100,0	1	100,0		
Cefpodoxima	R			3	16,7	1	33,3			1	100,0		
	S			15	83,3	2	66,7	2	100,0				
	Total			18	100,0	3	100,0	2	100,0	1	100,0		
Ceftiofur	R			3	16,7	2	66,7			1	100,0		
	S			15	83,3	1	33,3	2	100,0				
	Total			18	100,0	3	100,0	2	100,0	1	100,0		
Cefpiroma	R			3	16,7								
	S			15	83,3	3	100,0	2	100,0	1	100,0		
	Total			18	100,0	3	100,0	2	100,0	1	100,0		
Imipenem	R	2	100,0										
	S			13	100,0	1	100,0	1	100,0			1	100,0
	Total	2	100,0	13	100,0	1	100,0	1	100,0			1	100,0
Amicacina	R			1	5,9			1	50,0				
	S			16	94,1	3	100,0	1	50,0	1	100,0		
	Total			17	100,0	3	100,0	2	100,0	1	100,0		

		Agente isolado											
		<i>Enterococcus spp.</i>		<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Proteus mirabilis</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Streptococcus spp.</i>	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gentamicina	R			2	11,1	1	33,3						
	S			16	88,9	2	66,7	2	100,0	1	100,0		
	Total			18	100,0	3	100,0	2	100,0	1	100,0		
Gentamicina c/ Alta Concentração	R	1	50,0										
	S	1	50,0										
	Total	2	100,0										
Tobramicina	R			4	22,2	1	33,3	1	50,0				
	S			14	77,8	2	66,7	1	50,0	1	100,0		
	Total			18	100,0	3	100,0	2	100,0	1	100,0		
Marbofloxacin	R	2	66,7	9	50,0	1	33,3			1	100,0		
	S	1	33,3	9	50,0	2	66,7	2	100,0			1	100,0
	Total	3	100,0	18	100,0	3	100,0	2	100,0	1	100,0	1	100,0
Cloranfenicol	R			6	35,3	3	100,0			1	100,0	1	100,0
	S	3	100,0	11	64,7			2	100,0				
	Total	3	100,0	17	100,0	3	100,0	2	100,0	1	100,0	1	100,0
Trimetoprim + Sulfametoxazol	R	3	100,0	6	33,3					1	100,0		
	S			12	66,7	3	100,0	2	100,0			1	100,0
	Total	3	100,0	18	100,0	3	100,0	2	100,0	1	100,0	1	100,0
Cefixima	R	3	100,0							1	100,0		
	S			15	100,0			2	100,0				
	Total	3	100,0	15	100,0			2	100,0	1	100,0		
Cefotaxima	R	3	100,0							1	100,0		
	S			15	100,0	1	100,0	2	100,0				
	Total	3	100,0	15	100,0	1	100,0	2	100,0	1	100,0		
Enrofloxacin	R	3	100,0	18	100,0	3	100,0	2	100,0	1	100,0	1	100,0
	Total	3	100,0	18	100,0	3	100,0	2	100,0	1	100,0	1	100,0
Tetraciclina	R	3	100,0	11	61,1	1	33,3	2	100,0	1	100,0	1	100,0
	S			7	38,9	2	66,7						
	Total	3	100,0	18	100,0	3	100,0	2	100,0	1	100,0	1	100,0
Nitrofurantoina	R	2	66,7	4	28,6	3	100,0	2	100,0	1	100,0	1	100,0
	S	1	33,3	10	71,4								
	Total	3	100,0	14	100,0	3	100,0	2	100,0	1	100,0	1	100,0
Doxiciclina	R	3	100,0	10	58,8			2	100,0	1	100,0		
	S			7	41,2	2	100,0						
	Total	3	100,0	17	100,0	2	100,0	2	100,0	1	100,0		
Meropenem	R	2	100,0										
	S			11	100,0	1	100,0	1	100,0				
	Total	2	100,0	11	100,0	1	100,0	1	100,0				

		Agente isolado											
		<i>Enterococcus spp.</i>		<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Proteus mirabilis</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Streptococcus spp.</i>	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Eritromicina	R	2	66,7									1	100,0
	S	1	33,3										
	Total	3	100,0									1	100,0
Vancomicina	R	2	66,7										
	S	1	33,3										
	Total	3	100,0										
Azitromicina	R	2	66,7										
	S	1	33,3										
	Total	3	100,0										
Aztreonam	S			15	100,0			1	100,0				
	Total			15	100,0			1	100,0				
Clindamicina	R	3	100,0									1	100,0
	Total	3	100,0									1	100,0
Cefadroxil	R	3	100,0										
	Total	3	100,0										
Cefradina	R	3	100,0										
	Total	3	100,0										
Cefuroxima Sódica	R	3	100,0										
	Total	3	100,0										

R- Resistente; S- Sensível; n- Frequência; %- Percentagem

Tabela 9 – Susceptibilidade de cada um dos agentes antibacterianos a todos os agentes bacterianos isolados

		Frequência (n)	Percentagem (%)
Amoxicilina	R	19	70,4
	S	8	29,6
	Total	27	100,0
Amoxicilina + Ác.Clavulânico	R	12	44,4
	S	15	55,6
	Total	27	100,0
Ampicilina	R	19	70,4
	S	8	29,6
	Total	27	100,0
Ampicilina + Sulbactam	R	3	75,0
	S	1	25,0
	Total	4	100,0

Piperacilina	R	14	58,3
	S	10	41,7
	Total	24	100,0
Cefalexina	R	11	40,7
	S	16	59,3
	Total	27	100,0
Cefpodoxima	R	5	20,8
	S	19	79,2
	Total	24	100,0
Ceftiofur	R	6	25,0
	S	18	75,0
	Total	24	100,0
Cefpiroma	R	3	12,5
	S	21	87,5
	Total	24	100,0
Imipenem	R	2	11,1
	S	16	88,9
	Total	18	100,0
Amicacina	R	2	8,7
	S	21	91,3
	Total	23	100,0
Gentamicina	R	3	12,5
	S	21	87,5
	Total	24	100,0
Gentamicina c/ Alta Concentração	R	1	50,0
	S	1	50,0
	Total	2	100,0
Tobramicina	R	6	25,0
	S	18	75,0
	Total	24	100,0
Marbofloxacina	R	13	46,4
	S	15	53,6
	Total	28	100,0
Cloranfenicol	R	11	40,7
	S	16	59,3
	Total	27	100,0
Trimetoprim + Sulfametoxazol	R	10	35,7
	S	18	64,3
	Total	28	100,0
Cefixima	R	4	19,0
	S	17	81,0
	Total	21	100,0

Cefotaxima	R	4	18,2
	S	18	81,8
	Total	22	100,0
Enrofloxacin	R	28	100,0
	Total	28	100,0
Tetracycline	R	19	67,9
	S	9	32,1
	Total	28	100,0
Nitrofurantoin	R	13	54,2
	S	11	45,8
	Total	24	100,0
Doxycycline	R	16	64,0
	S	9	36,0
	Total	25	100,0
Meropenem	R	2	13,3
	S	13	86,7
	Total	15	100,0
Erythromycin	R	3	75,0
	S	1	25,0
	Total	4	100,0
Vancomycin	R	2	66,7
	S	1	33,3
	Total	3	100,0
Azithromycin	R	2	66,7
	S	1	33,3
	Total	3	100,0
Aztreonam	S	16	100,0
	Total	16	100,0
Clindamycin	R	4	100,0
	Total	4	100,0
Cefadroxil	R	3	100,0
	Total	3	100,0
Cefradine	R	3	100,0
	Total	3	100,0
Cefuroxime Sodium	R	3	100,0
	Total	3	100,0

R- Resistant; S- Sensitive