

**MARGARIDA VELEZ MANGERONA DE AMORIM
MONTEIRO**

**CARACTERIZAÇÃO DAS INFECÇÕES DO
TRATO URINÁRIO DE ORIGEM MICROBIANA -
CASUÍSTICA DE UM HOSPITAL VETERINÁRIO
EM LISBOA**

Orientador: Doutor Pedro Faisca

Co-orientador: Dr. Hugo Pereira

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Faculdade de Medicina Veterinária**

Lisboa

2012

**MARGARIDA VELEZ MANGERONA DE AMORIM
MONTEIRO**

**CARACTERIZAÇÃO DAS INFECÇÕES DO
TRATO URINÁRIO DE ORIGEM MICROBIANA -
CASUÍSTICA DE UM HOSPITAL VETERINÁRIO
EM LISBOA**

**Dissertação apresentada para a obtenção do Grau de
Mestre em Medicina Veterinária conferido pela
Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

Orientador: Doutor Pedro Faisca

Co-orientador: Dr. Hugo Pereira

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Faculdade de Medicina Veterinária**

**Lisboa
2012**

Epígrafe

Usa a capacidade que tens. A floresta ficaria silenciosa se só o melhor pássaro cantasse.

(Oscar Wilde)

Resumo

As infecções do trato urinário (ITU's) são doenças infecciosas frequentes na prática clínica veterinária, sendo fundamental uma correta antibioterapia, principalmente pelo crescente desenvolvimento de resistências bacterianas aos antibióticos. Realizou-se um estudo retrospectivo, englobando 86 animais admitidos no Hospital Veterinário do Restelo, submetidos a urocultura, com o objetivo de caracterizar as ITU's microbianas neste hospital, avaliando a sua epidemiologia e susceptibilidade antibiótica das bactérias isoladas. Da totalidade das uroculturas realizadas (n=86), 28 foram positivas, 18 em canídeos e 10 em felídeos, sem predisposição racial, mais em fêmeas nos canídeos e em machos nos felídeos. A idade média dos animais com ITU foi 8 anos nos canídeos e 10 anos nos felídeos. Todas as ITU's foram monobacterianas, sendo o microorganismo mais frequentemente isolado a *Escherichia coli*. Verificou-se multirresistência em 10 das 28 bactérias isoladas. A gentamicina foi o antibiótico com melhor perfil de sensibilidade global e o que apresentou mais resistências foi a tetraciclina. O antibiótico mais prescrito de forma empírica foi a enrofloxacina. Este estudo, especialmente se realizado de forma periódica, poderá ser um contributo para a elaboração de guias institucionais de antibioterapia adequada e minimização do aparecimento de resistências bacterianas.

Palavras-chave: Infecção do trato urinário, antibioterapia, agente etiológico, resistência bacteriana, sensibilidade bacteriana.

Abstract

The urinary tract infections (UTI's) are common infectious diseases in veterinary clinical practice, being crucial a correct antibiotherapy, especially due to the increasing bacterial resistances. A retrospective study has been conducted, covering 86 animals admitted to the Veterinary Hospital of Restelo and subjected to urine culture, in a period of six months, with the aim of characterizing the bacterial UTI's in this hospital, evaluating the bacterial isolates epidemiology and its antibiotic susceptibility. Of all urine cultures performed (n=86), 28 were positive in 18 dogs and 10 in cats, without racial predisposition, more females in dogs and males in cats. In the animals with UTI average age was 8 years in dogs and 10 years in cats. All the UTI's had only one bacteria isolated, being the most frequently microorganism isolated *Escherichia coli*. It was found 10 multiresistant bacteria's in the 28 bacteria's isolated. Gentamicin was the antibiotic with better overall sensitivity profile while tetracycline showed more resistance. Enrofloxacin was the antibiotic more prescribed empirically. This study, especially if done on a regular basis may be a contribution to the development of institutional guidelines for appropriate antibiotic therapy and minimize the emergence of bacterial resistance.

Key-words: Urinary tract infection, antibiotherapy, etiologic agent, bacterial resistance, bacterial sensibility.

Abreviaturas, siglas e símbolos

ADN – ácido desoxirribonucleico

AD – antibioterapia dirigida

AE – antibioterapia empírica

Amica – amicacina

Amoxi – amoxicilina

Amoxiclav – amoxicilina + ácido clavulânico

ARN – ácido ribonucleico

ARNm – ácido ribonucleico mensageiro

Ciprof - ciprofloxacina

CIM – concentração inibitória mínima

Dr. – doutor

E. coli – *Escherichia coli*

E. faecalis – *Enterococcus faecalis*

E. faecium – *Enterococcus faecium*

Enrof – enrofloxacina

Genta - gentamicina

HVR – Hospital Veterinário do Restelo

ITU – infecção do trato urinário

ITU's – infecções do trato urinário

K. pneumoniae – *Klebsiella pneumoniae*

kg – quilograma

Marbo – marbofloxacina

Metro - metronidazol

mg - miligrama

ml - mililitro

Nitrof – nitrofurantoína

P. mirabilis – *Proteus mirabilis*

Pipetazo – piperacilina + tazobactan

PO – *per os*

Quin/Dalf – quinupristina/dalfopristina

q8h – cada 8 horas

q12h – cada 12 horas

S. coagulase negativa – *Staphylococcus coagulase negativa*

S. hyointestinalis – *Streptococcus hyointestinalis*

S. intermedius – *Staphylococcus intermedius*

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

SRD – sem raça definida

Trim-sulf – trimethoprim-sulfametoxazol

TSA – teste de susceptibilidade aos antibióticos

UTI – urinary tract infection

UTI's – urinary tract infections

Vanco - vancomicina

µg – micrograma

°C – graus Celsius

% - percentagem

Índice Geral

Introdução.....	12
1.1. Infecção do trato urinário.....	12
1.1.1. Classificação.....	12
1.1.2. Etiologia e patogenia.....	14
1.1.3. Diagnóstico.....	16
1.1.3.1. Sinais clínicos.....	16
1.1.3.2. Recolha de urina.....	17
1.1.3.3. Urinálise.....	19
1.1.3.4. Urocultura.....	20
1.1.3.5. Teste de Susceptibilidade aos Antibióticos.....	21
1.1.3.6. Diagnóstico imagiológico e endoscopia.....	22
1.1.4. Tratamento.....	22
1.2. Antibioterapia.....	25
1.2.1. Mecanismo de acção dos antibióticos.....	26
1.2.1.1. Antibióticos que inibem a síntese da parede celular.....	26
1.2.1.2. Antibióticos que inibem a síntese proteica.....	27
1.2.1.3. Antibióticos que inibem a síntese dos ácidos nucleicos.....	28
1.2.1.4. Antibióticos que actuam sobre a membrana citoplasmática.....	28
1.2.1.5. Antibióticos que inibem reacções metabólicas.....	28
1.2.2. Mecanismos de resistência antibiótica.....	29
1.2.2.1. Mutação.....	30
1.2.2.2. Transferência genética.....	31
1.3. Objetivos.....	34
2. Material e Métodos.....	35
3. Resultados.....	36

3.1. Caracterização da amostra (n=86)	36
3.1.1 Espécie dos animais	36
3.1.2. Sexo dos animais	36
3.1.3. Raça dos animais	36
3.1.4. Idade dos animais	37
3.1.5. Resultado da urocultura.....	37
3.1.6. Método de recolha da urina	37
3.2. Animais com ITU na amostra (n=28)	38
3.2.1. Espécie dos animais	38
3.2.2. Sexo dos animais	38
3.2.3. Raça dos animais	40
3.2.4. Idade dos animais	41
3.2.5. Resultado das culturas microbiológicas	42
3.2.6. Susceptibilidade bacteriana aos antibióticos	43
3.2.8. Perfil de susceptibilidade antibiótica da <i>Escherichia coli</i>	44
3.2.9. Perfil de susceptibilidade antibiótica da <i>Klebsiella pneumoniae</i>	45
3.2.10. Perfil de susceptibilidade antibiótica do <i>Enterococcus faecium</i>	46
3.2.11. Perfil de susceptibilidade antibiótica do <i>Staphylococcus intermedius</i>	47
3.2.12. Perfil de susceptibilidade antibiótica do <i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	48
3.2.13. Perfil de susceptibilidade antibiótica do <i>Proteus mirabilis</i>	48
3.2.14. Perfil de susceptibilidade antibiótica do <i>Enterococcus faecalis</i>	48
3.2.15. Perfil de susceptibilidade antibiótica do <i>Streptococcus hyonintestinalis</i>	48
3.3. Antibioterapia prescrita.....	48
3.3.1. Antibioterapia empírica (n=45).....	49
3.3.2. Antibioterapia dirigida nos animais com ITU submetidos a antibioterapia empírica (n=18).....	50

3.3.3. Antibioterapia dirigida nos animais com ITU não submetidos a antibioterapia empírica (n=6).....	52
4. Discussão.....	53
5. Conclusão.....	59
Bibliografia.....	60

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Resumo das opções de antibioterapia empírica para ITU's em cães e gatos (adaptado de Pressler & Bartges, 2010; Litster <i>et al.</i> , 2011; Weese <i>et al.</i> , 2011).....	23
Tabela 2 - Comparação do método de recolha com o resultado da urocultura (n=86).....	38
Tabela 3 - Perfil de susceptibilidade da <i>Escherichia coli</i> na amostra (n=17)	45
Tabela 4 - Perfil de susceptibilidade da <i>Klebsiella pneumoniae</i> na amostra (n=3).....	46
Tabela 5 - Perfil de susceptibilidade do <i>Enterococcus faecium</i> na amostra (n=2).....	47
Tabela 6 - Perfil de susceptibilidade do <i>Staphylococcus intermedius</i> na amostra (n=2)	47
Tabela 7 - Agentes isolados e antibioterapia nos animais com ITU submetidos a AE	50
Tabela 8 - Agentes isolados e antibioterapia dirigida.....	52

Índice de Figuras

Figura 1 - Resultado da urocultura (n=86)	37
Figura 2 - Distribuição por espécie dos animais com ITU (n=28)	38
Figura 3 - Distribuição por sexo dos animais com ITU (n=28)	39
Figura 4 - Distribuição por sexo e espécie dos animais com ITU (n=28)	39
Figura 5 - Distribuição por raça dos canídeos com ITU (n=18).....	40
Figura 6 - Distribuição por raça dos felídeos com ITU (n=10).....	41
Figura 7 - Distribuição etária dos animais com ITU (n=26)	41
Figura 8 - Distribuição por idade dos canídeos com ITU (n=16).....	42
Figura 9 - Distribuição por idade dos felídeos com ITU (n=10).....	42
Figura 10 - Microorganismos isolados nas uroculturas (n=28).....	43
Figura 11 - Resistência bacteriana aos antibióticos	44
Figura 12 - Antibioterapia empírica (n=54)	49

Introdução

1.1. Infecção do trato urinário

Considera-se infecção do trato urinário (ITU) a presença e multiplicação de microorganismos na urina, com possível invasão e reacção das estruturas parenquimatosas ou tubulares do aparelho urinário ou órgãos anexos (Hooton, 2000; Oliveira, 2004; López *et al.*, 2005). Dentro das vias urinárias deve ser excluída a uretra distal que possui flora bacteriana considerada normal (Barsanti, 2006; Buckles *et al.*, 2009).

As infecções urinárias (ITU's) são maioritariamente de causa bacteriana, embora também possam ser de etiologia viral e fúngica. Na sua grande maioria as ITU's envolvem apenas um único agente, mas, 20 a 30% das infecções são mistas, ou seja, existem duas ou mais espécies causadoras da doença (Bartges, 2004; Barsanti, 2006; Wendy, 2006).

A incidência reportada das ITU's varia entre 2 e 3% nos cães, sendo inferior a 1% em gatos (Lulich *et al.*, 1999; Osborne *et al.*, 1999). Segundo outras fontes, 14% dos canídeos desenvolvem ITU pelo menos uma vez na vida (Ling, 1984; Barsanti, 2006; Thompson *et al.*, 2011).

1.1.1. Classificação

Do ponto de vista clínico a ITU pode ser classificada consoante o local afectado, a complexidade da infecção e a resposta à terapêutica (Barsanti, 2006).

No que diz respeito à localização, esta patologia é classificada como: ITU inferior, onde a presença de bactérias se limita à bexiga (cistite), próstata (prostatite) e/ou uretra (uretrite) e ITU superior, designada pielonefrite aguda, que se define como aquela que afecta a pélvis e/ou o parênquima renal (Hooton, 2000; López *et al.*, 2005; Kogika, 2009). Independentemente do local de invasão bacteriana, a infecção pode ou não produzir sinais clínicos (Lulich *et al.*, 1999; Osborne *et al.*, 1999; Bartges, 2004).

Quanto à complexidade da infecção a ITU pode ser simples ou complicada (Barsanti, 2006). A ITU é considerada simples quando ocorre em indivíduos que não possuem anomalias anatómicas ou funcionais do trato urinário e nos mecanismos de defesa do hospedeiro (Wendy, 2006; Weese *et al.*, 2011). A ITU complicada está associada a defeitos

nos mecanismos de defesa do hospedeiro (Wendy, 2006) ocorrendo na presença de: anomalia anatômica ou funcional do sistema urinário; patologia concomitante que predispõe o paciente a infecção persistente, como urolitíase, obstrução urinária, neoplasia, pólipos, insuficiência renal, diabetes mellitus, entre outras; ITU recorrente; e falência no tratamento (Barsanti, 2006; Weese *et al.*, 2011).

Relativamente à resposta à terapêutica as ITU's são classificadas como: persistente, recidiva, reinfecção e superinfecção (Barsanti, 2006). A ITU persistente, como o próprio nome indica, ocorre quando a bacteriúria persiste, causada pelo mesmo organismo, mesmo com terapia adequada ao agente (Barsanti, 2006; Weese *et al.*, 2011). A recidiva corresponde à recorrência da ITU num prazo de 6 meses (embora mais frequentemente após algumas semanas) após o término da infecção anterior (Weese *et al.*, 2011), quando aparentemente o tratamento havia sido bem sucedido, sendo o agente uropatogénico, o mesmo que o previamente isolado na primeira ITU (Barsanti, 2006, Wendy, 2006, Weese *et al.*, 2011). Contudo, persistem algumas dúvidas quanto a esta classificação, visto que o facto de ser considerada a mesma bactéria não quer dizer que o seja: pode ser uma reinfecção com uma bactéria da mesma estirpe, ou fenotipicamente, ou até genotipicamente, indistinguível (Weese *et al.*, 2011). Dentro das possíveis causas para este tipo de ITU as apontadas como mais prováveis são: falha no tratamento (Wendy, 2006; Weese *et al.*, 2011); tipo de antibiótico ou dosagem inapropriados; desenvolvimento de resistências ao antibiótico utilizado; falha na eliminação dos factores que alteram os mecanismos de defesa do hospedeiro e permitem a resistência bacteriana; e infecções prostáticas crónicas nos canídeos machos (Wendy, 2006). A reinfecção é definida como um retorno da ITU num prazo de 6 meses após o término da infecção anterior (Weese *et al.*, 2011), quando aparentemente o tratamento havia sido bem sucedido, mas o organismo isolado é diferente do da primeira ITU (Barsanti, 2006, Weese *et al.*, 2011). O intervalo entre a ITU inicial e uma reinfecção é, mais frequentemente, superior ao intervalo entre a ITU inicial e uma recidiva (Wendy, 2006; Weese *et al.*, 2011). As principais causas deste tipo de ITU são iatrogénicas, como repetidas algalias ou algum grau de compromisso do sistema imunitário do hospedeiro (Wendy, 2006). De acordo com Weese *et al.* (2011), a reinfecção ou a recidiva podem ser livremente classificadas como ITU recorrente, já que muitas vezes é difícil a distinção entre ambas. Superinfecção é uma infecção com um novo organismo que aparece ainda durante o tratamento para a ITU inicial. Geralmente está associada a algalia persistente, alterações anatómicas graves ou intervenção cirúrgica (Barsanti, 2006).

1.1.2. Etiologia e patogenia

Acredita-se que a maioria das ITU's bacterianas tenham como etiologia a flora fecal, uretral ou cutânea, que ascedem para a bexiga e restante trato urinário através da uretra (Oliveira, 2004; Wendy, 2006). Contudo, pensa-se que a via hematogénea pode também contribuir para a contaminação do trato urinário. Quanto à via linfática, ainda é duvidosa a sua contribuição para a disseminação da infecção e o seu papel nas infecções crónicas (Oliveira, 2004; Correia *et al.*, 2007; Chairman *et al.*, 2011).

O agente etiológico mais frequente nas ITU's é a *Escherichia coli* (*E. coli*), representando um terço a metade de todos os microorganismos isolados a partir da urina de animais infectados. Outras bactérias frequentemente isoladas são *Staphylococcus* spp., *Proteus* spp., *Enterococcus*, *Klebsiella* spp., *Streptococcus* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Corynebacterium* spp., *Mycoplasma*, entre outros (Çetin *et al.*, 2003; Barsanti, 2006; Wendy, 2006; Bartges, 2007; Ball *et al.*, 2008; Penna *et al.*, 2010). As bactérias que normalmente causam ITU são as mesmas em cães e gatos (Bartges, 2007; Litster *et al.*, 2007). Contudo, a *Pasteurella* ocorre com mais frequência em cães do que gatos (Barsanti, 2006). Os fungos, embora muito raramente, também podem ser causadores de ITU, nomeadamente, *Trichosporon domesticum*, *Candida* spp., ou *Aspergillus* spp. (Pressler *et al.*, 2003; Bartges, 2004; Barsanti, 2006).

No estabelecimento das ITU's são determinantes o número de microorganismos invasores, a falha nos mecanismos de defesa do hospedeiro e os factores que afectam a virulência bacteriana (Bartges, 2005; Wendy, 2006; Kogika, 2009; Senior, 2009). As fímbrias, apêndices proteicos rígidos e filamentosos, encontrados em muitas bactérias gram-negativas, facilitam a adesão bacteriana ao uroepitélio, o que evita a sua eliminação durante a micção e permite a sua proliferação nos intervalos entre as micções. Os antigénios capsulares K aumentam a capacidade invasiva das bactérias e interferem na opsonização e fagocitose por parte do hospedeiro. Os antigénios O, presentes nas endotoxinas, diminuem a contratilidade da musculatura lisa, o que pode diminuir o peristaltismo ureteral e permitir a ascensão bacteriana da bexiga para o rim. Variantes bacterianas que possuem deficiência na parede celular podem invadir, multiplicar-se e agregar-se em meios hipertónicos como a medula renal e a urina, nos quais os mecanismos de defesa do hospedeiro estão comprometidos, tais como a fagocitose e a migração de leucócitos. A resistência farmacológica é outro factor que influencia a virulência bacteriana, podendo esta ser hereditária, causada por mutação,

selecção ou transferência do factor de resistência. Bactérias como a *E. Coli* podem possuir vários mecanismos que lhes conferem maior virulência, nomeadamente: colicinas, que aumentam a permeabilidade vascular; hemolisinas, que aumentam a capacidade bacteriana de invadir os tecidos em casos de lesão tecidual; β -lactamases, que causam resistência aos antibióticos β -lactâmicos; capacidade de fermentação do dulcitol, que causa resistência à fagocitose (Wendy, 2006; Pressler & Bartges, 2010).

Os hospedeiros possuem mecanismos de defesa naturais que lhes permitem combater o aparecimento das ITU's (Senior, 1985; Barsanti, 2006; Wendy, 2006; Senior, 2009) O ato de micção com volume/frequência miccionais normais e um volume de urina residual pequeno, são óptimos exemplos de mecanismos de defesa, já que com a lavagem e completo esvaziamento da bexiga o hospedeiro consegue eliminar cerca de 95% das bactérias que alcançam as vias urinárias e que não se encontram aderentes ao urotélio. A existência de estruturas anatómicas como a zona de alta pressão uretral, a contracção e peristaltismo ureteral e uretral, o comprimento da uretra, a vascularização renal e a junção valvular vesiculoureteral, conferem protecção contra a ascensão de bactérias em ambos os sexos; em machos, para além destas estruturas, a próstata também tem um papel fundamental, pois liberta secreções bacteriostáticas/bactericidas. A mucosa constituinte das vias urinárias também serve de barreira às bactérias patogénicas, através da produção de anticorpos e mucoproteínas, da esfoliação celular e da colonização por flora não patogénica, que ocupa os receptores do epitélio e produz bacteriocinas que interferem com o metabolismo dos uropatógenos. A urina tem propriedades antimicrobianas, como a hiperosmolalidade, presença de ácidos orgânicos, hidratos de carbono de baixo peso molecular, mucoproteína de Tamm-Horsfall, pH ácido e elevada concentração de ureia. Mediadores celulares e de imunidade celular presentes no trato urinário e urina servem também de protecção. Para além de tudo isto, a imunocompetência sistémica e ausência de outras doenças concomitantes é também fundamental, visto que doenças como cushing, diabetes mellitus, insuficiência renal, neoplasia, doenças dermatológicas inflamatórias, hérnias discais, entre outras, podem ser consideradas predisponentes à ocorrência desta doença (Lees *et al.*, 1979; Bartges, 2004; Wendy, 2006; Bartges, 2007; Buckles *et al.*, 2009; Senior, 2009; Olby *et al.*, 2010; Peterson *et al.*, 2012).

Os gatos aparentam ser, de forma inata, mais resistentes às ITUs causadas por bactérias que os cães (Lulich *et al.*, 1999; Osborne *et al.*, 1999; Wendy, 2006; Bartges, 2007), devido às suas diferenças anatómicas e aos mecanismos imunológicos que actuam contra a

infecção (Litster *et al.*, 2011). Quanto ao sexo, nos canídeos, a predisposição para esta doença é superior em fêmeas ovariectomizadas, seguidas pelos machos castrados e fêmeas inteiras, e por fim, machos inteiros (Barsanti, 2006). Animais com idade compreendida entre os 6 e 8 anos, principalmente cães, são os que mais aparecem na prática clínica com esta doença (Ling *et al.*, 2001; Cohn *et al.*, 2003; Bartges, 2004). Mas, em gatos é mais frequente a faixa etária ser superior a 10 anos (Bartges, 2004; Barsanti, 2006). A raça tem sido um factor bastante variável ao longo do tempo (Norris *et al.*, 2000; Ling *et al.*, 2001).

1.1.3. Diagnóstico

O diagnóstico desta doença deve ser baseado num exame de estado geral e do aparelho urinário, onde têm de ser tidos em conta, os sinais clínicos que o animal nos revela e que o proprietário nos relata, os achados das análises hematológicas e bioquímicas, a urianálise, a cultura de urina, entre outros. Aquando da urocultura é fundamental solicitar sempre a realização de um teste de susceptibilidade antibiótica (TSA), para o tratamento ser realizado de forma adequada (Senior, 2006).

1.1.3.1. Sinais clínicos

Clinicamente, a infecção bacteriana do trato urinário pode ser sintomática ou assintomática (Barsanti, 2006; Wendy, 2006; Bartges, 2007). Quando a sintomatologia existe, esta é variável e depende da virulência e do número de agentes patogénicos que invadem as vias urinárias, da presença ou ausência de doenças concomitantes, da integridade dos mecanismos naturais de defesa do hospedeiro, da integridade do sistema imunitário, da duração da infecção e do local ou locais da infecção (Ling, 1984; Thomsen *et al.*, 1986; Lees, 1996; Lulich *et al.*, 1999; Bartges, 2007; Pressler & Bartges, 2010). Mais de 95% das ITU's nos cães são assintomáticas (Forrester *et al.*, 1999; McGuire *et al.*, 2002; Seguin *et al.*, 2003; Lulich & Osborne, 2004).

Os sinais clínicos de ITU inferior são polaquiúria ou disúria, estrangúria e hematúria. Quando a hematúria é mais pronunciada no início da micção é mais sugestivo de uretrite ou prostatite; se for mais no fim da micção há uma maior probabilidade de se estar perante uma

cistite. A olho nú, a urina pode apresentar-se turva, de coloração avermelhada e com mau odor. À palpação abdominal o animal pode apresentar dor na região abdominal, nomeadamente, na zona da bexiga e, em casos crónicos, esta pode inclusivamente tornar-se mais espessa (Barsanti, 2006; Wendy, 2006 ; Bartges, 2007).

ITU superior pode apresentar-se com: hematúria micro ou macroscópica; dor à palpação uni ou bilateral na zona renal; insuficiência renal e seus sinais associados; sinais de patologia sistémica como, febre, letargia, anorexia, vômitos, etc (Bartges, 2007).

Laboratorialmente, os parâmetros bioquímicos e hematológicos deverão estar normais, excepto se houver septicémia, insuficiência renal ou doença concomitante (Bartges, 2004; Pressler & Bartges, 2010).

1.1.3.2. Recolha de urina

Para obtenção de resultados fidedignos de uma análise microbiológica de urina, esta deve ser manuseada e colhida de forma apropriada e antes de ser iniciado qualquer tratamento (Sirois, 2007). Devido ao facto da genitália externa e da uretra distal terem naturalmente flora bacteriana, o método de recolha de urina é extremamente importante para uma correta avaliação do resultado da urinanálise e cultura urinária (Barsanti, 2006). A recolha pode ser realizada através de diferentes meios como micção natural, compressão manual da bexiga, cateterismo uretral ou cistocentese (Rubin, 2000; Bartges, 2004; Barsanti, 2006; Sirois, 2007). Qualquer um destes meios requer uma desinfecção prévia da genitália externa (Bartges, 2004). A amostra ideal de urina é a primeira urina da manhã, pois é a mais concentrada. Amostras de urina podem ser colhidas para qualquer recipiente de vidro ou plástico, sendo apenas necessários recipientes estéreis quando a amostra se destina a cultura (Sirois, 2007).

A colheita de urina pelo método de micção natural é um método aceitável, simples, isento de risco e que pode ser feito pelo proprietário. Mas, a amostra pode estar contaminada com células, bactérias e cálculos, localizados na uretra distal, no trato genital ou na pele e nos pêlos; no caso das fêmeas inteiras no proestro, pode também estar contaminada com sangue proveniente do trato genital. As primeiras gotas devem ser descartadas, sendo aproveitado o jacto médio (Rubin, 2000; Sirois, 2007; Pressler & Bartges, 2010).

A expressão manual da bexiga requer que esta esteja cheia o suficiente para que se consiga palpar e manter na posição. O relaxamento do esfíncter pode demorar alguns

minutos. Este método nunca deve ser utilizado em animais com suspeita de obstrução uretral (Sirois, 2007).

O cateterismo uretral da bexiga ou agaliação, requer a inserção de uma algália via uretral. É necessária uma técnica asséptica, algália e luvas esterilizadas. Se necessário, os pêlos longos imediatamente em torno do prepúcio ou da vulva devem ser rapados. No caso das fêmeas, esta técnica pode ser auxiliada com um espécuro que ao ser inserido facilita a visualização do orifício uretral. Na extremidade a inserir da algália, para facilitar a entrada na uretra, minimizar o traumatismo e o desconforto, pode ser colocado um pouco de gel lubrificante, à base de água e estéril, e/ou anestésico local. Na extremidade distal da maioria das algalias existe um sistema de recolha de urina por aspiração através de seringa. Os primeiros mililitros de amostra são geralmente descartados devido à possibilidade de contaminação causada pela inserção da algália à medida que progride na uretra (Rubin, 2000; Sirois, 2007).

A técnica de cistocentese é utilizada com o propósito de recolha estéril, mas só é possível quando a bexiga está cheia o suficiente para conseguir ser localizada e isolada. Este procedimento deve ser, idealmente, realizado com os pacientes calmos e devidamente contidos, podendo ser efectuado com o auxílio de uma sonda ecográfica para possibilitar uma melhor visualização da bexiga, principalmente nos casos em que esta não se encontra muito distendida. Geralmente, é efectuada com uma agulha de 20 ou 22 gaus e uma seringa de 10 ml (Sirois, 2007). O animal deve estar contido em decúbito lateral, ventral ou em estação. A bexiga é palpada e imobilizada e a agulha inserida no abdómen caudal, angulando-a caudomedialmente. Em machos, a agulha deve ser inserida caudalmente ao umbigo e lateralmente ao prepúcio. Em fêmeas e gatos, inserir a agulha na linha média ventral, caudalmente ao umbigo. Aspirar gentilmente com uma seringa (Rubin, 2000; Sirois, 2007). Caso, ao aspirar, não se obtenha sangue nem urina, é recomendado retirar a agulha, substituir por uma estéril e voltar a inserir, e não redireccionar a agulha no interior do abdómen (Rubin, 2000).

Como as características físicas, químicas e microscópicas da urina começam a sofrer alterações assim que a urina é colhida, esta, idealmente, deverá ser analisada imediatamente. Em amostras deixadas à temperatura ambiente ao fim de uma hora pode verificar-se: aumento do pH, da turvação e das bactérias; diminuição da glucose, bilirrubina e cetonas; desintegração de células e cristais, especialmente em urinas alcalinas; alteração da coloração devido à oxidação e redução dos metabolitos. Se a análise não poder ser realizada naquele

instante, a refrigeração irá diminuir a deterioração da urina. A amostra deve ser submetida e alterada para a temperatura ambiente antes de ser avaliada. Preservantes químicos podem também ser adicionados na urina, mas geralmente têm uma ação bactericida, não podendo por isso serem utilizados em amostras que se destinam a cultura microbiológica (Barsanti, 2006; Sirois, 2007).

Quando o resultado obtido na urocultura não é conclusivo, é de ponderar a realização de uma nova recolha de urina, nomeadamente por cistocentese (Pressler & Bartges, 2010).

Nas ITU's o método de recolha considerado ideal é a cistocentese (Bartges, 2004; Pressler & Bartges 2010).

1.1.3.3. Urianálise

A urianálise é um exame de diagnóstico simples, rápido, pouco dispendioso e que deve ser rotineiro na avaliação do sistema urinário. Para ser considerada completa, a urinanálise deve incluir a determinação da densidade urinária via refractómetro, tira de urina e exame microscópico do sedimento urinário (Bartges, 2004; Bartges, 2007; Weese *et al.*, 2011). Este exame está indicado nos casos em que existe alguma alteração macroscópica a nível da urina, suspeita ou certeza de ITU inferior, patologia renal ou urolitíase ou como elemento de prognóstico noutras situações clínicas (DiBartola, 2010).

Em animais com ITU a densidade urinária é variável. Urina hipostenúrica pode ser um factor de risco para o desenvolvimento de ITU, ou consequência de ITU superior ou de patologia concomitante (Vail *et al.*, 1986; Bartges, 2007). A positividade para sangue oculto ou proteinúria na tira de urina pode ser indicativo de infecção. Na tira, o resultado positivo para a presença de leucócitos e nitritos não é válido em animais de companhia (Vail *et al.*, 1986; Bartges 2004; Barsanti, 2006; Pressler & Bartges, 2010). No sedimento urinário, os achados que são sugestivos de ITU são piúria, hematória e bacteriúria. De todos estes, o mais específico é a bacteriúria. A presença de bacteriúria na urianálise com urocultura negativa, sugere a presença de bactérias não viáveis, contaminação da amostra, manejo ou cultura inadequada da amostra, ou confusão de detritos urinários com bactérias na urianálise. Falsos negativos são possíveis devido ao elevado número de bactérias que têm de estar presentes para serem visualizáveis à urianálise. Piúria nem sempre está presente em associação com bacteriúria; assim, a ausência de piúria não deve ser indicativa da ausência de bacteriúria.

Piúria sem bacteriúria indica inflamação e a urocultura é recomendada para se confirmar se a infecção é a causa da inflamação. Bactérias são mais difíceis de detectar no exame de sedimento urinário do que leucócitos (Bartges, 2004; Barsanti, 2006). Assim sendo, pode-se concluir que a urianálise não pode ser considerada como o exame de eleição para a detecção de ITU, mas sim a urocultura (Bartges, 2005; Pressler & Bartges, 2010).

1.1.3.4. Urocultura

A urocultura quantitativa antes do início da terapia antimicrobiana é considerada o *gold standard* para o diagnóstico de ITU (Bartges, 2004; Lulich & Osborne, 2004; Barsanti, 2006; Bartges, 2007). Este meio de diagnóstico permite a quantificação bacteriana em 1 ml de urina (DiBartola, 2010). Contudo, não deve ser utilizada como único meio de diagnóstico, todos os outros meios de diagnósticos acima mencionados devem ser considerados (Boothe, 2006). Além de facilitar a diferenciação entre bactérias uropatógenicas e não patogénicas, a identificação precisa da bactéria permite a determinação e selecção da antibioterapia para a qual a bactéria é susceptível. Também facilita a diferenciação entre ITU recorrente causada por recidivas ou por reinfecções. Falhas na realização da urocultura, assim como na sua interpretação, podem levar a um diagnóstico errado e a uma consequente falha na terapêutica (Lulich & Osborne, 2004).

Nos casos em que a antibioterapia foi iniciada de acordo com a suspeita clínica, previamente à realização da recolha de urina para urocultura, esta deverá ser descontinuada 3 a 5 dias antes, para minimizar a inibição do crescimento bacteriano (Bartges, 2004; Bartges, 2007). A colheita, preservação e transporte da amostra de urina para cultura deverá ser o mais cuidadosa possível, para evitar contaminação ou morte bacteriana (Padilla *et al.*, 1981; Bartges, 2004; Bartges, 2007). A amostra deve ser refrigerada, por volta dos 4°C, se for processada mais de 30 minutos após recolha (Carter *et al.*, 1978; Bartges, 2004; Bartges, 2007).

Um correcto diagnóstico de ITU realizado através de urocultura deve incluir identificação/quantificação da bactéria e susceptibilidade aos antibióticos (Bartges, 2004).

1.1.3.5. Teste de Susceptibilidade aos Antibióticos

A antibioterapia é o ponto-chave para o tratamento da ITU. Idealmente, o antibiótico deve ser fácil de administrar, ter poucos ou nenhuns efeitos colaterais, ser barato, ter uma via e frequência de administração exequível pelo proprietário, possuir capacidade para atingir o tecido ou para exceder, no mínimo, quatro vezes a concentração inibitória mínima (CIM) para o agente patogénico na urina, e não afectar adversamente a flora intestinal dos pacientes (Lulich & Osborne, 1999; Bartges, 2005; Walker & Guigére, 2006; Kogika, 2009).

A escolha do antibiótico é geralmente baseada no TSA (Bartges, 2004), mas deve também ser tida em conta a farmacocinética do fármaco na espécie (Walker & Giguére, 2006). Os resultados deste teste podem ser quantitativos (apresentados como concentração inibitória mínima (CIM) em µg/ml ou mg/ml) e/ou qualitativos (bactéria susceptível, intermédia ou resistente). O TSA pode ser realizado utilizando a técnica do teste de difusão em disco, que é um método adequado e o mais utilizado para ITU's em Medicina Veterinária, visto ter uma elevada flexibilidade quanto ao número e tipo de fármacos que podem ser testados, e ser relativamente barato (Bartges, 2004; Bartges 2006; Walker, 2006). Esta técnica utiliza placas de agar inoculadas com o agente causador de ITU, previamente isolado, nas quais são colocados discos, normalmente preparados comercialmente, com antibioterapia padronizada. A placa vai a incubar a 38°C durante 24 horas e o antibiótico irá difundir-se, resultando num gradiente de concentração bacteriano que quando se torna demasiado baixo forma a zona de inibição. Quanto maior é esta zona menor é a concentração do antibiótico para inibir o crescimento da bactéria em estudo (Bartges, 2004; Walker, 2006; Bartges 2007). Os resultados deste teste são meramente qualitativos, podendo subestimar a susceptibilidade do agente patogénico ao antibiótico, dada a maior concentração urinária *versus* plasmática de muitos antibióticos (Bartges, 2007). Uma técnica mais sensível e específica de TSA, mas mais dispendiosa e com menor flexibilidade quanto à escolha dos antibióticos, é a determinação da CIM (Walker, 2006; Bartges, 2007). A CIM é a concentração mais baixa que um antibiótico requer para inibir o crescimento bacteriano (Bartges, 2007). A sua determinação é efectuada através do método de microdiluição. Este consiste na inserção de uma suspensão bacteriana criada a partir da cultura inicial do agente num tabuleiro de microdiluição que contém diluições seriadas dos antibióticos a serem testados e que, posteriormente, vai a incubar a 35-37°C durante 16 a 20 horas. O resultado é lido macroscopicamente (Walker, 2006).

1.1.3.6. Diagnóstico imagiológico e endoscopia

Em muitos animais com ITU os resultados dos exames imagiológicos são normais. Contudo, em alguns casos, a radiografia poderá revelar urólitos radiodensos, renomegália, rins com diminuição de tamanho ou outro defeito que pode predispor a ITU (Adams & DiBartola, 1983; Rubin, 2000; Bartges, 2004; Bartges, 2007). Se não forem encontradas quaisquer anomalias na radiografia abdominal, deve ser realizada ecografia ou radiografia de contraste (Barber & Finco, 1979; Bartges, 2004; Bartges, 2007). A desvantagem de realizar radiografia de contraste do trato urinário inferior é o risco de induzir ITU pós-cateterização. A ecografia é uma técnica não invasiva e que pode avaliar a estrutura e arquitetura do trato urinário, à exceção da uretra distal (Bartges, 2004; Bartges, 2007).

A endoscopia do trato urinário inferior pode ser uma técnica bastante útil na identificação de lesões da mucosa e intra-luminais, que podem predispor a ITU (Buffington *et al.*, 1997; Bartges, 2004; Bartges, 2007). Desvantagens da cistoureteroscopia incluem a necessidade de anestésiar o animal para realizar o procedimento, invasão do trato urinário inferior (potencialmente causadora de compromisso dos mecanismos de defesa locais, contaminação ou trauma) e dificuldade do procedimento em gatos machos (Bartges 2004; Bartges, 2007).

1.1.4. Tratamento

Pensa-se que a determinante mais importante no sucesso do tratamento de uma ITU são os mecanismos de defesa do hospedeiro e não os antibióticos. A antibioterapia, embora fundamental, controla o crescimento das bactérias uropatogénicas durante tempo suficiente para que o organismo e os seus mecanismos de defesa consigam evitar a sua colonização (Lees & Rogers, 1986; Wendy, 2006).

Na maioria dos casos, e por forma a diminuir o desconforto que o paciente sente, a antibioterapia está indicada enquanto se aguarda o resultado da cultura microbiológica e o TSA (Morais, 2009; Weese *et al.*, 2011). A isto chama-se antibioterapia empírica (Morais, 2009) (tabela 1).

Tabela 1 - Resumo das opções de antibioterapia empírica para ITU's em cães e gatos (adaptado de Pressler & Bartges, 2010; Litster *et al.*, 2011; Weese *et al.*, 2011)

Tipo de Infecção	Antibioterapia Empírica
ITU simples	Amoxicilina, trimetoprim-sulfametoxazol, amoxicilina + ácido clavulânico, cefalexina
ITU complicada	Aguarda-se resultado da cultura e TSA, mas em alguns casos pode ser considerada a administração de amoxicilina ou trimetoprim-sulfametoxazol
ITU subclínica	A terapêutica não é recomendada, apenas em casos de haver risco de infecção ascendente. Caso exista, tratar como uma ITU complicada
Pielonefrite	Iniciar com fluoroquinolonas, com reavaliação baseada em cultura e TSA

Infecção do trato urinário: ITU; Infecções do trato urinário: ITU's; Teste de susceptibilidade aos antibióticos: TSA.

Na maioria das situações de ITU simples, a terapêutica empírica deve consistir em amoxicilina (11-15 mg/kg PO, q8h) ou trimetoprim-sulfametoxazol (15 mg/kg PO, q12h). A amoxicilina + ácido clavulânico (12,5-25 mg/kg PO, q8h) é uma opção aceitável, embora estudos actuais revelem que não deve ser prescrita como tratamento inicial, visto ainda não se ter evidenciado se existe real vantagem sobre a administração de amoxicilina isolada (Weese *et al.*, 2011). Contudo, Litster *et al.*. (2011) recomenda como tratamento empírico de ITU's em felídeos amoxicilina ou amoxicilina + ácido clavulânico por via oral. Para além destes, Pressler & Bartges (2010) recomendam também como primeira escolha o uso de cefalexina. Nos casos em que o resultado da cultura e o TSA indicam a presença de um agente uropatogénico resistente *in vitro* à terapêutica empírica, mas houve aparente resposta clínica, a manutenção da antibioterapia inicial é perfeitamente plausível, desde que seja efetuada nova urianálise e cultura após terminar o tratamento, para ser garantida a resolução da infecção. Quando o resultado da cultura e o TSA indicam que o agente isolado é resistente à antibioterapia inicial e não houve melhoria clínica, a terapêutica original deve ser descontinuada e o tratamento deverá prosseguir com novo antibiótico, ao qual a bactéria seja susceptível. Se o antibiótico for apropriado para o agente etiológico da ITU, assim como a dosagem e frequência, os animais consideram-se tratados com sucesso com 7 a 14 dias de antibioterapia. A sintomatologia e as alterações na urianálise poderão estar resolvidas em 48 horas (Barsanti, 2006; Bartges, 2007; Weese, 2011). Ensaio clínicos revelam que períodos de tratamento mais curtos devem ser encorajados, nomeadamente os 7 dias (Weese, 2011). Se possível, deve ser realizada nova urocultura 5 a 7 dias após término da terapia antibiótica, de forma a assegurar a erradicação da infecção (Barsanti, 2006; Bartges, 2007; Pressler &

Bartges, 2010). Mas, de acordo com Weese *et al.* (2011), a monitorização neste tipo de ITU para além dos sinais clínicos, não é aparentemente necessária.

Na ITU complicada, se a condição do paciente o permitir, deve aguardar-se pelo resultado da urocultura antes de se iniciar qualquer antibioterapia (Kogika, 2009; Weese *et al.*, 2011). Nos casos em que o tratamento tem de ser imediatamente iniciado, o antibiótico escolhido deve ser um dos recomendados como antibioterapia empírica em ITU simples. Se a ITU for recorrente a classe do antibiótico utilizado deverá ser diferente da utilizada na primeira ITU (Weese *et al.*, 2011). Após o tratamento ter sido iniciado, a continuação do tratamento deve ser baseada no resultado da cultura e do TSA. Preferencialmente devem ser prescritos antibióticos que sejam excretados ativamente na urina (Weese *et al.*, 2011). Não existem evidências quanto à duração do tratamento nestas ITU's. Tipicamente, 4 semanas de tratamento são recomendadas. Nos casos em que se descobre que o animal apresenta uma doença concomitante e em que esta se está a controlar, tratamentos menos duradouros que 4 semanas podem ser suficientes (Weese *et al.*, 2011). Normalmente, na ITU complicada a sintomatologia é erradicada ao fim de 24 a 48 horas após a administração da primeira dose antibiótica (Pallet & Hand, 2010). Cultura urinária deve ser efetuada 7 dias após término do tratamento em todos os casos, à excepção de animais tratados com cefovecina, em que tendo em conta o seu tempo prolongado de excreção, a cultura deve ser realizada 3 semanas após a última dose. Quando esta cultura é novamente positiva devem ser pesquisados mais aprofundadamente factores predisponentes, como doenças concomitantes ou alterações anatómicas que possam ter passado despercebidas inicialmente. A não ser que haja clara evidência de que houve falha na administração ou dose do antibiótico e que possa ser essa a causa do fracasso do tratamento, a antibioterapia anteriormente prescrita não deve ser retomada. Nos casos em que a cultura voltou positiva mas o animal já não apresenta sinais clínicos, esta infecção deverá ser considerada uma ITU subclínica. Quando o animal apresenta sintomatologia mas a cultura já vem negativa, deve voltar a ser tratado como descrito acima, dando especial importância à tentativa de diagnosticar factores que predisponham a ITU (Weese *et al.*, 2011). Alguns autores consideram relevante a realização de culturas microbiológicas durante o tratamento, com o objetivo de reconhecer se a terapêutica está a ser eficaz e evitar o uso prolongado de antibióticos desnecessariamente (Polzin, 2007). Quando se trata de uma recidiva ou uma ITU persistente, tratamentos com 6 semanas devem ser efectuados (Wendy, 2006; Kogika, 2009). Nas ITU's recorrentes, terapêuticas de 8 semanas são recomendadas (Kogika, 2009). Nos casos em que na cultura

microbiológica são identificados mais do que um microorganismo patogénico, a relevância clínica de cada um deve ser considerada. Idealmente, o antibiótico prescrito deverá abranger as duas bactérias (Pressler & Bartges, 2010; Weese *et al.*, 2011), mas quando isto não for possível deverá ser considerada a realização de terapêutica combinada. Nos casos em que isto não é possível, dever-se-à dar prioridade ao microorganismo clinicamente mais relevante (Weese *et al.*, 2011). Antigamente recomendava-se a realização de lavagens antissépticas à bexiga, por forma a eliminar um maior número de bactérias (Wendy, 2006). Hoje em dia está provado que não existe qualquer evidência de que a instilação de agentes antisépticos, como a clorhexidina, directamente na bexiga via algaliação seja relevante para o tratamento deste tipo de ITU's. Estes compostos são rapidamente excretados da bexiga quando o animal urina e podem inclusivamente causar irritação local (Weese *et al.*, 2011).

O tratamento da ITU superior deve ser logo iniciado, mesmo antes de se ter acesso ao resultado da urocultura e TSA. O tratamento empírico deverá envolver antibióticos eficazes contra gram-negativos, baseando-se na predominância geográfica destes microorganismos em casos de pielonefrite (Weese *et al.*, 2011). Tratamento com fluoroquinolonas é uma primeira escolha bastante razoável (Polzin, 2007; Weese *et al.*, 2011) podendo o trimetoprim-sulfametoxazol também ser eficaz (Kogika, 2009). O tempo de terapêutica recomendado é geralmente 4 a 6 semanas (Weese *et al.*, 2011).

1.2. Antibioterapia

Nos anos de 1928 e 1932 foram descobertas, respectivamente, a penicilina e as sulfonamidas, o que despoletou o processo de síntese comercial dos antibióticos e a sua administração terapêutica (Livermore, 2003). Na década de 1940, os antibióticos tornaram-se amplamente disponíveis, nomeadamente a penicilina, e foram catalogados de “drogas milagrosas que eliminavam as bactérias” (Levy, 1998). Estes foram sem dúvida os grandes responsáveis pelo controlo de múltiplas infecções e provaram ser uma mais-valia do ponto de vista clínico. Contudo, ao longo dos anos a sua acção na vida microbiana causou a emergência de agentes patogénicos resistentes a estes e outros agentes biocidas. Nos dias de hoje, a selecção e desenvolvimento de bactérias resistentes a antibióticos é uma das maiores preocupações no que diz respeito à utilização de agentes antimicrobianos, estando associada a

um aumento da morbidade e mortalidade comparativamente a agentes patogénicos susceptíveis (Kummerer, 2003; Boerlin & White, 2006).

A resistência bacteriana resulta frequentemente em falha no tratamento, o que pode ter consequências graves, especialmente em pacientes criticamente enfermos (Kang *et al.*, 2005).

1.2.1. Mecanismo de acção dos antibióticos

A maioria dos antibióticos utilizados para o tratamento de infecções bacterianas podem ser classificados de acordo com o seu principal mecanismo de acção em 5 categorias: inibição da síntese da parede celular, inibição da síntese proteica, inibição da síntese dos ácidos nucleicos, inibição da membrana citoplasmática e inibição de reacções metabólicas (Neu, 1992).

1.2.1.1. Antibióticos que inibem a síntese da parede celular

O responsável pela resistência mecânica da parede celular das bactérias é o mucopeptídeo. Num meio de pressão osmótica normal, quando se inibe a síntese deste mucopeptídeo espera-se que a célula sofra uma lise rápida. Os mucopeptídeos das células bacterianas são constituídos por monómeros, nomeadamente, ácidos N-acetilmurâmico, diaminopimélico e D-aminoácidos, sendo o polímero final produzido através de uma única ponte entre aminoácidos e aminoaçúcares, tornando possível a utilização de um antibiótico que incida exclusivamente sobre esta estrutura, tendo como consequência uma toxicidade selectiva para as células procarióticas (Cruickshank *et al.*, 1993).

Os antibióticos que inibem a síntese da parede celular são os β -lactâmicos, como as penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes, monobactâmicos e penemes e os glicopeptídeos, que incluem a vancomicina e a teicoplanina (Neu, 1992; McManus, 1997; Tenover, 2006). Os agentes β -lactâmicos inibem a síntese da parede celular bacteriana, interferindo com as enzimas envolvidas na fase final da síntese da camada de peptidoglicanos. (McManus, 1997; Prescott *et al.*, 2000). Os glicopeptídeos também interferem com as enzimas envolvidas na fase final da síntese da camada de peptidoglicanos, mas fazem-no através de um análogo estrutural, a D-alanina, que cruza as cadeias de peptidoglicanos da parede celular, impedindo

assim a síntese de uma parede celular estável (McManus, 1997; Prescott *et al.*, 2000). Nas formas L das bactérias estes antibióticos não têm qualquer efeito, já que estas não possuem parede celular e estão adaptadas a desenvolverem-se sem o seu suporte, em determinados meios protectores (Cruickshank *et al.*, 1993).

1.2.1.2. Antibióticos que inibem a síntese proteica

A informação genética das células bacterianas está contida na sequência específica de nucleótidos do ácido desoxirribonucleico (ADN), que funciona como molde na formação de novas moléculas de ADN e na transcrição do ácido ribonucleico (ARN) para a produção intracelular de proteínas. A sequência de nucleótidos do ARN é determinada pela sequência de nucleótidos do ADN e é transformada na sequência apropriada de aminoácidos pelos ribossomas, determinando as propriedades estruturais das proteínas (Cruickshank *et al.*, 1993).

Os macrólidos, as lincosamidas, os aminoglicosídeos, as tetraciclina e o cloranfenicol produzem o seu efeito antibacteriano através da inibição da síntese proteica (Neu, 1992; McManus, 1997; Hirsch & Zee, 1999; Tenover, 2006).

Os ribossomas bacterianos diferem dos seus homólogos nas células eucarióticas pela estrutura. Assim sendo, os antibióticos aproveitam estas diferenças para inibir selectivamente o crescimento bacteriano (Tenover, 2006).

Os aminoglicosídeos e as tetraciclina ligam-se, no interior da célula bacteriana, irreversivelmente à subunidade 30S dos ribossomas, promovendo a leitura incorrecta do ácido ribonucleico mensageiro (ARNm) e bloqueando a síntese proteica dos organismos em multiplicação. O cloranfenicol, os macrólidos e as lincosamidas ligam-se irreversivelmente à subunidade 50S dos ribossomas bacterianos, bloqueando a ação da peptidiltransferase, inibindo a ligação de novos aminoácidos à cadeia peptídica (translocação) (Tenover, 2006).

1.2.1.3. Antibióticos que inibem a síntese dos ácidos nucleicos

Os antibióticos que inibem a síntese dos ácidos nucleicos são os nitroimidazóis, o ácido nalidíxico, as fluoroquinolonas, a novobiocina, a rifampicina e a 5-flucitosina (Hirsch & Zee, 1999).

Os nitroimidazóis, como o metronidazol e o dimetridazol, causam uma rutura na cadeia de ADN por inibição da enzima reparadora, a ADNase 1, ou por formação de complexos com as bases nucleotídicas que as enzimas não reconhecem (Hirsch & Zee, 1999).

As fluoroquinolonas exercem os seus efeitos antibacterianos interrompendo a síntese de ADN através da ligação a duas enzimas necessárias à replicação do microorganismo, o que leva a uma inibição da replicação do ADN e consequente morte celular (Tenover, 2006).

A rifampicina evita o início da transcrição (Hirsch & Zee, 1999).

1.2.1.4. Antibióticos que actuam sobre a membrana citoplasmática

Os antibióticos que prejudicam a função da membrana celular incluem: as polimixinas, os polienos e a monensina (Hirsch & Zee, 1999).

Na rutura da estrutura da membrana bacteriana postula-se que as polimixinas exercem os seus efeitos inibitórios por aumento da permeabilidade da membrana, causando esvaziamento do conteúdo bacteriano (Storm *et al.*, 1977). Isto ocorre por atuarem como um “detergente catiónico”, que se liga directamente à membrana e causa uma perda da semipermeabilidade desta, com consequente extravazamento de coenzimas e intermediários de baixo peso molecular, que levam à morte celular. Por também se ligarem à membrana das células eucarióticas as polimixinas são potencialmente tóxicas (Cruickshank *et al.*, 1993).

Os polienos inibem a formação de lípidos da membrana, formando poros através dos quais os conteúdos vitais do citoplasma são perdidos (Hirsch & Zee, 1999).

1.2.1.5. Antibióticos que inibem reacções metabólicas

Os antibióticos que inibem as reacções metabólicas são as sulfonamidas (Tenover, 2006).

As sulfonamidas interferem na biossíntese do ácido fólico e evitam a formação dos nucleótidos purina (Hirsch & Zee, 1999). A combinação, frequentemente utilizada, trimetoprim-sulfametoxazol bloqueia a biossíntese do ácido fólico das células bacterianas através da competição pela incorporação do ácido para-aminobenzoico na molécula do ácido fólico (Tenover, 2006).

1.2.2. Mecanismos de resistência antibiótica

As bactérias podem apresentar resistência aos antibióticos através de uma variedade de mecanismos. Algumas espécies de bactérias são naturalmente resistentes a uma ou mais classes de antibióticos. Nestes casos, todas as estirpes destas bactérias são igualmente resistentes aos membros das classes dos respectivos antibióticos. De maior preocupação são os casos de resistência adquirida, onde populações de bactérias inicialmente susceptíveis a um determinado antibiótico se tornam resistentes e proliferam sob o efeito da pressão selectiva causada pelo uso continuado desse antibiótico (Tenover, 2006).

Através de mecanismos de troca de material genético, muitas bactérias tornam-se resistentes a múltiplas classes de antibióticos. Estas bactérias resistentes a 3 ou mais classes diferentes de antibióticos intitulam-se bactérias multirresistentes (Tenover, 2006; Thompson *et al.*, 2011)

Vários mecanismos de resistência antibiótica são rapidamente propagados e transmitidos entre bactérias. O microorganismo pode adquirir genes com enzimas codificadas que destroem o antibiótico antes que este possa ter algum efeito antibacteriano. As bactérias podem adquirir bombas de efluxo que expulsam o antibiótico de dentro da célula bacteriana antes de este conseguir atingir o seu local alvo e exercer o seu efeito; podem adquirir vários genes para uma via metabólica que, em última análise, produzem células da parede bacteriana alteradas, que já não contêm o local de ligação do antibiótico ou podem adquirir mutações que limitam o acesso dos antibióticos ao alvo intracelular através da baixa regulação dos genes purina. Assim, populações de bactérias normalmente sensíveis podem tornar-se resistentes aos antibióticos através de mutações e selecção ou por aquisição da informação genética de outras bactérias codificadoras de resistência. Este último evento pode ocorrer através de um dos vários mecanismos genéticos, incluindo transformação, conjugação ou transdução (Tenover, 2006).

1.2.2.1. Mutação

Como referenciado acima, a mutação e a selecção, em conjunto com os mecanismos de intercâmbio genético, permitem a adaptação extremamente rápida de muitas espécies bacterianas à introdução de um antibiótico no ambiente (McManus, 1997).

Em termos bioquímicos, mutação pode ser definida como uma alteração na sequência nucleotídica num ponto específico da cadeia de ADN do organismo, que pode levar à formação de uma proteína com uma sequência alterada de aminoácidos. Geralmente, são processos permanentes e herdados de forma estável, mas, ocasionalmente, novas mutações podem ocorrer e restaurar a sequência nucleotídica original (Cruickshank *et al.*, 1993).

Tendo em conta que as bactérias são normalmente organismos haplóides, uma alteração genética única é imediatamente revelada e não mascarada pela presença de outro gene igual (Cruickshank *et al.*, 1993).

As mutações são espontâneas e podem causar resistência através de: alteração da proteína alvo à qual o agente antibacteriano se liga, por modificação ou eliminação do local de ligação; sobreexpressão da produção de enzimas que inativam o antibiótico; subregulação ou alteração de um canal proteico da membrana externa que o fármaco requer para entrar na célula; sobreexpressão de bombas de efluxo que expõem a droga a partir da célula (McManus, 1997). O ritmo de ocorrências destas mutações é constante. Considerando que uma colónia de bactérias é constituída por cerca de 10^9 células, provenientes de um único microorganismo por repetidas divisões celulares, terão ocorrido, durante estas divisões e vidas celulares, milhares de mutações, que afectaram inúmeros genes. Assim sendo, podemos afirmar que qualquer colónia bacteriana contém uma porção de células mutantes, algumas das quais viáveis, que podem ser seleccionadas se a condição do meio o permitir. As bactérias mutantes só se tornam significativas quando condições favoráveis à sua proliferação determinam a sua selecção, natural ou artificial. Por exemplo, uma determinada bactéria que tenha sofrido uma mutação que lhe tenha conferido resistência a um antibiótico, sobrepor-se-á à bactéria originalmente sensível, num organismo doente submetido à administração do referido antibiótico. Outro exemplo ocorre quando uma mutação resulta numa alteração nos antígenos superficiais da bactéria, ficando esta a salvo dos efeitos da imunidade previamente adquirida pelo indivíduo contra a forma original, tornando-se assim susceptível de provocar recorrência de infecção ou um novo surto infeccioso (Cruickshank *et al.*, 1993).

Contudo, uma única mutação num gene bacteriano, pode apenas reduzir a susceptibilidade da bactéria, não sendo suficiente para permitir a sobrevivência da bactéria até à aquisição de mutações adicionais ou alterações genéticas, resultando numa resistência parcial ao agente antibiótico (McManus, 1997). No entanto, em casos raros, uma única mutação pode ser suficiente para conferir níveis elevados e clinicamente significativos de resistência aos microorganismos (Tenover, 2006). Em todos estes casos, estirpes de bactérias que transportam mutações que conferem resistência são selecionadas pelo uso de antibióticos, que matam a estirpe sensível, mas permitem que novas estirpes resistentes sobrevivam e cresçam. A resistência adquirida que se desenvolve devido a mutação cromossômica é chamada de Evolução Vertical (Tenover, 2006).

1.2.2.2. Transferência genética

As bactérias também podem desenvolver resistência através da aquisição de novo material genético proveniente de outros organismos resistentes. Este processo é denominado de Evolução Horizontal e pode ocorrer entre estirpes da mesma espécie ou entre bactérias de diferentes espécies ou géneros. Os mecanismos de troca do material genético incluem: transformação, através da incorporação no cromossoma de ADN livre, proveniente de plasmídeos e ADN de outros organismos que sofreram bacteriólise; transdução, que ocorre via bacteriófagos; conjugação, com formação de uma ponte entre células através de plasmídeos e transposões (Cruickshank *et al.*, 1993; McManus, 1997; Levy & Marshall, 2004). Em cada um destes processos, as transposões podem facilitar a transferência e incorporação dos genes de resistência adquiridos no genoma do hospedeiro ou nos plasmídeos (Cruickshank *et al.*, 1993).

Em 1928, Griffith inoculou na cavidade peritoneal de um rato células vivas, rugosas, com cápsula do tipo 2, misturadas com células mortas, lisas, com cápsula do tipo 1. O animal morreu por infecção pneumocócica e as células isoladas tinham características mistas, sendo células vivas, lisas e com cápsula do tipo 1. 20 anos depois, Avery e alguns colaboradores, conseguiram demonstrar que o fenómeno que tinha ocorrido havia sido a transferência, para as células do tipo 2, do material genético codificador da cápsula do tipo 1, à custa de um material de transformação que era o ADN puro (Cruickshank *et al.*, 1993). Muitas bactérias não têm a capacidade de fixar e integrar no cromossoma ADN proveniente de outra bactéria;

algumas têm mesmo a capacidade de o destruir. Isto representa, sem dúvida, uma importante característica para a manutenção das diferenças entre as várias espécies. Mas em alguns casos, as bactérias são capazes de adquirir novos caracteres genéticos pela fixação directa de ADN livre do meio (Cruickshank *et al.*, 1993). Para ocorrer a transformação, o ADN livre tem de provir de uma estirpe muito semelhante à da bactéria receptora, pois a recombinação com o cromossoma só ocorre quando há homologia adequada dos ácidos nucleicos. Para além disto, as bactérias receptoras têm de possuir na sua superfície receptores específicos para os fragmentos de ADN que se encontram livres no meio e a parede celular tem de estar em perfeito estado para que esta tenha capacidade de abrir poros grandes o suficiente para que os fragmentos os atravessem para o interior da célula, visto estes serem suficientemente grandes para conter 10 a 50 genes. Qualquer gene pode ser transferido por transformação (Cruickshank *et al.*, 1993).

A transdução é um fenómeno de transferência de genes bacterianos que ocorre via bacteriófagos, ou seja, através de vírus que se multiplicam no interior das bactérias. Este fenómeno pode ser dividido em transdução generalizada e transdução restrita (Cruickshank *et al.*, 1993). Os bacteriófagos contêm na sua cabeça o genoma que os constitui, mas por vezes ocorre, acidentalmente, a penetração na cabeça do bacteriófago de ADN da célula hospedeira. Isto faz com que quando o bacteriófago penetra numa outra bactéria, um curto fragmento do ADN da sua antiga célula hospedeira, passe para a nova bactéria por transdução. Cada bacteriófago afecta apenas os microorganismos que contêm os mesmos receptores superficiais, fazendo com que a transdução dos genes só ocorra entre estirpes muito próximas (Cruickshank *et al.*, 1993). Para a célula receptora são, normalmente, transferidos pelos fagos transdutores, os genes cromossómicos, mas também pode ser transferido ADN extracromossómico, proveniente de plasmídeos (Cruickshank *et al.*, 1993). Os fragmentos do cromossoma bacteriano que são transmitidos pelo fenómeno de transdução podem conter 30 a 150 genes (Cruickshank *et al.*, 1993). Os bacteriófagos denominam-se de virulentos, quando causam lise celular e temperados quando estão latentes nas células, onde crescem e se dividem normalmente. Os fagos temperados são transmitidos à descendência, e podem, posteriormente, voltar ao ciclo lítico, tornarem-se virulentos e matar a célula (Cruickshank *et al.*, 1993). Neste tipo de transdução ocorre repressão da multiplicação dos fagos e inclusão do ADN do fago no ADN da célula hospedeira, passando a comportar-se como uma porção inativa do cromossoma bacteriano. Mais tarde, pode ocorrer a anulação espontânea da repressão e retoma-se o ciclo lítico, levando à lise da célula pelo mecanismo normal. Quando

esta anulação ocorre, junto ao ADN fágico vai também algum do ADN bacteriano. Como a cabeça do bacteriófago tem de conter ADN padronizado, o fago transdutor que contém genes bacterianos numa das extremidades está incompleto. Assim sendo, ao entrar numa nova célula, este ADN é transferido para o ADN bacteriano para se completar, e o fago perde a total capacidade de se reproduzir e causar lise celular. Em resultado, o fragmento de ADN da célula bacteriana inicial é introduzido no ADN da célula bacteriana receptora e os genes bacterianos reproduzem-se na descendência desta. Como o fago temperado tem um local específico de inserção, só pode fixar e transferir uma curta extensão de ADN, a que correspondem apenas alguns genes, sendo por isso chamada de transdução restrita (Cruickshank *et al.*, 1993).

Os plasmídeos são pequenos fragmentos extracromossómicos de material genético, dotados de muitas das propriedades de um pequeno cromossoma, que podem multiplicar-se de forma autónoma e manter-se no citoplasma bacteriano da descendência. Estes apenas possuem na sua constituição 50 a 100 genes, que, geralmente, não são essenciais à célula. Alguns plasmídeos, denominados transmissíveis, contêm informação suficiente para realizarem uma auto-transferência para outra célula, por conjugação, seja ela da mesma estirpe/espécie ou de estirpes/espécies diferentes (Cruickshank *et al.*, 1993). As células bacterianas que contêm na sua constituição um plasmídeo transmissível são consideradas células dador ou masculinas. Estas células transferem diretamente o seu ADN para um receptor conveniente, que não contém este plasmídeo e é denominado de célula receptor ou feminina. O plasmídeo transmissível designa-se factor de transferência ou factor sexual (Cruickshank *et al.*, 1993). O processo de conjugação para transferência de ADN entre 2 células só é possível se existir contacto direto entre as mesmas. Este contacto ocorre através da formação, por parte da célula dador, de uma fímbria especializada, denominada fímbria sexual ou pílus, que se fixa à superfície da célula receptora, passando o ADN de uma para a outra. Durante a transferência, ocorre uma duplicação do ADN, fazendo com que a célula receba ADN duplicado. A célula receptora adquire um factor de transferência e transforma-se em célula dador, capaz de se conjugar a outras células femininas e convertê-las, por sua vez, em masculinas (Cruickshank *et al.*, 1993). Os plasmídeos portadores de genes que determinam a resistência às drogas antibióticas são designados de factor de resistência (factor R). Cada factor R contém geralmente vários genes, cada um responsável pela resistência a um antibiótico. Plasmídeos transferíveis e portadores de genes de resistência aos antibióticos são

designados de factor de transferência de resistência, constituindo assim um factor R transmissível por conjugação (Cruickshank *et al.*, 1993).

1.3. Objetivos

O objetivo geral deste estudo consistiu na caracterização das ITU's de origem microbiana num hospital veterinário em Lisboa. Os objetivos específicos foram: determinar qual a espécie, sexo, raça e idade dos animais constituintes da amostra, com e sem ITU; caracterizar a etiologia das ITU's de origem microbiana; avaliar o padrão de sensibilidade e resistência antibiótica dos agentes isolados e comparar a antibioterapia empírica para ITU com a antibioterapia eleita após resultado da urocultura e TSA.

2. Material e Métodos

A amostra do presente estudo compreendia todos os animais avaliados em consulta no Hospital Veterinário do Restelo (HVR, sediado em Lisboa) e submetidos à recolha de urina para a realização de culturas microbiológicas, durante o período compreendido entre 1 de Agosto de 2011 e 31 de Dezembro de 2011.

Para selecção dos animais que realizaram colheita de urina para exame microbiológico de entre todo o universo avaliado no HVR durante o período do estudo e para aceder à sua informação clínica foi realizada uma pesquisa no software computadorizado que é utilizado no HVR (qvet – software de gestão para clínicas veterinárias). A pesquisa teve início em meados de Janeiro e término em meados de Fevereiro de 2012. As fichas clínicas e o resultado das uroculturas e TSA dos animais da amostra foram analisadas pessoalmente pela autora do estudo e os dados necessários recolhidos, após autorização e cedência pelo director clínico do HVR, Dr. Jorge Cid, com o compromisso de não serem divulgados os dados dos proprietários.

Para cada um dos casos foram registadas uma série de variáveis, nomeadamente, espécie, sexo, raça e idade dos animais, método de recolha da urina enviada para cultura microbiológica e TSA, identificação da estirpe bacteriana, padrão de susceptibilidade aos antibióticos, antibioterapia empírica e antibioterapia prescrita posteriormente ao conhecimento do resultado da urocultura.

Todas as amostras enviadas para cultura microbiológica foram processadas em laboratórios externos ao HVR, nomeadamente Laboratório de Análises Clínicas Dr. Joaquim Chaves, DNAtech, e Laboratório de Resistência Antibiótica e Biocidas da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa. Nos casos em que não foi possível enviar a amostra de imediato para o laboratório, esta foi colocada a refrigerar e enviada nas 24 horas seguintes. As culturas e respetivos antibiogramas foram realizados conforme os padrões de cada laboratório. Os resultados foram enviados via email para o HVR. De acordo com o TSA o microorganismo era considerado como sensível, intermédio ou resistente aos antibióticos testados. Tendo por base o artigo de Lacy *et al.* (2004) os microorganismos com TSA intermédio ou resistente para um determinado antibiótico foram classificados como resistentes.

A estatística descritiva foi realizada através dos programas, Microsoft Office Excell 2010 e SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) para *Windows* 16.0.

3. Resultados

3.1. Caracterização da amostra (n=86)

3.1.1 Espécie dos animais

Dos 86 animais que compunham a amostra deste estudo, 52 pertenciam à espécie canina (61%), 33 à espécie felina (38%) e 1 à espécie leporina (1%).

3.1.2. Sexo dos animais

A amostra era constituída por 42 machos (49%) e 44 fêmeas (51%). Não foi feita qualquer distinção entre machos castrados ou inteiros, nem entre fêmeas ovariectomizadas ou inteiras, visto não existirem dados suficientes para o mesmo.

3.1.3. Raça dos animais

Na espécie canina (n=52) verificou-se uma predominância de animais sem raça definida (SRD) (n=26), correspondendo a uma percentagem de 50%; as restantes raças, por ordem decrescente de prevalência, foram os Cocker Spaniel com 9,5% (n=5), os Beagles com 7,5% (n=4), os Pastores Alemães e os Yorkshire Terriers com 3,5% (n=2) e os Caniches, os Teckels, os Weimaraners, os Dobermans, os Pugs, os Cães de Água Portugueses, os West Highland White Terriers, os Deutsch-Drahthaars, os Cavalier King Charles, os Basset Hounds, os Dálmatas, os Boxers e os São Bernardos com 2% (n=1).

Nos animais da espécie felina (n=33) verificou-se predominância de Europeus Comuns, com uma frequência de 66,7% (n=22), seguida por animais de raça Siamesa com 15% (n=5), Persa com 13% (n=4) e Azul da Rússia e Abissínio com 3% (n=1).

A raça do leporino foi considerada como desconhecida.

3.1.4. Idade dos animais

Na totalidade da amostra (n=86), verificou-se um intervalo etário muito alargado, com animais com idades compreendidas entre 1 e 20 anos. A média de idades foi 9 anos (IC95% [8,42-10,16]). Em 5 dos animais da amostra a idade era desconhecida.

3.1.5. Resultado da urocultura

A urocultura foi positiva em 28 animais e negativa nos restantes 58 animais da amostra total (n=86) (figura 1).

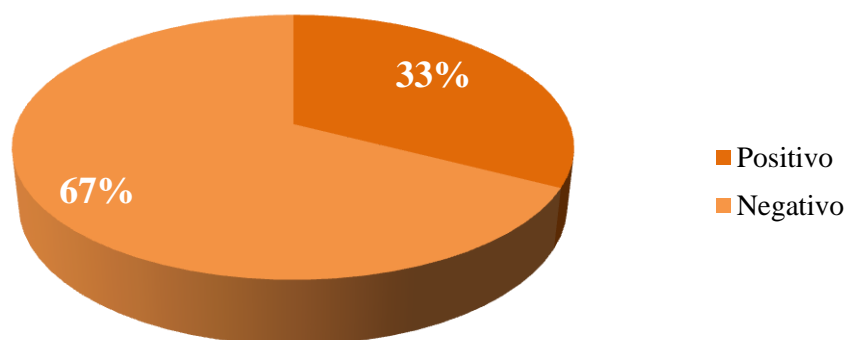


Figura 1 - Resultado da urocultura (n=86)

3.1.6. Método de recolha da urina

Foram utilizados 4 métodos diferentes de recolha da urina para envio para cultura microbiológica e TSA: cistocentese (88%), algaliação (6%), micção natural (4%) e zaragatoa (2%). As recolhas por zaragatoa foram efetuadas diretamente das vias urinárias em ambiente cirúrgico. A tabela 2 compara o resultado da urocultura com o método de recolha da urina utilizado.

Tabela 2 - Comparação do método de recolha com o resultado da urocultura (n=86)

Método de recolha	Resultado positivo (n=28)	Resultado negativo (n=58)
Cistocentese [n (%)]	22 (29)	54 (71)
Algaliação [n (%)]	3 (60)	2 (40)
Micção natural [n (%)]	2 (66,7)	1 (33,3)
Zaragatoa [n (%)]	1 (50)	1 (50)

3.2. Animais com ITU na amostra (n=28)

3.2.1. Espécie dos animais

Dos 28 animais com urocultura positiva, 18 eram canídeos e 10 eram felídeos (figura 2).

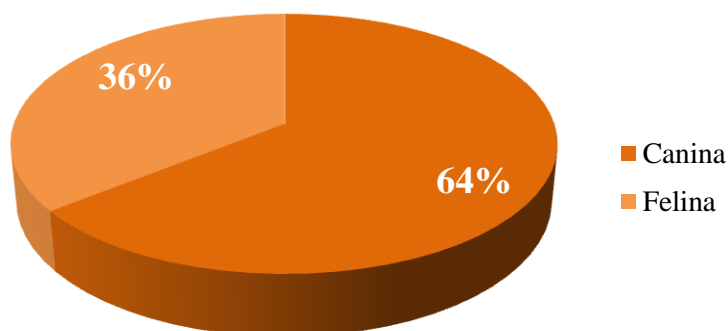


Figura 2 - Distribuição por espécie dos animais com ITU (n=28)

3.2.2. Sexo dos animais

De entre os animais com urocultura positiva, 12 eram machos e 16 fêmeas, o que se traduziu em percentagem ao representado na figura 3.

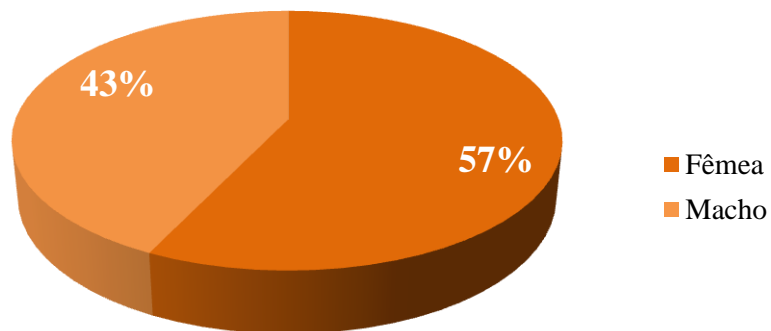


Figura 3 - Distribuição por sexo dos animais com ITU (n=28)

Ao se avaliar a amostra por espécie e por sexo verificou-se que 44,4% dos canídeos eram machos e 55,6% eram fêmeas. Quanto aos gatos, 40% eram fêmeas e 60% eram machos (figura 4).

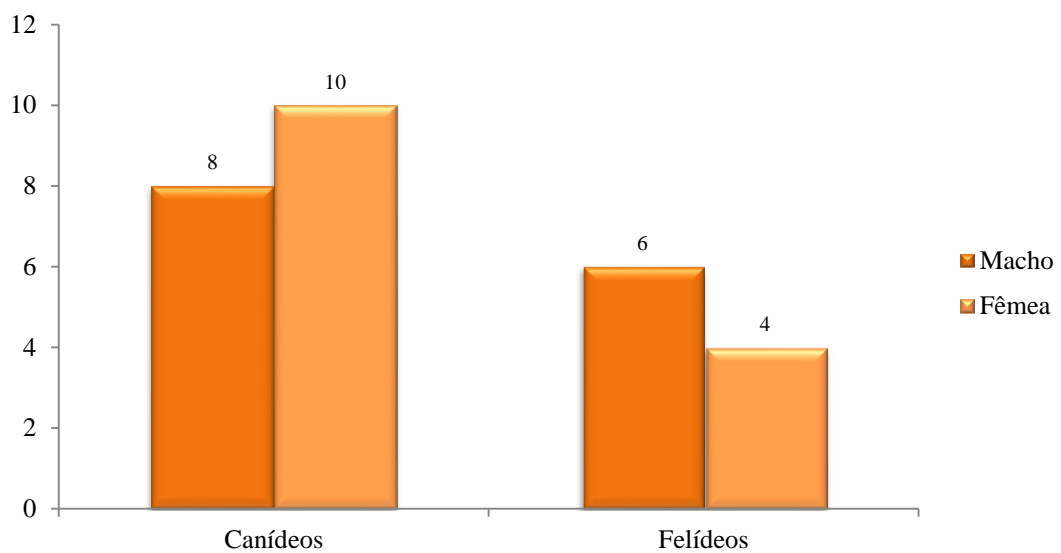


Figura 4 - Distribuição por sexo e espécie dos animais com ITU (n=28)

3.2.3. Raça dos animais

Nos canídeos com urocultura positiva (n=18), verificou-se uma predominância de cães SRD, com uma prevalência de 50%; nas raças Beagle e Cocker Spaniel a urocultura foi positiva em 11% e nas restantes raças (Boxer, Deutsch-Drahthaar, Pastor Alemão, Pug e Weimaraner) foi em 5,6% (figura 5).

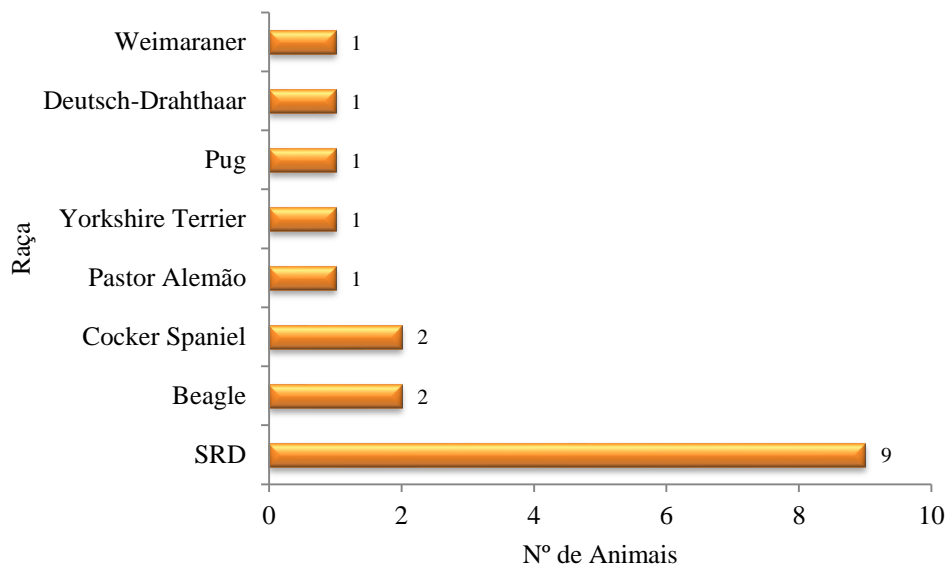


Figura 5 - Distribuição por raça dos canídeos com ITU (n=18)

Nos felídeos a urocultura foi positiva com maior prevalência nas raças Siamês e Persa, com uma percentagem de 40% cada, quando comparada com a raça Europeu Comum, na qual a percentagem de resultados positivos foi de 20% (figura 6).

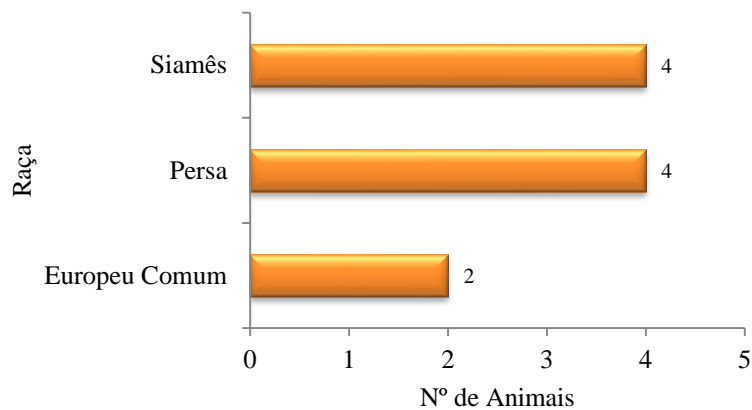


Figura 6 - Distribuição por raça dos felídeos com ITU (n=10)

3.2.4. Idade dos animais

A média de idades dos animais com urocultura positiva foi 9 anos (IC95% [7,77-11,16]), com um mínimo de 1 e um máximo de 20 anos (figura 7). 2 dos animais com ITU tinham idade desconhecida.

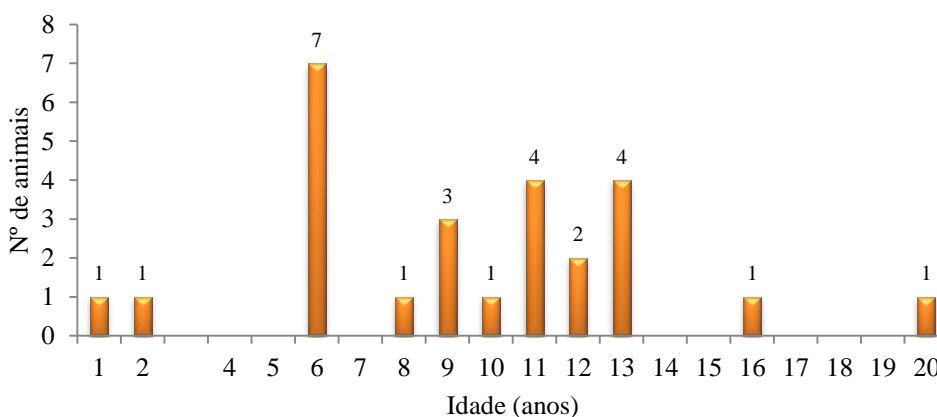


Figura 7 - Distribuição etária dos animais com ITU (n=26)

Avaliando as idades dos animais por espécie, verificou-se que dentro dos canídeos com urocultura positiva (n=18) a idade variou entre os 2 e os 13 anos (figura 8), com uma média de 8 anos (IC95% [7,02-10,48]). Em 2 destes animais a idade era desconhecida. Nos

felídeos com urocultura positiva (n=10) a idade variou entre o 1 e os 20 anos (figura 9), com uma média de 10 anos (IC95% [6,75-14,45]).

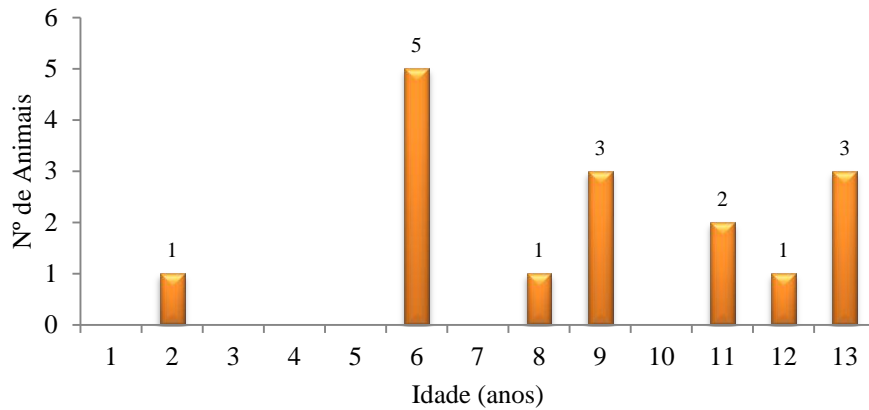


Figura 8 - Distribuição por idade dos canídeos com ITU (n=16)

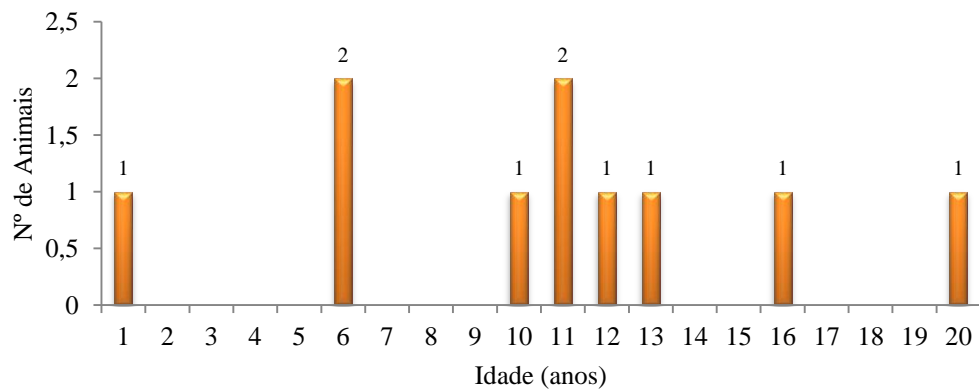


Figura 9 - Distribuição por idade dos felídeos com ITU (n=10)

3.2.5. Resultado das culturas microbiológicas

Nas 28 uroculturas positivas os agentes etiológicos isolados foram, por ordem decrescente: a *Escherichia coli* (60,7%), a *Klebsiella pneumoniae* (10,7%), o *Staphylococcus intermedius* (7,1%), o *Enterococcus faecium* (7,1%), o *Enterococcus faecalis* (3,6%), o *Staphylococcus coagulase negativa* (3,6%), o *Proteus mirabilis* (3,6%) e o *Streptococcus*

hyointestinalis (3,6%) (figura 10). De referir que em nenhuma das uroculturas se isolou mais do que 1 agente etiológico.

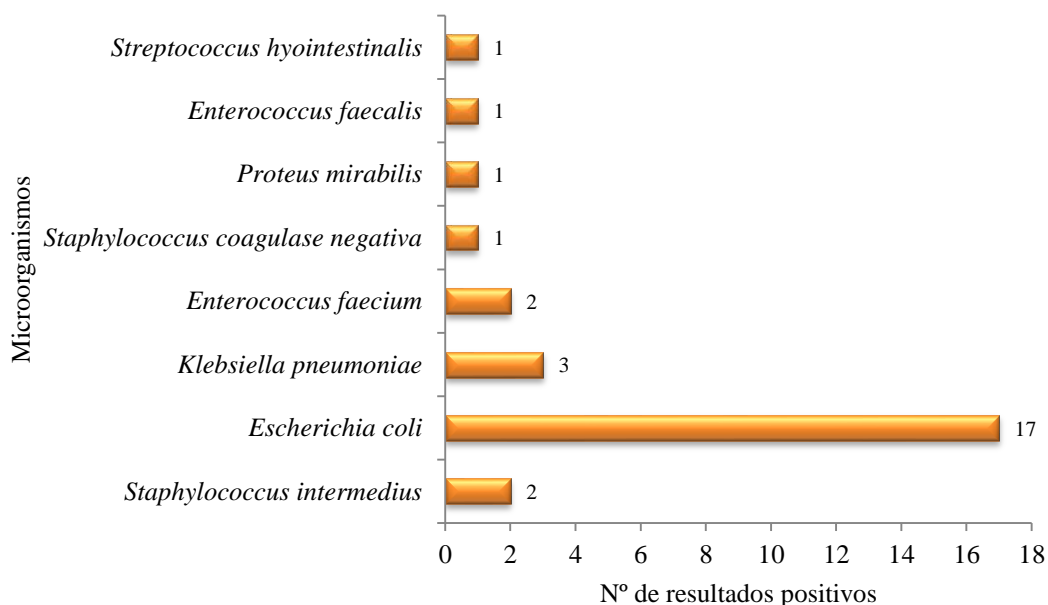


Figura 10 - Microorganismos isolados nas uroculturas (n=28)

3.2.6. Susceptibilidade bacteriana aos antibióticos

No que diz respeito à susceptibilidade aos antibióticos, 100% das bactérias testadas à tetraciclina eram resistentes à mesma, 83,3% à cefalotina, 75% à marbofloxacina, 70% à ciprofloxacina, 50% à amoxicilina, 36% ao trimetoprim-sulfametoxazol, 35,7% à cefotaxima, 32,1% à enrofloxacina, 31,6% à cefuroxima, 30,7% à cefalexina, 28,6% à amoxicilina + ácido clavulânico e 19,2% à gentamicina. As percentagens em falta para completar os 100% de cada antibiótico correspondem às percentagens de sensibilidade das bactérias aos mesmos antibióticos. Outros antibióticos, como o meropenem, a amicacina, a vancomicina, a minociclina, o linezolid, a quinupristina/dalfopristina, a piperacilina-tazobactam, o metronidazol, a norfloxacina e a nitrofurantoína foram testados em apenas 1 ou 2 bactérias não sendo por isso considerados nas percentagens de resistência (figura 11).

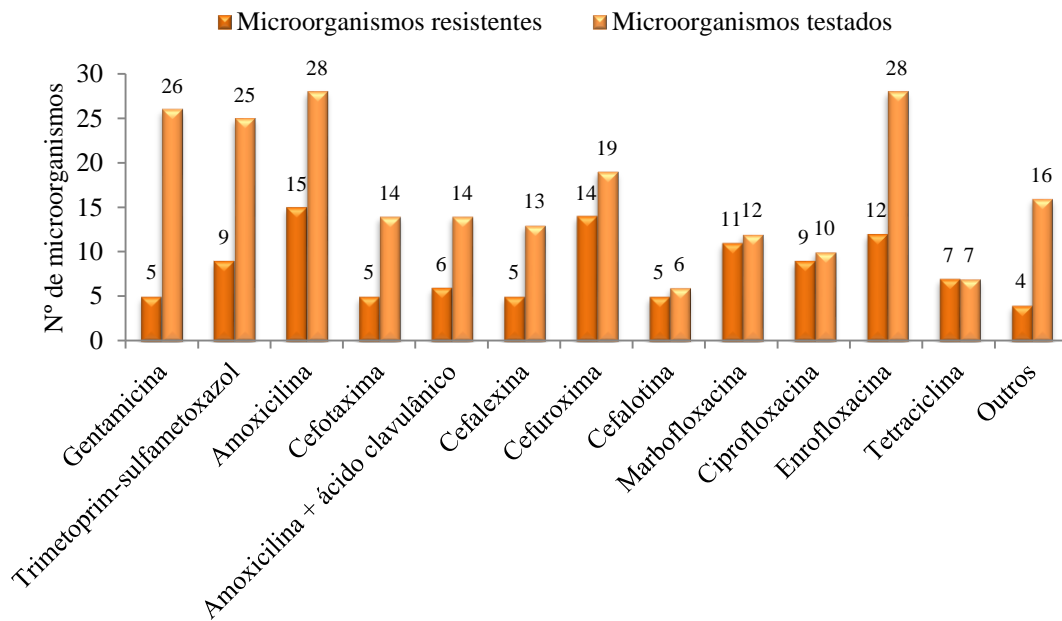


Figura 11 - Resistência bacteriana aos antibióticos

3.2.8. Perfil de susceptibilidade antibiótica da *Escherichia coli*

A *Escherichia coli* foi o microorganismo isolado com maior frequência [n=17 (60,7%)]. A susceptibilidade antibiótica desta bactéria está representada na tabela 3. Em 9 das 17 *E. coli* em estudo não foi revelada resistência a qualquer antibiótico e 4 apresentaram resistência a 3 ou mais classes de antibióticos.

Tabela 3 - Perfil de susceptibilidade da *Escherichia coli* na amostra (n=17)

Antibiótico	<i>Escherichia coli</i> [n (%)]	
	Sensível	Resistente
Cefotaxima	8 (100)	0 (0)
Enrofloxacina	12 (70,5)	5 (29,5)
Gentamicina	5 (55,5)	4 (44,5)
Trimetoprim-sulfametoxazol	12 (100)	0 (0)
Amoxicilina + ácido clavulânico	5 (62,5)	3 (37,5)
Marbofloxacina	1 (20)	4 (80)
Cefalexina	7 (58,3)	5 (41,7)
Amoxicilina	9 (52,9)	8 (47,1)
Cefuroxima	1 (50)	1 (50)
Ciprofloxacina	1 (33,3)	2 (66,6)
Cefalotina	0 (0)	3 (100)
Tetraciclina	0 (0)	1 (100)

3.2.9. Perfil de susceptibilidade antibiótica da *Klebsiella pneumoniae*

O microorganismo *Klebsiella pneumoniae* foi o segundo mais frequente nos casos de ITU identificados neste estudo (3 casos). O seu perfil de susceptibilidade antibiótica está representado na tabela 4, tendo-se verificado uma taxa de 100% de resistência às quinolonas, ao trimetoprim-sulfametoxazol, às cefalosporinas de 2^a e 3^a geração, às tetraciclinas e à amoxicilina, consituindo assim bactérias multirresistentes.

Tabela 4 - Perfil de susceptibilidade da *Klebsiella pneumoniae* na amostra (n=3)

Antibiótico	<i>Klebsiella pneumoniae</i> [n (%)]	
	Sensível	Resistente
Amoxicilina+ácido clavulânico	2 (100)	0 (0)
Cefalexina	1 (100)	0 (0)
Gentamicina	1 (33,3)	2 (66,7)
Amoxicilina	0 (0)	3 (100)
Ciprofloxacina	0 (0)	3 (100)
Enrofloxacina	0 (0)	3 (100)
Marbofloxacina	0 (0)	3 (100)
Tetraciclina	0 (0)	2 (100)
Trimetoprim-sulfametoxazol	0 (0)	3 (100)
Amoxicilina	2 (100)	0 (0)
Meropenem	2 (100)	0 (0)
Nitrofurantoína	1 (100)	0 (0)
Cefalotina	0 (0)	2 (100)
Cefuroxima	0 (0)	2 (100)
Cafotaxima	0 (0)	2 (100)
Norfloxacina	0 (0)	1 (100)
Piperacilina+Tazobactan	1 (50)	1 (50)
Minocilina	1 (100)	0 (0)

3.2.10. Perfil de susceptibilidade antibiótica do *Enterococcus faecium*

O *Enterococcus faecium* foi identificado em 2,1% das uroculturas (2 casos), apresentando-se claramente como um microrganismo multirresistente. A tabela 5 representa o seu perfil de susceptibilidade antibiótica.

Tabela 5 - Perfil de susceptibilidade do *Enterococcus faecium* na amostra (n=2)

<i>Enterococcus faecium</i> [n (%)]		
Antibiótico	Sensível	Resistente
Vancomicina	2 (100)	0 (0)
Amoxicilina	0 (0)	2 (100)
Amoxicilina+ácido clavulânico	0 (0)	2 (100)
Cefuroxima	0 (0)	2 (100)
Cefotaxima	0 (0)	2 (100)
Ciprofloxacina	0 (0)	2 (100)
Enrofloxacina	0 (0)	2 (100)
Marbofloxacina	0 (0)	2 (100)
Tetraciclina	0 (0)	2 (100)
Trimetoprim-sulfametoxazol	0 (0)	2 (100)
Quinupristina/Dalfopristina	1 (100)	0 (0)
Linezolid	1 (100)	0 (0)
Norfloxacina	0 (0)	1 (100)
Nitrofurantoína	0 (0)	1 (100)

3.2.11. Perfil de susceptibilidade antibiótica do *Staphylococcus intermedius*

Tal como o microorganismo acima mencionado, o *Staphylococcus intermedius* também foi isolado em 2 casos. O seu perfil de susceptibilidade está representado na tabela 6.

Tabela 6 - Perfil de susceptibilidade do *Staphylococcus intermedius* na amostra (n=2)

<i>Staphylococcus intermedius</i> [n (%)]		
Antibiótico	Sensível	Resistente
Amoxicilina+ácido clavulânico	1 (100)	0 (0)
Cefuroxima	1 (100)	0 (0)
Enrofloxacina	1 (100)	0 (0)
Gentamicina	1 (100)	0 (0)
Trimetoprim-sulfametoxazol	1 (100)	0 (0)
Amoxicilina	0 (0)	1 (100)

3.2.12. Perfil de susceptibilidade antibiótica do *Staphylococcus coagulase negativa*

O *Staphylococcus coagulase negativa* foi isolado apenas em uma urocultura. Ao analisar-se o seu perfil de susceptibilidade foi possível verificar que todos os antibióticos testados para esta bactéria se revelaram sensíveis à mesma, nomeadamente, a amoxicilina, a cefuroxima, a enrofloxacina, a gentamicina e o trimetoprim-sulfametoxazol.

3.2.13. Perfil de susceptibilidade antibiótica do *Proteus mirabilis*

Tal como o microorganismo anterior, o *Proteus mirabilis* foi isolado em uma única urocultura e os antibióticos para o qual foi testado revelaram ser todos sensíveis a esta bactéria. Os antibióticos testados no TSA foram a amoxicilina, a cefalotina, a gentamicina, a enrofloxacina e o trimetoprim-sulfametoxazol.

3.2.14. Perfil de susceptibilidade antibiótica do *Enterococcus faecalis*

O *Enterococcus faecalis*, isolado em um caso, embora sensível à amoxicilina apresentou resistência às cefalosporinas (cefuroxima e cefotaxima), gentamicina, tetraciclina e trimetoprim-sulfametoxazol.

3.2.15. Perfil de susceptibilidade antibiótica do *Streptococcus hyointestinalis*

O microorganismo *Streptococcus hyointestinalis* (n=1) foi sensível a todos os antibióticos testados: à amoxicilina, à cefuroxima, à cefotaxima e à gentamicina.

3.3. Antibioterapia prescrita

Da totalidade dos 86 animais incluídos na amostra, 45 (52,3%) foram submetidos a antibioterapia empírica, 34 (39,5%) não tiveram qualquer prescrição antibiótica antes de se

obter o resultado da cultura microbiológica e em 7 (8,2%) desconhece-se se foi prescrito algum antibiótico ou não, visto serem referência de outro hospital ou clínica veterinária e se terem dirigido ao HVR apenas para exames complementares, recolha e envio de amostras para cultura microbiológica.

O número total de uroculturas positivas foi 28, 18 em animais submetidos a antibioterapia empírica, 6 em animais não submetidos a antibioterapia empírica e 4 em animais dos quais se desconhece a realização ou não de terapêutica antimicrobiana.

3.3.1. Antibioterapia empírica (n=45)

Os antibióticos prescritos de forma empírica foram, por ordem decrescente, a enrofloxacina (40,7%), a amoxicilina + ácido clavulânico (13%), o metronidazol (11,1%), a cefalexina (9,3%), a ceftriaxona (7,4%), a marbofloxacina (5,6%), a amoxicilina/cefotaxima (3,7%), a ciprofloxacina/trimetoprim-sulfametoxazol e a doxiciclina (1,8%). O número total de antibióticos prescritos empiricamente (54) foi superior ao número total de animais submetidos a este tipo de antibioterapia (45) na medida em que 7 animais fizeram 2 antibióticos diferentes e 1 realizou 3 antibióticos diferentes (figura 12).

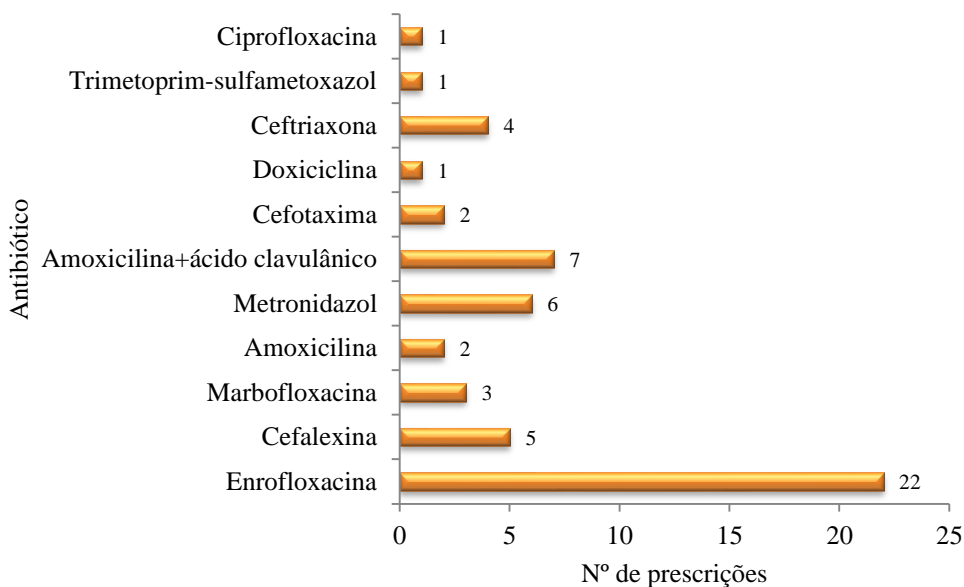


Figura 12 - Antibioterapia empírica (n=54)

De entre os 45 animais submetidos a antibioterapia empírica por suspeita de ITU a urocultura confirmou esta hipótese diagnóstica em 18, correspondendo a uma percentagem de 40%.

3.3.2. Antibioterapia dirigida nos animais com ITU submetidos a antibioterapia empírica (n=18)

A tabela 7 mostra as bactérias isoladas e os seus perfis de sensibilidade/resistência, comparando a antibioterapia empírica (AE) com a antibioterapia dirigida (AD). Verificou-se que 8 (44,4%) animais mantiveram a antibioterapia empírica e 10 (55,6%) sofreram alterações na medicação por detecção de resistência da bactéria isolada aos antibióticos inicialmente prescritos.

Tabela 7 - Agentes isolados e antibioterapia nos animais com ITU submetidos a AE

Caso	Agente isolado	AE	AD	Sensibilidade	Resistência
1	<i>S. intermedius</i>	Ceftriaxona	Enrof	Amoxiclav, Trim-sulf, Enrof, Genta, Cefuroxima	Amoxi
2	<i>E. coli</i>	Enrof	Enrof	Cefotaxima, Enrof, Genta, Trim-sulf	Amoxi, Cefalexina
3	<i>E. faecium</i>	Cefalexina	Cefalexina, Nitro	Vanco, Nitro	Amoxi, Amoxiclav, Cefuroxima, Marbof, Cefotaxima, Enrof, Trim-sulf, Ciprof, Tetraciclina
4	<i>E. coli</i>	Marbof	Marbof	Amoxiclav, Trim-sulf, Cefotaxima, Marbof	Amoxi, Cefalexina
5	<i>E. coli</i>	Enrof	Amoxiclav	Amoxiclav, Genta, Cefalexina, Cefotaxima	Amoxi, Tetraciclina, Trim-sulf, Marbof, Enrof
6	<i>E. faecium</i>	Cefalexina	Cefalexina	Quin/Dalf, Vanco, Linezolid	Amoxiclav, Trim-sulf, Cefuroxima, Enrof, Cefotaxima, Ciprof, Genta, Marbof, Norf, Tetraciclina, Amoxi
7	<i>S. coagulase negativa</i>	Enrof	Enrof	Amoxi, Enrof, Cefuroxima, Genta	

				Trim-sulf	
8	<i>E. coli</i>	Enrof Metro	Enrof Metro	Amoxiclav, Enrof, Cefotaxima, Genta	Amoxi, Cefalotina
9	<i>E. coli</i>	Enrof Cefalexina	Enrof Cefalexina	Amoxi, Trim-sulf Cefalexina Enrof, Genta	
10	<i>E. coli</i>	Cefalexina Ceftriaxona	Cefalexina Enrof	Amoxi, Enrof, Genta, Cefalexina, Trim-sulf	
11	<i>E. coli</i>	Enrof	Trim-sulf	Cefotaxima Genta, Trim-sulf	Amoxi, Amoxiclav Ciprof, Cefalexina Cefuroxima, Enrof, Marbof
12	<i>E. coli</i>	Cefotaxima	Cefotaxima	Cefotaxima, Ciprof, Genta	Amoxi, Cefalotina Enrof, Marbof, Trim-sulf
13	<i>K. pneumoniae</i>	Enrof	Pipetazo	Amica, Minociclina Meropenem, Pipetazo	Amoxi, Cefalotina Cefuroxima, Enrof Cefotaxima, Cipro Genta, Trim-sulf Tetraciclina, Marbof
14	<i>P. mirabilis</i>	Marbof	Amoxi	Amoxi, Cefalotina Genta, Enrof, Trim-sulf	
15	<i>E. faecalis</i>	Enrof	Amoxi	Amoxi	Cefuroxima, Genta Cefotaxima, Trim- sulf, Tetraciclina
16	<i>E. coli</i>	Enrof	Enrof	Amoxi, Genta Enrof, Trim-sulf	Cefalexina
17	<i>E. coli</i>	Enrof	Cefalexina Amoxiclav	Amoxiclav, Enrof Cefotaxima, Genta	
18	<i>S. intermedius</i>	Ciprof	Trim-sulf	Amoxiclav, Genta Cefuroxima, Enrof Trim-sulf	Amoxi

AE: antibioterapia empírica; AD: antibioterapia dirigida

Amicacina: Amica, Amoxicilina: Amoxi, Amoxicilina + ácido clavulânico: Amoxiclav, Ciprofloxacina: Ciprof, Enrofloxacina: Enrof, Gentamicina: Genta, Marbofloxacina: Marbof, Metronidazol: Metro, Nitrofuratoína: Nitrof, Norfloxacina: Norf, Piperacilina + tazobactan: Pipetazo, Quinupristina/Dalfopristina: Quin/Dalf, Trimetoprim-sulfametoxazol: Trim-sulf, Vancomicina: Vanco

Escherichia coli: *E. coli*, *Enterococcus faecalis*: *E. faecalis*, *Enterococcus faecium*: *E. faecium*, *Klebsiella pneumoniae*: *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*: *P. mirabilis*, *Staphylococcus coagulase negativa*: *S. Coagulase negativa*, *Staphylococcus intermedius*: *S. intermedius*

3.3.3. Antibioterapia dirigida nos animais com ITU não submetidos a antibioterapia empírica (n=6)

Dos 28 animais com urocultura positiva 6 foram submetidos exclusivamente a antibioterapia dirigida pelo resultado do exame microbiológico da urina (tabela 8).

Tabela 8 - Agentes isolados e antibioterapia dirigida

Caso	Agente isolado	Sensibilidade	Antibióterapia prescrita
19	<i>K. pneumoniae</i>	Amoxiclav, Cefalexina Genta	Cefalexina
20	<i>E. coli</i>	Amoxi, Cefalexina Enrof, Genta, Trim-sulf	Enrof
21	<i>E. coli</i>	Amoxi, Enrof, Genta Trim-sulf	Amoxiclav
22	<i>S. hyointestinalis</i>	Amoxi, Cefuroxima Cefotaxima, Genta	Cefalexina
23	<i>E. coli</i>	Amoxi, Cefalexina Enrof, Genta, Trim-sulf	Enrof
24	<i>E. coli</i>	Amoxiclav, Cefotaxima Genta	Amoxiclav

Amoxicilina: Amoxi, Amoxicilina + ácido clavulânico: Amoxiclav, Enrofloxacina: Enrof, Gentamicina: Genta, Trimetoprim-sulfametoxazol: Trim-sulf.

Escherichia coli: *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*: *K. Pneumoniae*, *Streptococcus hyointestinalis*: *S. hyointestinalis*.

4. Discussão

A amostra inicial do presente estudo compreendeu um total de 86 animais, pertencentes a diferentes espécies, raças, géneros e idades, constituindo assim uma amostra heterogénea e ilustrativa da população tipo de um hospital veterinário em Lisboa.

Na população de animais estudada (n=86), em apenas 33% se confirmou laboratorialmente a suspeita de ITU, ou seja, dos 86 animais testados, 58 apresentaram urocultura negativa. O elevado número de resultados negativos é concordante com o descrito em outros estudos, como o de Çetin *et al.* (2003), que identificou num total de 100 animais com suspeita clínica de ITU, 62% de uroculturas negativas, indiciando que independentemente dos sinais clínicos e dos resultados da urianálise serem compatíveis com ITU, o seu diagnóstico definitivo não deve ser baseado nestes itens isoladamente, sendo a urocultura o *gold standard* para o diagnóstico desta doença (Çetin *et al.*, 2003; Lulich & Osborne, 2004; Barsanti, 2006; Boothe, 2006; Bartges, 2007). Uma explicação complementar para o elevado número de uroculturas negativas consistiu no facto de alguns destes exames microbiológicos de urina serem de controlo de ITU's anteriormente diagnosticadas e tratadas.

Como demonstrado nos resultados, o método utilizado para a recolha de urina foi variado. A técnica mais utilizada foi a cistocentese, que na literatura é descrita como o método ideal de colheita de urina para cultura microbiológica (Bartges 2004; Pressler & Bartges, 2010). A recolha de urina por zaragatoa não é um método habitualmente utilizado, mas foi realizado em 2 dos animais da amostra num contexto clínico muito específico, nomeadamente durante laparotomias para remoção de cálculos urinários. Estas zaragatoas foram realizadas directamente da bexiga ou ureteres em ambiente cirúrgico e logo, estéril, tornando a sua fiabilidade mais elevada. A análise comparativa da frequência de resultados positivos ou negativos dentro de cada método de recolha utilizado revelou uma percentagem superior de uroculturas positivas obtidas pelos métodos de algaliação e micção natural (60 e 66,7%, respectivamente). Por sua vez, a cistocentese foi o método de recolha de urina com maior percentagem de uroculturas negativas (71%). Apesar destes resultados irem de encontro ao descrito na literatura (Rubin, 2000; Sirois, 2007; Pressler & Bartges, 2010), onde a algaliação e a micção natural são descritas como técnicas associadas a um maior risco de contaminação, quando comparadas com a cistocentese, é impossível avaliar se os resultados positivos obtidos correspondiam a verdadeiras infecções ou contaminações. A análise comparativa entre as diferentes técnicas de colheita de urina não foi exequível, uma vez que

implicaria a existência de um grupo controlo para cada uma das técnicas, constituído por animais sem suspeita de ITU e demograficamente semelhantes.

Na amostra de animais com confirmação laboratorial de ITU (n=28), 64% pertenciam à espécie canina e os restantes 36% à espécie felina, o que apoia a teoria de os felídeos serem uma espécie menos susceptível à doença, comparativamente com os canídeos (Lulich *et al.*, 1999; Osborne *et al.*, 1999; Wendy, 2006; Bartges, 2007), devido às suas diferenças anatómicas e aos mecanismos imunológicos que actuam contra a infecção (Litster *et al.*, 2011). Contudo, deve ser tido em conta que o número de cães suspeitos de ITU na amostra (n=52) era superior ao número de felídeos (n=33), o que pode de alguma forma falsear o resultado obtido.

Quanto ao sexo dos animais com ITU verificou-se que a maioria dos canídeos pertencia ao sexo feminino (65,6%), enquanto que nos felídeos a maioria eram machos (60%). Também no estudo de Wooley & Blue (1976) se objetivou uma percentagem superior de ITU nos canídeos fêmeas (51,7%) e nos felídeos machos (71,2%). Embora as fêmeas sejam anatomicamente mais predisponentes a esta doença, pensa-se que o facto de os felídeos machos obterem uma percentagem superior se deve ao facto de terem uma maior predisposição a obstruções urinárias, nomeadamente uretrais (Fabricant, 1973).

De acordo com Thompson *et al.* (2011) a idade dos animais com ITU é muito variada. O mesmo se verificou no presente estudo, onde a idade mínima foi de 1 ano e a máxima de 20 anos, com uma idade média de 8 anos nos canídeos e de 10 anos nos felídeos. Ling *et al.* (2001), Cohn *et al.* (2003) e Bartges (2004) afirmam que a média etária para canídeos com ITU pode estar compreendida entre os 6 e os 8 anos. Bartges (2004) e Barsanti (2006) relatam que as ITU's nos felídeos são mais comuns em animais mais velhos, nomeadamente, com uma idade média de 10 anos.

A avaliação racial dos canídeos com ITU mostrou uma população constituída, maioritariamente, por animais SRD (50%), embora no total estivessem representadas 7 raças diferentes, tornando difícil uma tentativa de correlação entre a raça e a predisposição para ITU. Também outros estudos que analisaram esta doença em canídeos verificaram um elevado número de raças englobadas e incidência variável consoante o estudo (Norris *et al.*, 2000; Ling *et al.*, 2001; Seguin *et al.*, 2003). Este aspecto levanta a questão da existência ou não de uma correlação entre a raça e a predisposição para esta doença ou se as diferenças encontradas traduzem apenas uma variação geográfica e temporal da popularidade das raças. Quanto à espécie felídea constatou-se, no presente estudo, que o número de animais com ITU

foi superior nas raças puras, nomeadamente, na raça Persa e Siamês, comparativamente com os Europeus Comuns. Este dado não pode ser comparado com referências bibliográficas prévias dada a ausência de estudos que avaliem especificamente a correlação entre a raça felídea e a incidência de ITU.

As ITU's podem ser polimicrobianas, mas mais frequentemente são causadas por um único microorganismo. Lefmann (1977) reportou no seu estudo 84% de ITU's monobacterianas, Kogika *et al.* (1995) 92,1%, Ling *et al.* 72% e Çetin *et al.* (2003) 76,31%. No presente estudo a percentagem de ITU's causadas por um único agente etiológico foi de 100%.

Como referido na introdução, os agentes etiológicos responsáveis pelas ITU's podem ser variados (Çetin *et al.*, 2003; Barsanti, 2006; Wendy, 2006; Bartges, 2007; Ball *et al.*, 2008; Penna *et al.*, 2010). No presente estudo foram isolados 86 microorganismos, sendo a *Escherichia coli* o agente etiológico mais prevalente (isolada em 60,7% das culturas microbiológicas). Seguiu-se por ordem decrescente de prevalência a *Klebsiella pneumoniae*, o *Staphylococcus intermedius/Enterococcus faecium*, o *Enterococcus faecalis/Staphylococcus coagulase negativa/Proteus mirabilis* e o *Streptococcus hyointestinalis*. Todos estes microorganismos pertencem à flora normal da uretra distal dos canídeos machos, do prepúcio ou da vagina dos canídeos/felídeos (Barsanti, 2006), sugerindo a activação da ITU por via ascendente. Diversos estudos, como o de Sinha & Mishra (1977), Mitra *et al.* (1994), Kogika *et al.* (1995), Ling *et al.* (2001), Çetin *et al.* (2003) e Ball *et al.* (2008) reportaram que a *Escherichia coli* é o agente etiológico mais frequente em ITU's; os restantes microorganismos foram variados, não existindo dois estudos exactamente iguais, com os mesmos tipos e frequências bacterianas. Analisando comparativamente estes dados a principal conclusão é que a *Escherichia coli* é o principal agente etiológico de ITU's, sendo a prevalência das outras espécies de microorganismos variável. Factores geográficos podem contribuir para as diferenças de prevalência dos restantes agentes etiológicos (Zhannel *et al.*, 2005).

Tal como afirma Bartges (2004), o correcto diagnóstico de ITU deverá incluir para além da urocultura a realização de TSA, critério este que se aplicou a 100% das amostras recolhidas no HVR. No presente estudo nem todos os microorganismos foram testados para os mesmos antibióticos. Este facto é explicável por terem sido utilizados diferentes laboratórios, uma vez que quem decide que antibióticos são testados para cada microorganismo é o laboratório que processa as amostras. Além disso, constatou-se que

mesmo dentro do mesmo laboratório e para a mesma espécie bacteriana os antibióticos testados variam.

O tratamento das infecções bacterianas, nomeadamente das ITU's, é cada vez mais complexo dada a capacidade que as bactérias têm de desenvolver resistência aos antibióticos. Estas podem ser intrinsecamente resistentes a uma ou mais classes de antibióticos, podem adquirir resistência por mutação ou através da aquisição de genes de resistência a partir de outro organismo. É de salientar também o facto de algumas bactérias causadoras de ITU poderem ser zoonóticas, e a transmissão das resistências bacterianas ocorrer para o Homem e do Homem para o animal, como comprovado por diversos estudos realizados (Johnson & Clabots, 2006; Sidjabat *et al.*, 2006a; Sidjabat *et al.*, 2006b; Sidjabat *et al.*, 2009; Platell *et al.*, 2010).

Considerando a susceptibilidade e resistência microbianas globais verificadas, o antibiótico que revelou ter uma maior eficácia no tratamento de ITU's foi a gentamicina (80,8% de bactérias isoladas sensíveis) e o antibiótico menos eficaz a tetraciclina (100% de resistência nas bactérias isoladas). Estes dados diferem dos reportados por Çetin *et al.* (2003), cujo estudo demonstrou como antibiótico mais eficaz a amoxicilina + ácido clavulânico (90,2% de sensibilidade) e como antibiótico menos eficaz o trimetoprim-sulfametoxazol (45% de resistência). Se analisarmos outros estudos (Wierup, 1978; Sharma *et al.*, 1992; Mitra *et al.*, 1994; Yuri *et al.*, 1996) a eficácia reportada dos diferentes antibióticos também é variável. Estes dados apontam para a existência de uma variação geográfica e até mesmo interinstitucional dos perfis de sensibilidade microbiana e reforçam a necessidade de guiar a antibioterapia pela urocultura e resultado do TSA.

Foram analisados também os perfis de susceptibilidade antibiótica de cada microorganismo. Os antibióticos mais eficazes no tratamento das ITU's por *Escherichia coli* foram a cefotaxima e o trimetoprim-sulfametoxazol, com 100% dos microorganismos testados para estes antibióticos a revelarem-se sensíveis, traduzindo a aplicabilidade na população estudada das recomendações de antibioterapia empírica que estabelecem o trimetoprim-sulfametoxazol como uma primeira alternativa adequada no tratamento das ITU's simples. A cefalotina/tetraciclina seriam ineficazes no tratamento das ITU's causadas por este agente, com 100% de resistência (embora testadas num pequeno número de amostras). No estudo realizado por Çetin *et al.* (2003) 100% das *Escherichia coli* avaliadas eram sensíveis à amoxicilina + ácido clavulânico e o antibiótico com maior taxa de resistência foi a cefalotina (75%). Analisando a susceptibilidade deste agente etiológico às quinolonas

verificou-se que à exceção da enrofloxacina, antibiótico ao qual 70,5% das *Escherichia coli* foram sensíveis, as restantes quinolonas estudadas (ciprofloxacina e marbofloxacina) apresentaram baixos níveis de sensibilidade. Esta baixa susceptibilidade pode atribuir-se à sua utilização massiva e incontrolada na prática clínica veterinária e humana desde a sua introdução comercial, facto este comprovado por um estudo realizado em 2001, onde Portugal era o país europeu com a maior taxa de utilização destes antimicrobianos (Kahlmeter, 2003; Lau *et al.*, 2004). Apesar de a *Escherichia coli* revelar uma sensibilidade percentualmente bastante elevada à enrofloxacina, é de salientar que estudos efetuados nos Estados Unidos nos mostram que de um ano para o outro a sensibilidade, embora ainda elevada, tem vindo a diminuir (Cooke *et al.*, 2002; Cohn *et al.*, 2003; Ball *et al.*, 2008).

Para os restantes microorganismos (*Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus coagulase negativa* e *Streptococcus hyointestinalis*) o número reduzido de isolados não permitiu avaliar de forma conclusiva a eficácia da antibioterapia com base nos perfis de resistência ou sensibilidade.

No que diz respeito à questão das multirresistências é de referir o isolamento de 4 *Escherichia coli*, 3 *Klebsiella pneumoniae*, 2 *Enterococcus faecium* e 1 *Enterococcus faecalis* multirresistentes, realçando a importância de manter uma atitude de vigilância relativa ao surgimento destas estirpes, potencialmente causadoras de morbilidade adicional e enfatizando a relevância de adotarmos um padrão de prescrição antibiótica racional e adequado, fulcral para minimizar a emergência de multirresistências.

Neste estudo constatou-se que a enrofloxacina foi o antibiótico mais prescrito empiricamente. Embora esta revele uma elevada susceptibilidade global para os microorganismos isolados (57,1%), susceptibilidade que se torna ainda mais expressiva se avaliarmos o agente etiológico mais frequente (70,5% das *Escherichia coli* sensíveis à enrofloxacina), deve ser tido em conta que de acordo com estudos anteriormente realizados e já acima referidos (Cooke *et al.*, 2002; Cohn *et al.*, 2003; Ball *et al.*, 2008), ao longo dos anos tem-se vindo a assistir a uma perda progressiva de eficácia da enrofloxacina associada ao seu sobreuso. A amoxicilina + ácido clavulânico foi o segundo antibiótico mais prescrito empiricamente (13%), o que vai de encontro à bibliografia como recomendação para tratamento empírico de ITU.

Apenas 40% dos animais que foram submetidos a antibioterapia empírica apresentavam efectivamente ITU, resultando numa percentagem de 60% de uso desnecessário

de antibioterapia. Este dado levanta a questão da utilização empírica de antibióticos à partida *versus* um atitude expectante com contacto com o laboratório que processa a amostra em 24/48 horas para informação preliminar sobre a existência ou não de crescimento bacteriano, em animais com baixo índice de suspeita de ITU e/ou baixa gravidade clínica.

Dos 18 animais com ITU confirmada submetidos a antibioterapia empírica, 8 mantiveram a medicação prescrita, tendo-se verificado necessidade de alterar o antibiótico após resultado do TSA nos restantes 10 por resistência (50%) ou ausência de TSA (50%) para o antibiótico escolhido. Este último aspecto poderia ser evitado se o laboratório fosse informado de qual o antibiótico instituído após a colheita de urocultura no sentido de o testar sempre.

5. Conclusão

O uso crescente de antibióticos e emergência de resistências bacterianas tem importantes repercussões clínicas e provavelmente económicas, exigindo do médico veterinário a instituição de uma antibioterapia conscienciosa e racional. Fruto das conhecidas variações geográficas e interinstitucionais dos agentes microbiológicos responsáveis por uma determinada doença, tal como as ITU's, para se poder instituir e elaborar guias de tratamento para uma antibioterapia empírica e dirigida o mais adequada possível, será importante o conhecimento dos principais agentes etiológicos e seus padrões de susceptibilidade em determinada instituição. Daí a importância da realização de estudos como o presente, que visou avaliar o perfil epidemiológico e de susceptibilidade antibiotica das ITU's no HVR. Seria muito interessante alargar o período de tempo avaliado no estudo no sentido de apurar eventuais evoluções do perfil das susceptibilidades aos antibióticos por parte dos principais agentes causadores desta doença.

Bibliografia

Adams, W. M. & DiBartola, S. P. (1983). Radiographic and clinical features of pelvic bladder in the dog. *J Am Vet Med Assoc*, 182(11), 1212-1217.

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 Teaching Hospital, 2002-2007. *Can Vet J*, 49, 985-990.

Barber, D. L. & Finco, D. R. (1979). Radiographic findings in induced bacterial pyelonephritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 175, 1183-1190.

Barsanti, J. A. (2006). Genitourinary Infections. In: Greene, C. E. (Ed), *Infectious diseases of the dog and cat* (3ª Ed., pp. 935-949). Estados Unidos da América: Elsevier Saunders.

Bartges, J. W. (2004). Diagnosis of urinary tract infections. *Vet Clin Small Anim*, 34, 923-933.

Bartges, J. W. (2005). Urinary Tract Infections. In: S. J. Ettinger & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine* (6ª Ed., pp. 1800-1808). Estados Unidos da América: Elsevier Saunders.

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

Boothe, D. M. (2006). Principles of antimicrobial therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 36(5), 1003-1047.

Buckles, E. L., Wang, X., Lane, M. C., Lockatell, C. V., Johnson, D. E., Rasko, D. A. *et al.* (2009). Role of the k2 capsule in *Escherichia coli* urinary tract infection and serum resistance. *J Infec Dis*, 199(11), 1689-1697.

Buffington C. A., Chew, D. J., Kendall, M. S., Scrivani, P. V., Thompson, S. B., Blaisdell, J. L. *et al.* (1997). Clinical evaluation of cats with nonobstructive urinary tract diseases. *J Am Vet Med Assoc*, 210, 46-50.

Carter, J. M., Klausner, J. S., Osborne C. A. & Bates, F. Y. (1978). Comparison of collection techniques for quantitative urine culture in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 173(3), 296-298.

Çetin, C., Senturk, S., Kocabiyik, A. L., Temizel, M. & Ozel, E. (2003). Bacteriological examination of urine samples from dogs with symptoms of urinary tract infection. *Turk J Vet Anim Sci*, 27, 1225-1229.

Chairman, M. G., Bjerklind-Johansen, T. E., Botto, H., Çek, M., Naber, K. G., Tenke, P. & Wagenlehner, F (2010). Guidelines on urological infections. *European Association of Urology*.

Cohn, L. A., Gary, A. T., Fales, W. H. & Madsen, R. W. (2003). Trends in fluoroquinolone resistance of bacteria isolated from canine urinary tracts. *J Vet Diagn Invest*, 15(4), 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.

Cruickshank, R., Duguid, J. P., Marmion, B. P. & Swain, R. H. A. (1993). *Microbiologia médica* (6ª Ed., pp. 151-206). Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.

DiBartola, S. P. (2010). Renal disease: clinical approach and laboratory evaluation. In: S. J. Ettinger & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine* (7ª Ed., pp. 1955-1969). St. Louis, Missouri, Estados Unidos da América: Elsevier Saunders.

Fabricant, C. G. (1973). Urolithiasis: a review with recent viral studies. *Feline Pract*, 3, 22-30.

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. *J Vet Intern Med*, 13, 557-560.

Hirsh, D. C. & Zee, Y. C. (2004). *Veterinary Microbiology & Immunology* (2^a Ed., pp. 27-42). Estados Unidos da América: Blackwell Science Inc.

Hooton, T. M. (2000). Pathogenesis of urinary tract infections: An update. *J Antimicrob Chemother*, 46, 1-7.

Johnson, J. R., Clabots, C. (2006). Sharing of virulence *Escherichia coli* clones among household members of a woman with cystitis. *Clin Infect Dis*, 43 (10), 101-108.

Kahlmeter, G. (2003). An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS project. *J Antimicrob Chemother*, 51 (1), 69-76.

Kang, C. I., Kim, S. H., Park, W. B., Lee, K. D., Kim, H. B., Kim, E. C., Oh, M. D., *et al.* (2005). Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother*, 49(2), 760-766.

Kogika, M. M. (2009). *Recommendations for management of urinary tract infection in dogs*. Comunicação apresentada no 34th World Small Animal Veterinary Congress, São Paulo, Brasil.

Kogika, M. M., Fortunato, V. A., Mamizuka, E. M., Hagiwara, M. K., Pavan, M. F. B. & Grosso, S. N. A. (1995). Etiological study of urinary tract infection in dogs. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, 32, 31-36.

Kummerer, K. (2003). Significance of antibiotics in the environment. *J Antimicrob Chemother*, 52, 5-7.

Lau, S. M., Peng, M. Y. & Chang, F. Y. (2004). Resistance rates to commonly used antimicrobials among pathogens of both bacteremic and non-bacteremic community-acquired urinary tract infection. *J Microbiol Immunol Infect*, 37 (3), 185-191.

Lees, G. E., Osborne, C. A. & Stevens, J. B. (1979). Antibacterial properties of urine: Studies of feline specific gravity, osmolality, and pH. *J Am Anim Hosp Assoc*, 15, 135-141.

Lees, G. E. & Rogers, K. (1986). Treatment of urinary tract infections in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc*, 189(6), 658-652.

Lefmann, G. (1977). Bacteriological investigation of urine of dogs and cats for the diagnosis of urinary tract infection. *Dansk Vet. Tidssk.*, 60, 936-945.

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. *Nat Med*, 10 (12), 122-129

Ling, G. V. (1984). Therapeutic strategies involving antimicrobial treatment of the canine urinary tract. *J Am Vet Med Assoc*, 185(10), 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). *J Vet Intern Med*, 15, 341-347.

Litster, A. L., Moss, S. M., Honnery, M., Rees, R. & Trott, D. J. (2007). Prevalence of bacterial species in cats with clinical signs of lower urinary tract disease: recognition of *Saphylococcus felis* as a possible urinary tract pathogen. *Vet Microbiol*, 121(1-2), 182-188.

Litster, A. L., Thompson, M., Moss, S. & Trott, D. (2011). Feline bacterial urinary tract infection: an update on an evolving clinical problem. *Vet J*, 187 (1), 18-22.

Livermore, D. M. (2003). Bacterial Resistance: Origins, Epidemiology, and Impact. *Clin Infect Dis*, 36, 11-23.

López, F. C., Luna, F. F. A., Urbano, R. M. G., González, A. I. & Román, M. C. (2005). Microorganismos aislados de muestras de orina procedentes de la comunidad y p adron de sensibilidad en un periodo de 12 a os. *Rev Esp Quimioterapia*, 18, 159-167.

Lulich, J. P. & Osborne, C. A. (2004). Urine culture as a test for cure: why, when and how? *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 34, 1027-1041.

Lulich, J. P., Osborne, C. A. & Bartges, J. W. (1999). Canine lower urinary tract disorders. In: S. J. Ettinger, E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine* (5^a Ed., pp. 1747-1783). Filad elfia: WB Saunders.

McGuire, N. C., Schulman, R., Ridgway, M. D. & Bollero, G. (2002). Detection of occult urinary tract infections in dogs with diabetes mellitus. *J Am Anim Hosp Assoc*, 38, 541-544.

McManus, MC. (1997). Mechanism of bacterial resistance to antimicrobial agents. *Am J Health Syst Pharm*, 54 (12), 1420-1433.

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

Mitra, M., Mahanta, S. K., Guha, C. & Pramanik, A. K. (1994). Comparative efficacy of gentamicin, norfloxacin and nitrofurantoin against urinary tract infection in canine. *Ind. Vet. J.*, 71, 1217-1220.

Morais, H. A. (2009). *Empiric antibiotic therapy*. Comunica  o apresentada no 34th World Small Animal Veterinary Congress, S ao Paulo, Brasil.

Neu, H. C. (1992). The Crisis in Antibiotic Resistance. *Science*, 257, 1064-1073.

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. *J Am Anim Hosp Assoc*, 36(6), 484-492.

Oliveira, M. (2004). Infecção do tracto urinário na criança. *Bioanálise*, 1, 23-29.

Olby, N. J., MacKillop, E., Cerda-Gozales, S., Moore, S., Muñana, K. R., Grafinger, M., *et al.* (2010). Prevalence of urinary tract infection in dogs after surgery for thoracolumbar intervertebral disc extrusion. *J Vet Intern Med*, 24 (5), 1106-11.

Osborne, C. A., Kruger, J. M. & Lulich, J. P. (1999). Feline lower urinary tract diseases. In: S. J. Ettinger, E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine* (5^a Ed., pp. 1710-1746). Filadélfia: WB Saunders.

Padilla, J., Osborne, C. A. & Ward, G. E. (1981). Effects of storage time and temperature on quantitative culture of canine urine. *J Am Vet Med Assoc*, 178(10), 1077-1081.

Pallet, A. & Hand, K. (2010). Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother*, 65(3), iii25-33.

Penna, B., Vargas, R., Martins, R., Martind, G. & Lilenbaum, W. (2010). In vitro antimicrobial resistance of staphylococci isolated from canine urinary tract infection. *Can Vet J*, 51, 738-742.

Peterson, A. L., Torres, S. M., Rendahl, A. & Koch, S. N. (2012). Frequency of urinary tract infection in dogs with inflammatory skin disorders treated with ciclosporin alone or in combination with glucocorticoid therapy: a retrospective study. *Vet Dermatol*, 10, 1365-3164.

Platell, J. L., Cobbold, R. N., Johnson, J. R. & Trott, D. J. (2010). Clonal group distribution of fluoroquinolone resistant *Escherichia coli* among humans and companion animals in Australia. *J Antimicrob Chemoter*, 65, 1936-1938.

Polzin, D. (2007). *Difficult urinary tract infections*. Comunicação apresentada no Societa culturale italiana veterinary per animali de compagnia congress. Rimini, Itália.

Prescott, J. F., Baggot, J. D. & Robert, D. W. (2000). *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine* (3rd Ed.). Estados Unidos da América: Iowa State University Press.

Pressler, B. M. & Bartges, J. W. (2010). Urinary tract infections. In: S. J. Ettinger, E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine* (7^a Ed., pp. 2036-2046). Filadélfia, Estados Unidos da América: Elsevier Saunders.

Pressler, B. M., Vaden, S. L., Lane, I. F., Cowgill, L. D. & Dye, J. A. (2003). *Candida* spp. Urinary tract infections in 13 dogs and 7 cats: predisposing factors, treatment, and outcome. *J Am Anim Hosp Assoc*, 39, 263-270.

Rubin, S. I. (2002). Clinical examination of the urinary system. In: O. M. Radostits, I. G. Mayhew & D. M. Houston (Eds.), *Veterinary clinical examination and diagnosis* (1^a Ed., pp. 469-478). Filadélfia, Estados Unidos da América: WB Saunders.

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). *J Vet Intern Med*, 17, 622-631.

Senior, D. F. (1985). Bacterial urinary tract infections: Invasion, host defenses, and new approaches to prevention. *Compen Contin Educ Pract Vet*, 7, 334-344.

Senior, D. F. (2006). *Urinary tract infection*. Comunicação apresentada no 31st World Small Animal Veterinary Congress WSAVA, Praga, República Checa.

Sharma, N. K., Gill, J. P. S., Joshi, D. V. & Kwatra, M. S. (1977). A study on the pattern of incidence of microbial urinary tract infection in dogs. *Ind Vet J*, 54, 347-351.

Sidjabat, H. E., Townsend, K. M., Lorentzen, M., Gobijs, K. S., Fegan, N., Chin, J. J. *et al* (2006a). Emergence and spread of two distinct clonal groups of multidrug-resistant

Escherichia coli in a veterinary teaching hospital in Australia. *J Med Microbiol*, 55, 1125-1134.

Sidjabat, H. E., Townsend, K. M., Hanson, N. D., Bell, J. M., Stokes, H. W., Gobius, K. S. *et al* (2006b). Identification of bla(CMY-7) and associated plasma-mediated resistance genes in multidrug-resistant *Escherichia coli* isolated from dogs at a veterinary teaching hospital in Australia. *J Antimicrob Chemoter*, 57, 840-848.

Sidjabat, H. E., Chin, J. J., Chapman, T., Wu, K., Ulett, G. C., Ong, C. Y. *et al* (2009). Colonisation dynamics and virulence of two clonal groups of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolated from dogs. *Microbes Infect*, 11 (1), 100-107.

Sinha, V. K. & Mishra, S. S. (1977). A study on the pattern of incidence of microbial urinary tract infection in dogs. *Ind. Vet. J.*, 54, 347-351.

Sirois, M. (2007). *Urinalysis: sample collection and handling*. Comunicação apresentada no Proceedings of the Atlantic Coast Veterinary Conference, Orlando, Flórida, Estados Unidos da América.

Sousa, J. C. F., Peixe, L. V., Ferreira, H., Pinto, M. E., Nascimento, M. S. J., Sousa, M. I. *et al*. (1998). Antimicrobianos. In: W. F. C. Ferreira & J. C. F. Sousa (Eds.), *Microbiologia, Vol. 1* (1ª Ed., pp 238-269). Lisboa: LIDEL – Edições Técnicas Lda.

Storm, D. R., Rosenthal, K. S. & Swanson, P. E. (1977). Polymyxin and related peptide antibiotics. *Annu Rev Biochem*, 46, 723-763.

Tenover, F. C. (2006). Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *Am J Med*, 119(6), 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. *Vet J*, 190(1), 22-27.

Thomsen, M. K., Svane, L. C. & Poulsen P. H. (1986). Canine urinary tract infection. Detection, prevalence and therapeutic consequences of bacteriuria. *Nord Vet Med*, 38(6), 394-402.

Vail, D. M., Allen, T. A. & Weiser, G. (1986). Applicability of leukocyte esterase test strip in detection of canine pyuria. *J Am Vet Med Assoc*, 189(11), 1451-1453.

Walker, R. D. (2006). Antimicrobial susceptibility testing methods and interpretation of results. In: S. Giguère, Prescott, Baggot, R. D. Walker & Dowling (Eds.), *Antimicrobial therapy in veterinary medicine* (4^a Ed., pp. 11-22). Oxford: Blackwell Publishing.

Walker, R. D. & Giguère, S. (2006). Principles of antimicrobial drug selection and use. In: S. Giguère, Prescott, Baggot, R. D. Walker & Dowling (Eds.), *Antimicrobial therapy in veterinary medicine* (4^a Ed., pp. 107-113). Oxford: Blackwell Publishing.

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. *Vet Med Int*.

Wendy, A. W. (2006). Infecções do trato urinário. In: R. W. Nelson & C. G. Couto (Eds.), *Medicina interna de pequenos animais* (3^a Ed., pp. 599-605). São Paulo, Brasil: Elsevier.

Wierup, M. (1978). Bacteriological examination of urine specimens from non-catheterized dogs with symptoms of urinary tract infections. *Nord Vet Med*, 30, 318-323.

Wooley, R. E. & Blue, J. L. (1976). Quantitative and bacteriological studies of urine specimens from canine and feline urinary tract infections. *J Clin Microbiol*, 4(4), 326-329.

Yuri, K., Matumoto, S., Kitadai, N., Katae, H., Kikuchi, N., Hiramune T. *et al.* (1996). Urinary tract infection in dogs and cats and antibiotic sensitivities of bacterial isolates. *J Jpn Vet Med Assoc*, 49, 449-453.

Zhannel, G. G., Hisanaga, T. L., Laing, N. M., DeCorby, M. R., Nichol, K. A., Palatnik, L. P. *et al* (2005). Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents*, 26 (5), 380-388.