

RITA DE CASSIA ANAYA GUTIERREZ

**DOENÇAS DO TRATO URINÁRIO EM CÃES E
GATOS: UM ESTUDO RETROSPETIVO DA
PRESCRIÇÃO E RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS**

Orientador: Prof. Dr. João Manuel Cardoso Martins

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

**LISBOA
2019**

RITA DE CASSIA ANAYA GUTIERREZ

**DOENÇAS DO TRATO URINÁRIO EM CÃES E
GATOS: UM ESTUDO RETROSPETIVO DA
PRESCRIÇÃO E RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS**

Dissertação defendida em Provas Públicas na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia de Lisboa, para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, no dia 16 de julho de 2019, perante o júri nomeado pelo Despacho Reitoral nº 182/2019 de 3 de julho de 2019, com a seguinte composição.

Presidente: Professora Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Professora Doutora Joana Oliveira

Orientador: Professor Doutor João Manuel Cardoso Martins

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

**Lisboa
2019**

A todos os “pacientes” que passaram por mim nesses 19 anos de medicina veterinária, em especial àqueles que sempre achamos que podemos fazer mais, e nos motivam a continuar a estudar.

Agradecimentos

Desejo expressar a mais sincera gratidão:

À Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, na pessoa do seu Magnífico Reitor Professor Doutor Mário Caneva Moutinho

À Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, em especial à Professora Doutora Laurentina Pedroso, por me introduzir na medicina veterinária em Lisboa.

Ao Professor Doutor João Manuel Cardoso Martins, orientador da presente tese, meu agradecimento por partilhar todo conhecimento e amizade.

À direção do Hospital Veterinário da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, na pessoa da Professora Odete Catapirra de Almeida.

À Professora Doutora Sónia Patrícia Seabra Campos por toda a parceria e ensinamentos na anestesiologia veterinária.

À Professora Patrícia Gayán y Sancho Armés por manhãs em que revivia a odontologia veterinária.

Ao Professor Rui Onça, por todos os ensinamentos na área de ortopedia.

Ao Professor Doutor Pedro Faísca, por toda atenção.

À minha família, aos meus pais sempre presentes nas etapas mais importantes da minha vida, ao meu marido Randal, por todo companheirismo e apoio, ao meu filho Miguel, por aceitar a minha ausência por vezes.

À minha amiga, Erica Carricondo, por me ajudar em todas as etapas profissionais.

À minha amiga, Gleice Guerra, por todo aconselhamento, disposição e amizade.

Resumo

As doenças do trato urinário em cães e gatos representam uma boa parte dos atendimentos clínicos. As infecções urinárias são parte significativa na prescrição de antibióticos, por vezes desnecessários, contribuindo para aumentar a resistência bacteriana. Para descrever a epidemiologia local de infecções urinárias e as suas apresentações, foram analisadas as fichas clínicas de 37 animais, sendo 23 cães e 15 gatos, após as amostras de urina serem submetidas a cultivo aeróbio, para classificar as doenças do trato urinário quando presentes, em relação à forma clínica, microrganismos isolados, perfil de resistência e tratamento. Foi identificado no isolamento bacteriano em 11 cães, sendo que 4 apresentaram cistite bacteriana esporádica, 6 com recorrente e 1 em que não foi possível a classificação. Foram isolados: *E. coli*, *Staphylococcus* spp., *Enterobacter aerogenes* e *Proteus* spp., com perfil fenotípico de resistência predominante AmpC (Amler). Nos gatos, o isolamento foi obtido em 4, sendo 3 cistites esporádicas, 1 recorrente e 4 cistites idiopáticas felinas, todos com *E. coli*, com resistência AmpC em 1 amostra, 2 sem resistência aos antibióticos testados e 1 resistente a enrofloxacina e cefalotina. A correlação de piúria com o isolamento bacteriano foi inconsistente nos gatos e consistente nos cães; a de alterações ou doenças concomitantes foi inconsistente para ambos.

Palavras-chave: bacteriúria; cistite; AmpC; *E. coli*.

Abstract

Dogs' and cats' urinary tract diseases represent most of clinical treatments. Urinary infections are a significant part on antibiotics' prescription, sometimes unnecessary, helping to increase the bacteria's resistance. In order to describe the local epidemiology of urinary infections and its presentations, thirty-seven animals, including twenty-three dogs and fifteen cats, had their clinical files analyzed after urine samples were submitted to aerobic culture in order to classify urinary tract diseases if present, in relation to the clinical form, isolated microorganisms, resistance profile, and treatment. Bacterial isolation was identified in eleven dogs, four of them with sporadic bacterial cystitis, six recurrent bacterial cystitis, and in one of the dogs it was not possible to classify bacterial cystitis. The isolated microorganisms were *E. coli*, *Staphylococcus* spp., *Enterobacter aerogenes* and *Proteus* spp. The predominant phenotypic profile of resistance was AmpC, according to the Ambler classification. Bacterial isolation was obtained in four cats, three sporadic cystitis, one recurrent cystitis and four idiopathic feline cystitis, all *E. coli* with phenotypic profile of AmpC resistance in one sample, two with no resistance to the tested antibiotics and one with resistance to enrofloxacin and cephalothin. The correlation of the presence of pyuria with bacterial isolation was inconsistent in cats and consistent in dogs. The correlation of concomitant changes or diseases was inconsistent for both cats and dogs.

Key-words: bacteriuria; cystitis; AmpC; *E. coli*.

Índice geral

Relatório de estágio	12
Introdução	16
1 Infeções de trato urinário	17
1.1 Cistite bacteriana esporádica	18
1.1.1 Tratamento	19
1.1.2 Acompanhamento dos doentes	20
1.2 Cistite bacteriana recorrente	22
1.2.1 Tratamento	22
1.2.2 Acompanhamento dos doentes	25
1.2.3 Prevenção	25
1.3 Infeções do trato urinário superior (pielonefrite)	27
1.3.1 Tratamento	27
1.3.2 Acompanhamento dos doentes	28
1.4 Prostatite bacteriana	29
1.4.1 Tratamento	30
1.4.2 Acompanhamento dos doentes	33
1.5 Bacteriúria subclínica	33
1.5.1 Tratamento	35
1.6 Cateteres urinários	37
1.6.1 Tratamento	39
1.6.2 Acompanhamento dos animais após a remoção do cateter urinário	40
1.6.3 Animais cateterizados com sinais clínicos de cistite	40
1.7 Outras causas associadas a ITU	41
1.8 Diagnóstico para ITU	42
1.8.1 Diagnóstico de pielonefrite	45

1.8.2	Diagnóstico de prostatite.....	45
1.9	Cistite idiopática felina.....	47
1.10	Resistência bacteriana	50
1.10.1	Beta-lactâmicos	51
1.10.2	Quinolonas	55
1.11	Objetivos do trabalho	59
2	Materiais e métodos.....	60
2.1	Critérios de inclusão.....	60
2.2	Critérios de exclusão	60
2.3	Estatística e classificação dos doentes.....	60
3	Resultados	62
4	Discussão.....	72
5	Conclusão	81
	Referências bibliográficas	82

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

AINES- anti-inflamatórios não esteroides	IV- intravenosa
AmpC- ampicilinase de classe C	KPC- <i>Klebsiella pneumoniae</i>
BID- <i>bis in die</i> - duas vezes ao dia	carbapenemase
BRAF - isoforma B da proteína Raf	MEMO- <i>effective multimodal</i>
CBE- cistite bacteriana esporádica	<i>environmental modification</i>
CBR- cistite bacteriana recorrente	mg/kg- miligramas por quilo
CIF- cistite idiopática felina	ml- mililitro
CMY- cefamicina	NDM: <i>New Delhi metallo β- lactamase</i> ,
CTX-M- cefotaximases	OXA- oxacilinas
DCR- doença renal crônica dos rins	PBP- proteínas ligadoras de penicilina
DGS- Direção Geral de Saúde	PPCIRA- Programa de Prevenção e
DU- dose única	Controlo de Infecções e de Resistências aos
EDTA- ácido etilenodiamino tetra-acético	Antimicrobianos
ESBL- β -lactamases de espectro estendido	QRDR- região determinante de resistência
EUCAST- Comité Europeu para Teste à	à quinolonas
Sensibilidade Antimicrobiana	SC- subcutâneo
ExPEC- <i>E. coli</i> patogênicas extra-	SHV- sulfidril variável
intestinais	SID- <i>semel in die</i> - uma vez ao dia
FDA- Food and Drug Administration	SRD- sem raça definida
FDR- <i>false discovery rate</i>	ST- <i>sequence type</i>
GES- <i>Guiana Extended Spectrum</i>	TEM- temoniera, nome de doente
GnRH- hormona liberadora de	TID- <i>ter in die</i> - três vezes ao dia
gonadotrofina	UFC- unidades formadoras de colónias
IM- via intramuscular	VEB- <i>vietnamese extended-spectrum</i>
IMP- ativa frente ao imipenem	VIM: <i>Verona Integron-encoded β-</i>
IR- insuficiência renal	<i>lactamase</i>
ISCAID- International Society for	VO- via oral
Companion Animal Infectious Diseases	WHO- World Health Organization
ITU- infeções de trato urinário	μ L- microlitro

Índice de tabelas

Tabela 1 – Doenças concomitantes e anomalias anatómicas a serem consideradas em cistites bacterianas	18
Tabela 2 – Antibióticos e doses recomendados na manutenção de ITU de cães e gatos	24
Tabela 3 – Indicações para realizar cultura de urina em cães e gatos que não apresentam sinais do trato urinário inferior	36
Tabela 4 – Indicações para realização de uroculturas na ausência de sinais clínicos	44
Tabela 5 – Antibióticos β -lactâmicos	52
Tabela 6 – Inibidores de β -lactamase	53
Tabela 7 – Descrição das gerações de quinolonas e seus respectivos espectros de ação	56
Tabela 8 – Uroculturas em cães	63
Tabela 9 – Isolamento, perfil de resistência e classificação da cistite em cães	64
Tabela 10 – Apresentação de sinais clínicos, sedimento urinário, isolamento microbiano e doenças concomitantes em cães	66
Tabela 11 – Resenha, isolamento bacteriano e doenças concomitantes nos felinos	67
Tabela 12 – Sinais clínicos associados a doença urinária, análise do sedimento urinário, perfil de resistência aos antibióticos e classificação da cistite em felinos	68
Tabela 13 – Tratamento e evolução clínica dos pacientes com cistite bacteriana.....	70

Índice de figuras

Figura 1 – Classificação Ambler das β -lactamases, perfil fenotípico e correlação com o perfil genotípico adaptado.....	55
Figura 2 – a) Percentagem de uroculturas em cães e gatos. b) Perfil de isolamento bacteriano obtido em caninos. c) Perfil de isolamento bacteriano obtido em felinos.....	62

Índice de gráficos

Gráfico 1 – Classificação e casuística das cirurgias realizadas no mês de setembro/2018.....	13
Gráfico 2 – Classificação e casuística das cirurgias realizada no mês de outubro/2018.....	14
Gráfico 3 – Classificação e casuística das cirurgias realizadas no mês de novembro/2018	14
Gráfico 4 – Classificação e casuística das cirurgias realizadas no mês de dezembro/2018.....	15
Gráfico 5 – Classificação e casuística das cirurgias realizadas ao longo dos quatro meses.....	15
Gráfico 6 – Antibióticos utilizados nas cistites bacterianas esporádicas e recorrentes em cães e gatos.....	71

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, realizado pela autora da presente dissertação, teve como local o Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária (FMV) da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias (ULHT). O estágio foi realizado na área da anestesiologia e cirurgia de pequenos animais. O estágio teve início a 10 de setembro de 2018 e terminou a 10 de janeiro de 2019, tendo a duração de quatro meses, sob orientação do Prof. Dr. João Manuel Cardoso Martins.

Os animais encaminhados para o serviço de cirurgia eram submetidos a exames físicos pré-operatórios e exames complementares para avaliação e classificação do risco anestésico. Estes incluíam os exames laboratoriais: hemograma, bioquímicas como: ureia, creatinina, glucose, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase, proteínas totais e albumina; e exames de imagiologia específicos necessários aos procedimentos cirúrgicos, como radiografias e ecografias.

Neste período, foram realizadas cirurgias de tecidos moles, ortopédicas, odontológicas, endoscopias e sedações para outros exames diagnósticos.

As cirurgias de tecidos moles corresponderam a: laparotomias exploratórias, esplenectomias, *flaps* de pele, enterectomia, piometras, cistotomias, colecistectomias, mastectomias e cirurgias eletivas (ovariohisterectomia, orquiectomia e ovariectomia, pelo flanco ou acesso pela linha média). Foram também realizadas nodulectomias, em que se removeram nódulos cutâneos e de gengiva. No pós-operatório das cirurgias eletivas os animais receberam analgésicos e anti-inflamatórios; por serem cirurgias eletivas, não eram utilizados antibióticos.

As cirurgias ortopédicas acompanhadas foram: osteossínteses de fraturas, artroplastia excisional da cabeça e colo femorais em animais displásicos, amputação de cauda em animais traumatizados e artrodeses. Durante o período de cirurgia, os animais recebiam antibióticos profiláticos, sendo na sua maioria cefalozina na dose de 22 mg/kg IV, que se iniciava no pré-operatório e se repetia a cada noventa minutos de tempo cirúrgico. Foram realizados exames radiográficos no pós-cirúrgico imediato para avaliação terapêutica.

As cirurgias odontológicas compreendiam o tratamento da doença periodontal e extração dentária, realização de exames radiográficos intraorais, correção de fraturas de mandíbula (sínfise em gatos) e gengivectomia nas hiperplasias de gengiva.

As cirurgias oftálmicas compreenderam correção de entrópion e recolocação cirúrgica da glândula da membrana nictante através da técnica “bolsa de Morgan e Moore”.

Os procedimentos realizados por endoscopia diagnóstica envolveram: o trato gastrointestinal, urinário e respiratório superior e inferior, por vezes acompanhadas de biopsias. Ainda foi realizada uma ovariectomia laparoscópica em cadela.

Por fim, foram realizadas sedações de cães e gatos para a realização de exames de diagnóstico como exame radiográfico e ecográfico, ou ainda em animais para a realização de alguns tratamentos que envolviam o desbridamento cirúrgico de feridas e troca de penso.

Todos os animais submetidos à anestesia foram monitorizados até a recobro total da anestesia e acompanhados por exames físicos a cada 15 minutos, tendo atenção a quadros de hipotermia, hipotensão e sinais clínicos de dor.

Todos os animais foram acompanhados no pós-operatório por meio de internamento ou reavaliações cirúrgicas, até estarem totalmente recuperados.

No mês de setembro foram realizadas 61 cirurgias (gráfico 1), com maior incidência as cirurgias de tecidos moles (85%), seguidas por cirurgias odontológicas (5%), endoscopia (5%), biópsias (3%) e cirurgias ortopédicas (2%).

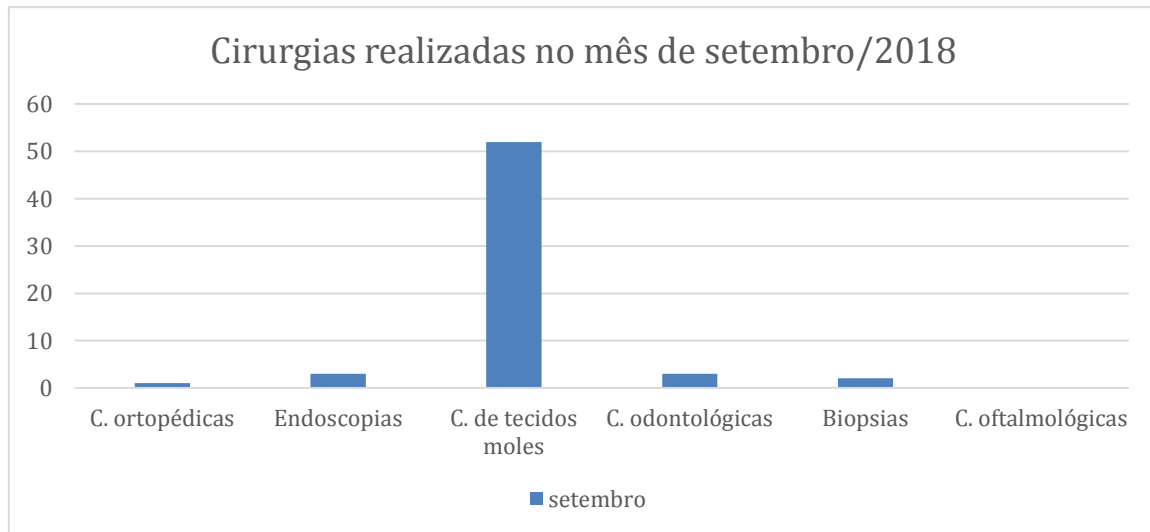


Gráfico 1 – Classificação e casuística das cirurgias realizadas no mês de setembro/2018

Já no mês de outubro foram realizadas 75 cirurgias (gráfico 2), sendo que 84% foram cirurgias de tecidos moles, 7% cirurgias ortopédicas, 5% cirurgias odontológicas e 4% endoscopias.

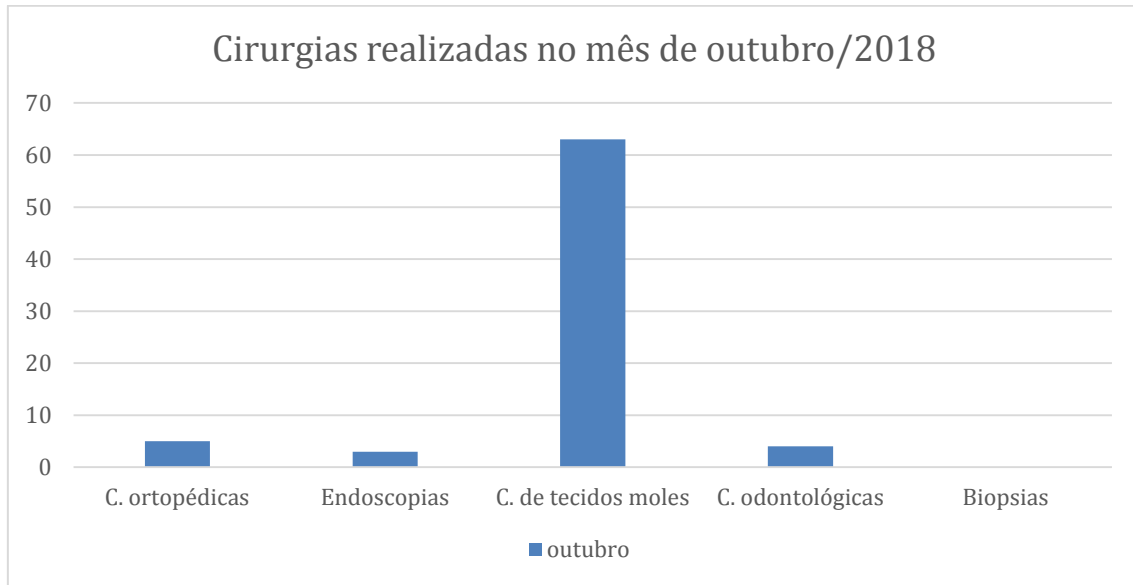


Gráfico 2 – Classificação e casuística das cirurgias realizada no mês de outubro/2018

No mês de novembro, foram realizadas 96 cirurgias (gráfico 3), sendo 76% cirurgias de tecidos moles, seguidas por 7% ortopédicas, 7% odontológicas, 7%, biópsias e 3% endoscopia.

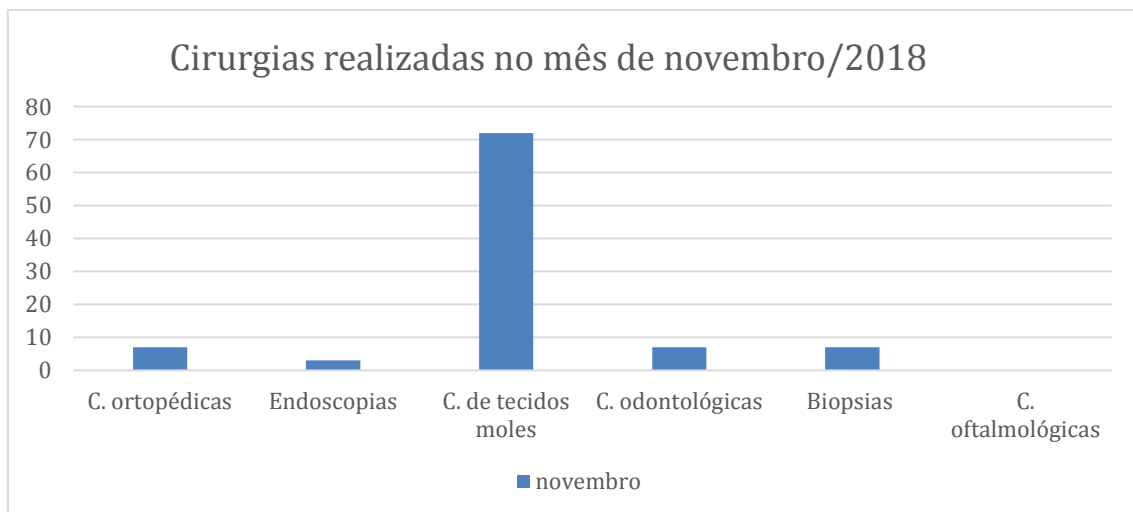


Gráfico 3 – Classificação e casuística das cirurgias realizadas no mês de novembro/2018

No mês de dezembro, foram 85 cirurgias (gráfico 4), sendo 82% de cirurgias de tecidos moles, seguida de 9% de cirurgias ortopédicas 4% de cirurgias oftalmológicas, 3% de cirurgias odontológicas, 1% de biópsias e 1% de procedimentos de endoscopias.

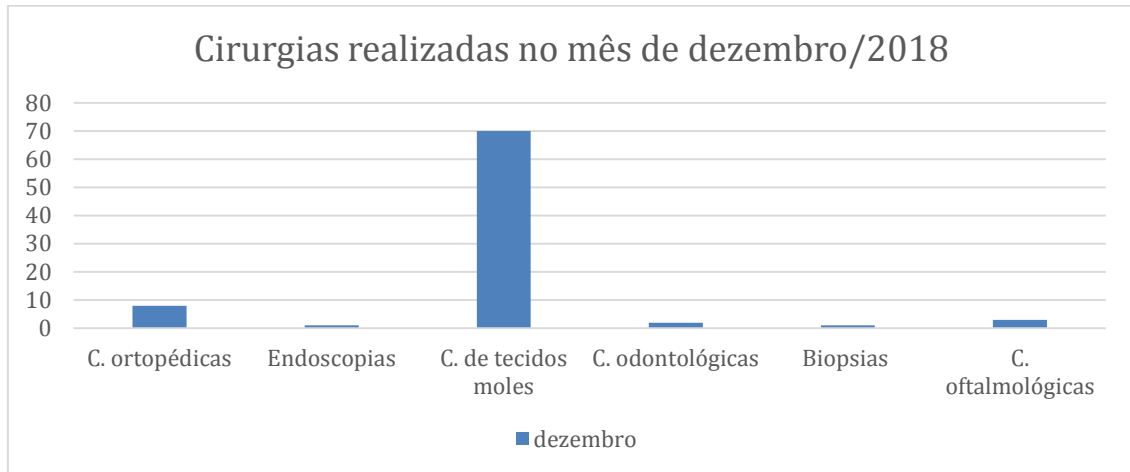


Gráfico 4 – Classificação e casuística das cirurgias realizadas no mês de dezembro/2018

Na evolução das cirurgias desenvolvidas na área, as cirurgias de tecidos moles predominaram nos quatro meses (gráfico 5). Todas as outras cirurgias seguiram o padrão dos meses anteriores, a exceção das cirurgias oftálmicas, que aumentaram no mês de novembro. De um modo geral, houve um aumento de cirurgias nos meses de novembro e dezembro.

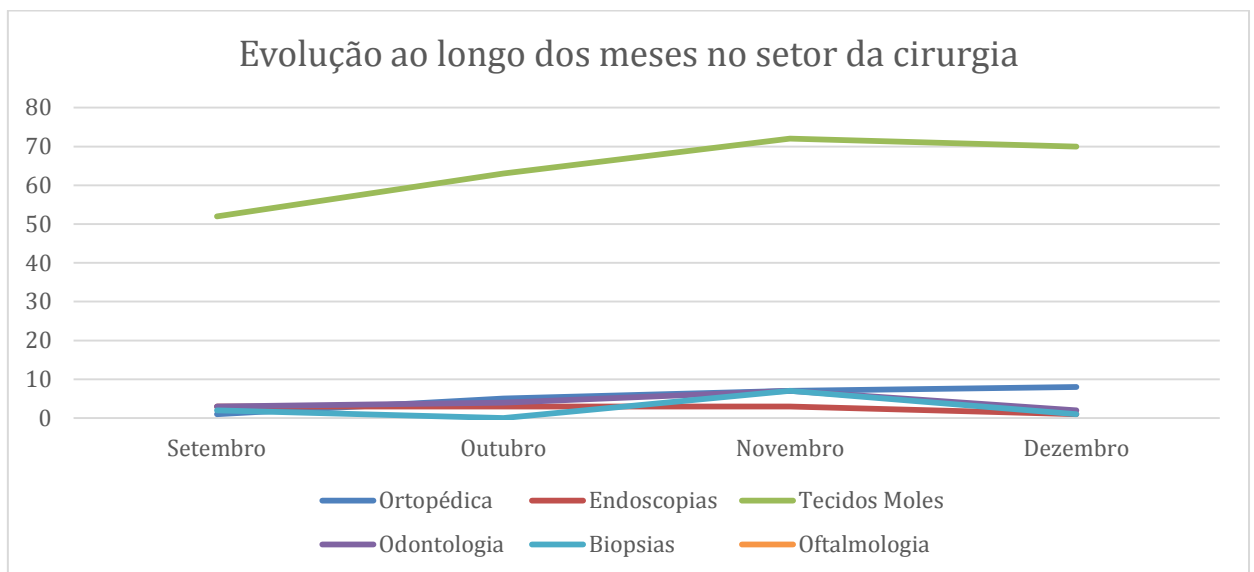


Gráfico 5 – Classificação e casuística das cirurgias realizadas ao longo dos quatro meses

No total durante o período de estágio foram realizadas 317 cirurgias, sendo 257 cirurgias de tecidos moles, 21 cirurgias ortopédicas, 16 cirurgias odontológicas, 10 biópsias, 10 endoscopias e 3 cirurgias oftalmológicas.

INTRODUÇÃO

As infecções de trato urinário (ITU) são consideradas uma das doenças que tem maior número de prescrições terapêuticas, entre elas os antibióticos. A ITU é definida pela colonização microbiana do epitélio estratificado do trato urinário, incluindo-se a mucosa uretral, a vesícula urinária, os ureteres, a pélvis renal, os túbulos contorcidos e os ductos coletores renais, que são regiões estéreis, com exceção da uretra distal. Acredita-se que essa colonização se dá por via ascendente, associada a fatores predisponentes, como os fatores de virulência e uma alteração imunológica do hospedeiro, podendo envolver um único agente patogénico (mais comum) ou vários (Thompson *et al.*, 2011; Carvalho *et al.*, 2014, Patterson *et al.*, 2016; Lamoureux *et al.*, 2019).

Em 2019, a International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) publicou as *Guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats*, com novas diretrizes de classificação e tratamento das cistites bacterianas em cães e gatos, assim como recomendações para as cirurgias não invasivas de trato urinário. A classificação para ITU está dividida em: cistite bacteriana esporádica, cistite bacteriana recorrente, infecções do trato urinário superior (pielonefrite), prostatite bacteriana e bacteriúria subclínica, e ainda infecções relacionadas com os cateteres urinários. Com uma nova classificação e critérios de tratamento, as diretrizes visam a cura clínica dos doentes com o menor efeito colateral, entre eles, o da resistência aos antibióticos (Weese *et al.*, 2019).

Para um melhor tratamento, aperfeiçoou-se o diagnóstico e, com ênfase em medicina preventiva, os doentes são mais rastreados. Isso pode significar a possibilidade de *overdose* e superprescrição de antibióticos, o que tem sido considerada uma problemática na medicina humana e veterinária. A restrição e utilização racional dos antibióticos é uma urgência mundial, o que motivou o desenvolvimento deste trabalho.

1 INFEÇÕES DE TRATO URINÁRIO

As ITU em cães têm elevada prevalência: estima-se que, em algum momento da vida, a grande maioria irá desenvolver uma cistite bacteriana, tanto de origem primária como secundária (Thompson *et al.*, 2011; Carvalho *et al.*, 2014). Em gatos, a sua ocorrência é menor (Thompson *et al.*, 2011; Carvalho *et al.*, 2014).

A maior predisposição ocorre em fêmeas, devido às diferenças anatômicas na anatomia uretral e à proximidade entre uretra e ânus. Em machos, além do fator anatômico, existe a secreção de zinco no fluido prostático, que tem efeito bacteriostático (Lamoureux *et al.*, 2019). Observa-se, também, aumento de predisposição às ITU em cães com doenças crônicas, como diabetes *mellitus*, hiperadrenocorticism, hérnia de disco vertebral toracolombar e obesidade, e em gatos com doença renal crônica (DCR) (Lamoureux *et al.*, 2019).

As bactérias mais encontradas nas ITU podem ser gram-positivas, como os cocos *Staphylococcus* spp. e *Streptococcus* spp., cuja incidência ocupa o segundo lugar, ou *Enterococcus* spp., ou gram-negativas, observadas em 75% dos casos, com destaque para *Escherichia coli*, a qual ocupa o primeiro lugar nas ocorrências animais e humanas, como também *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Mycoplasma* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. e *Enterobacter* spp. (Carvalho *et al.*, 2014; Patterson *et al.*, 2016; Zhanga *et al.*, 2018; Lamoureux *et al.*, 2019).

A bactéria *E. coli* apresenta o risco de transmissão entre humanos e animais, sendo a que apresenta maior incidência de resistência a antibióticos (Thompson *et al.*, 2011; Carvalho *et al.*, 2014; Zhanga *et al.*, 2018; Lamoureux *et al.*, 2019), por isso, a importância de um tratamento bem realizado, evitando riscos para o paciente (a não resolução das infecções, resistência aos antibióticos, económicos, regulatório (prescrição de antibióticos) e de saúde pública (Weese *et al.*, 2019).

1.1 CISTITE BACTERIANA ESPORÁDICA

É comum em cães e pouco frequente em gatos, sendo caracterizada por sinais clínicos que incluem polaquiúria, disúria, estrangúria e hematúria, que podem aparecer separadamente ou em associação, devido à infecção bacteriana da bexiga (Foster *et al.*, 2018; Weese *et al.*, 2019). Incluem-se nesta categoria animais machos e fêmeas não prenhas, com ou sem doenças concomitantes ou alterações anatômicas e que tenham menos que três episódios por ano (Foster *et al.*, 2018; Weese *et al.*, 2019). A prostatite em machos não esterilizados deve ser considerada, uma vez que a cistite esporádica nesse grupo parece ser rara (Weese *et al.*, 2019).

As doenças concomitantes (Tabela 1) são importantes, particularmente em animais jovens e idosos, mesmo nas infecções esporádicas é importante considerar a causa da infecção, mesmo não sendo usual exames de diagnósticos extensos nestes doentes (Weese *et al.*, 2019).

Tabela 1 – Doenças concomitantes e anomalias anatômicas a serem consideradas em cistites bacterianas

Endocrinopatias
Doença renal
Obesidade
Anomalias congênitas urogenitais (ureter ectópico)
Doença prostática
Tumores de bexiga
Urolitíases
Fístula renal
Incontinência ou retenção urinária
Terapia imunossupressora
Cistites polipoides
Conformação anormal de vulva

Adaptado de: Weese *et al.* (2019).

A presença de doença e/ ou alterações anatômicas concomitante nem sempre resulta em uma infecção complicada (Buffington *et al.*, 1997; Foster *et al.*, 2018; Lamoureux *et al.*, 2019) mas deve ser sempre investigada a sua associação. (Weese *et al.*, 2019). Deve-se ressaltar a importância de investigar a fundo as cistites dos felinos jovens, pois a maioria reflete a cistite idiopática felina (CIF), devendo sempre aguardar o isolamento bacteriano, assim evitando o uso desnecessário de antibióticos (Buffington *et al.*, 1997, Lekcharoensuk *et al.*, 2001; Sævik *et al.*, 2011; Westropp *et al.*, 2019).

1.1.1 Tratamento

Em cães, deve-se ponderar o início da terapia antibacteriana, enquanto se aguarda o resultado da cultura. Em humanos, há estudos que comprovam que, nas cistites não complicadas, o uso de analgésicos tem a mesma eficácia que os antibióticos (Gágyor *et al.*, 2015; Bleidorn *et al.*, 2016). De acordo com os sinais clínicos, deve-se considerar a possibilidade de uso de analgésicos, como os anti-inflamatórios não esteroides (AINES), e adicionar o antibiótico adequado após 3 a 4 dias, na persistência ou agravamento dos sinais clínicos. Os AINES permitem evitar o uso desnecessário de antibióticos principalmente em gatos, porém, nesta espécie deve-se usar com cautela (Byron, 2019; Weese *et al.*, 2019).

As escolhas empíricas de antibióticos, devem ter como apoio a epidemiologia local em relação às espécies isoladas e padrões de resistências, e deve ser usada em animais que não tenham recebido antibióticos recentemente (Weese *et al.*, 2019). Porém, são totalmente contraindicadas em gatos, pois a maioria dos casos de suspeita de cistite bacteriana esporádica, é na realidade CIF (Westropp *et al.*, 2004; Weese *et al.*, 2019).

Em cães, a amoxicilina é a primeira escolha na maioria das regiões geográficas, sendo sempre dada a preferência para a amoxicilina sem ácido clavulânico, a menos que não se tenha disponível essa formulação. Existem evidências que, mesmo na presença de bactérias produtoras de beta-lactamases, devido ao facto de atingir altas concentrações na urina, a amoxicilina pode ser eficaz, mesmo sem ácido clavulânico. Outra opção seria o trimetoprim-sulfonamida (trimetoprim-sulfadiazina, trimetoprim-sulfametoxazol), devendo ser considerados os efeitos adversos, que em geral têm pouca probabilidade de se desenvolverem, quando usados em períodos curtos (Weese *et al.*, 2019). Em relação à duração da terapia, o ideal seria de 3 a 5 dias, porém há poucas pesquisas em relação a este aspeto (Weese *et al.*, 2019), embora alguns estudos tenham demonstrado evidências de que o trimetoprim-sulfonamida por 3 dias (Clare *et al.*, 2014) e a enrofloxacina em doses altas e por um período curto, obtiveram a mesma resposta que os β -lactâmicos administrados por um período maior (Jessen *et al.*, 2015). O uso de nitrofurantoína, fluoroquinolonas e cefalosporinas de terceira geração devem ser reservados para cistites esporádicas em que a amoxicilina (com ou sem ácido clavulânico) e trimetoprim-sulfonamida, com base nos resultados do teste de sensibilidade, não são apropriados, ou ainda quando houver alguma limitação individual do doente em relação aos antibióticos de primeira escolha (Weese *et al.*, 2019). Mesmo sendo antibióticos eficazes, devem ser evitados perante o paradigma da resistência antibiótica e da saúde pública. Em casos raros, deve-se avaliar o uso de medicações com uma toma por dia ou

ainda uma injeção única, em especial guardados para casos em que não existe adesão do tutor. A Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, desaconselhou o uso de fluoroquinolonas em humanos em infecções não complicadas, devido aos efeitos adversos, como lesões em articulações, tendões e nervos. Wesse *et al.* (2019) desaconselham o uso de fluoroquinolonas em cistite esporádica quando há existência de outras alternativas.

No tratamento de cães inteiros e sem evidência de prostatite e com doenças concomitantes que não envolvam o trato urinário e com infecções não recorrentes, deve-se seguir o mesmo tratamento já mencionado (Wesse *et al.*, 2019).

Quando o tratamento escolhido é o empírico, deve-se estar consciente dos padrões de resistência, evitando a escolha tendenciosa, com o uso do perfil de cistites refratárias ou recorrentes, e ainda se poderá recorrer à ajuda de um microbiologista local para auxiliar na escolha do antibiótico, sempre com a monitorização da evolução clínica, consciente de poder não haver resposta à terapêutica e necessidade de uma possível mudança de tratamento (Wesse *et al.*, 2019).

Como últimas diretrizes, não existe a recomendação de administrar antibióticos, anti-inflamatórios e biocidas na bexiga, através de algalias uretrais, devido à falta de evidência de eficácia, e ainda, por existir o risco potencial de infecção iatrogénica por trauma durante o cateterismo, ou devido à irritação da bexiga quando do contato com os fármacos administrados por esta via. No mesmo sentido, não existem evidências que sustentem o uso de terapias adjuvantes, como por exemplo o extrato de *cranberry* e D-manose (Weese *et al.*, 2019).

1.1.2 Acompanhamento dos doentes

A falta de resposta clínica após 48 horas do início do antibiótico apropriado, pode ser um indício da presença de fatores complicadores, e exige investigação adicional para determinar o insucesso do tratamento. Se após a cultura, houver presença de resistência ao antibiótico escolhido, ele poderá ser substituído por um que apresente sensibilidade, porém se o doente tiver evoluído bem, poderá ser mantido o antibiótico empírico (Weese *et al.*, 2019). A troca de antibiótico empírico, baseado somente na resposta inicial – sem cultura e antibiograma – é precária e contraindicada, e ainda, se houver falha na administração do antibiótico, a troca do antibiótico não trará melhores resultados, devendo-se reavaliar o doente e as condições possíveis de tratamento. Nas cistites esporádicas, Weese *et al.* (2019) não recomendam a realização de urianálise e culturas para controlo.

1.2 CISTITE BACTERIANA RECORRENTE

É caracterizada por três ou mais episódios de cistites bacterianas nos últimos 12 meses, ou ainda, dois ou mais episódios nos últimos 6 meses, e podem resultar de uma infecção persistente ou de uma reinfeção, sendo importante a sua diferenciação como plano de diagnóstico (Hutchins *et al.*, 2013; Weese *et al.*, 2019).

Outro fator importante é garantir que o antibiótico atinge a concentração adequada na bexiga para eliminar a infecção. Deve-se ter conhecimento da dose, regime de dosagem e conformidade do cliente, garantindo a terapia apropriada para cada caso. Se existir uma adesão adequada à terapêutica, mas sem resultados, devem ser realizados esforços para identificação dos fatores predisponentes (Weese *et al.*, 2019).

As cistites recorrentes, anteriormente classificadas como complicadas, normalmente envolvem animais com alterações ou doenças concomitantes. Aqueles que não recebem tratamento para as alterações têm maior probabilidade de não obter um resultado satisfatório, e recidivar a cistite bacteriana novamente. Existe ainda a possibilidade do envolvimento de organismos multirresistentes, principalmente em cães com micção alterada (Seguin *et al.*, 2003; Mendóza-López *et al.*, 2017). Se existir adesão adequada à terapêutica, mas sem resultados, devem ser realizados esforços para identificação dos fatores predisponentes. Vale a pena ressaltar a importância, embora por vezes difícil, em diferenciar uma bacteriúria subclínica de uma cistite recorrente, que será sempre acompanhada de sinais clínicos de ITU (Weese *et al.*, 2019).

1.2.1 Tratamento

As diretrizes antigas apoiavam o uso prolongado de antibióticos nas cistites recorrentes (Weese *et al.*, 2011). No entanto, estas englobam uma gama variada de condições, como infecções repetidas e relativamente não complicadas, concomitantes a outras patologias da bexiga que complicam o tratamento. Nos humanos, existem evidências que apoiam a terapia de curta duração, no entanto, em cães e gatos, não existe nenhuma evidência a apoiar ou refutar as terapias de curta duração (Weese *et al.*, 2019).

O objetivo do tratamento é a cura, com o mínimo de efeitos adversos, incluindo a resistência aos antibióticos. Mesmo sendo desejável a cura microbiológica, nem sempre é alcançável ou necessária para uma resolução dos sinais clínicos de curto ou longo prazo (Weese *et al.*, 2019).

Deve-se considerar o uso de AINES como tratamento analgésico, enquanto se aguarda os resultados da urocultura. Porém, a terapia empírica pode ser uma alternativa e deve ser abordada nas mesmas situações descritas para "Cistite bacteriana esporádica". Se for instaurada uma terapia empírica, os antibióticos (Tabela 2) devem ser reavaliados com o resultado da cultura. Se as linhagens isoladas forem resistentes ao antibiótico escolhido, deve ser avaliada a resposta terapêutica do doente. Se houver cura clínica, é aceitável manter a mesma terapêutica. A alteração da medicação antibiótica, só é recomendada se houver falha clínica. Em relação à terapia de longo prazo, não é uma garantia para os casos de cistite recorrente (Weese *et al.*, 2019), mesmo associadas a doenças ou alterações concomitantes, por exemplo a diabetes *mellitus* (Forrester *et al.*, 1999), principalmente se ela for apontada como causa da reinfeção (Weese *et al.*, 2019).

Se for observada reinfeção, as terapias mais curtas de 3 a 5 dias devem ser consideradas. Para infecções persistentes ou que apresentem um potencial de recidiva, estão indicados cursos mais longos de 7 a 14 dias. Na suspeita de infecção profunda da parede vesical é contraindicado o uso de amoxicilina com ou sem ácido clavulânico (Weese *et al.*, 2019).

Igualmente, como descrito nas infecções esporádicas, não é recomendado o uso de antibióticos e biocidas intravesicais. É de extrema importância a identificação e tratamento de doenças concomitantes, como endocrinopatias e controle de distúrbios da micção (Seguin *et al.*, 2003; Mendóza-López *et al.*, 2017; Weese *et al.*, 2019).

Tabela 2 – Antibióticos e doses recomendados na manutenção de ITU de cães e gatos

Antibiótico	Dose	Observações
Amicacina	Cães: 15–30 mg/kg- IV/IM/SC, s.i.d Gatos: 10-14 mg/kg -IV/IM/SC, s.i.d	Em caso de resistência. Nefrotóxica.
Amoxicilina	11-15 mg/kg- PO, cada b.i.d./ t.i.d.	Boa opção como primeira eleição. Resistência em <i>Klebsiella</i> spp. Não recomendado para pielonefrite ou prostatite.
Amoxicilina / ácido clavulânico	12,5-25 mg/kg- PO, b.i.d.	Opção empírica ou em resistência em relação à anterior.
Ampicilina	---	Não recomendada.
Cefazolina	22 mg/kg- IV, 30 min antes do procedimento	Usado como dose única profilática no peri-procedimento.
Cefovecina	8 mg/kg- SC, DU, repete 7-14 dias depois	Não recomendado em rotina. Resistência em <i>Enterococcus</i> spp.
Cefpodoxime proxetil	Cães: 5–10 mg/kg - PO, s.i.d. Gatos: dose não estabelecida.	Mais ativo que cefalexina e cefadroxil contra enterobactérias. Resistência em <i>Enterococcus</i> spp.
Ceftiofur	Cães: 12 mg/kg -SC, b.i.d./s.i.d. Gatos: dose não estabelecida	Aprovado para tratamento de cistite em algumas regiões. Resistência em <i>Enterococcus</i> spp.
Cefuroxime	20-50 mg/kg IV, lento, peri-operatório	Cefalosporina de segunda geração. Resistência em <i>Enterococcus</i> spp.
Cefalexina, cefadroxil	12-25 mg/kg PO, b.i.d.	Baixo espectro, não abrange enterobactérias. Resistência em <i>Enterococcus</i> spp.
Cloranfenicol	Cães: 40-50 mg/kg, PO, t.i.d. Gatos: 12,5-20 mg/kg, PO, b.i.d.	Indicado em multiresistência, não indicado como eleição para pielonefrite e prostatite. Risco de mielossupressão em gatos.
Ciprofloxacina	25-30 mg/kg PO, s.i.d.	Baixo custo, fácil acesso, dose empírica. Não indicado para prostatites.
Doxiciclina	5 mg/kg, PO, b.i.d.	Indicado em infecção resistente com eliminação de agente patogénico ativo na urina. Risco de úlcera esofágica em gatos.
Enrofloxacin	Cães: 5-20 mg/kg- s.i.d. Gatos: 5 mg/kg- s.i.d.	Indicado em resistência em pielonefrite e prostatite de cães. Risco de retinopatia em gatos. Contraindicado para <i>Enterococcus</i> spp.
Fosfomicina	40 mg/kg, b.i.d. (com alimento)	Em multiresistências. Oferecer com comida. Contraindicado para gatos.
Imipenem-cilastina	5 mg/kg IM/IV, t.i.d/ q.i.d.	Em multiresistências, especialmente com enterobactérias produtoras de ESBL e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Resistência em <i>Enterococcus faecium</i> .
Levofloxacina	25 mg/kg- PO, s.i.d.	Somente em cães. Custo baixo.
Marbofloxacina	2,7-5,5 mg/kg- PO, s.i.d.	Primeira escolha em pielonefrite e prostatite. Não recomendado para <i>Enterococcus</i> spp.
Meropenem	Cães: 8,5 mg/kg, SC/b.i.d., IV/t.i.d. Gatos: 10 mg/kg, SC/IM/IV, b.i.d.	Em multiresistências, especialmente com enterobactérias produtoras de ESBL e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
Nitrofurantoina	4,5-5 mg/kg- PO, t.i.d.	Indicado em cistite esporádica com resistência. Contraindicado em pielonefrite.
Orbifloxacina	Comprimidos: 2,5-7,5 mg/kg, PO, s.i.d. Suspensão: 10 mg/kg, SC/IM/IV, s.i.d.	Primeira escolha em pielonefrite e prostatite Não recomendado para <i>Enterococcus</i> spp.
Pradofloxacina	Cães: 3-5 mg/kg, PO, s.i.d. Gatos: comprimidos (3-5 mg/kg, s.i.d.), suspensão (5-7,5 mg/kg, s.i.d.)	Eficaz em cistites. Teoricamente boa escolha de eleição para pielonefrite de gatos. Não recomendado para <i>Enterococcus</i> spp.
Trimetoprim-sulfadiazina / trimetoprim-sulfametoxazole/ ormetoprim-sulfadimetozina	15-30 mg/kg PO, b.i.d.	Boa opção como tratamento empírico. Efeitos secundários em tratamento >7 dias: queratoconjuntivite seca, hepatopatia, hipersensibilidade, erupções cutâneas. Considerar em prostatites. Evitar contra <i>Enterococcus</i> spp.

Fonte: Weese *et al.*, 2019.

b.i.d.: *bis in die* (duas vezes ao dia), DU: dose única, ESBL: b-lactamases de espectro estendido, IM: via intramuscular, IV: via intravenosa, PO: por via oral, q.i.d.: *quarter in die* (quatro vezes ao dia), s.i.d.: *semel in die* (uma vez ao dia), SC: via subcutânea, t.i.d.: *ter in die* (três vezes ao dia).

1.2.2 Acompanhamento dos doentes

A maior parte baseia-se na cura clínica, uma vez que faltam dados desejados ou esperados em relação à resposta microbiológica, citológica ou hematológica. As culturas são contraindicadas durante o tratamento de curta duração (3 a 5 dias) e nos tratamentos de longa duração, pois o benefício de nova cultura ainda não está totalmente claro. Nos períodos mais longos de tratamento, a cultura pode ser realizada após 5 a 7 dias do início do tratamento. As culturas positivas indicam a necessidade de avaliação e testes diagnósticos adicionais, para estabelecer o motivo pelo qual a bactéria não foi eliminada, principalmente quando há cura clínica documentada. Já a cultura negativa pode auxiliar na decisão de quando parar o antibiótico nas terapias a longo prazo, mas não como uma garantia de cura microbiológica (Weese *et al.*, 2019).

Uma nova cultura de urina em animais, em que a cura clínica foi obtida, pode ser realizada após 5 a 7 dias da interrupção do antibiótico, sendo a colheita realizada idealmente por cistocentese. Esta ajuda a diferenciar uma recidiva, reinfeção ou infecção persistente e serve como base para testes diagnósticos futuros, mas não como uma indicação de tratamento. Esse dado deve refletir uma bacteriúria subclínica, e devem ser exploradas razões para a persistência microbiana ou reinfeção rápida (Weese *et al.*, 2019).

1.2.3 Prevenção

O uso de regimes profiláticos em mulheres com cistite recorrente diminui os sintomas, porém quando descontinuados a taxa de incidência pode chegar aos 95% (Albert *et al.*, 2008). Em outro estudo em mulheres saudáveis, o uso de antibióticos profiláticos, aumentou a taxa de resistência aos antibióticos (Fisher *et al.*, 2018).

Uma dose única noturna de nitrofurantoína tem sido usada em cães para prevenir a cistite recorrente, mas não existem dados que comprovem ou refutem a sua eficácia. Além da preocupação com os efeitos adversos desses fármacos, existe a preocupação com a seleção de bactérias resistentes através do uso desse protocolo. O equilíbrio da eficácia potencial, resistência e efeitos adversos é um desafio, e faltam estudos em cães e gatos. Deste modo, a terapia profilática antibiótica não está indicada (Weese *et al.*, 2019). No tratamento de curta duração deve-se levar em consideração a cura clínica e não microbiológica (Weese *et al.*, 2019).

Alguns estudos realizados em humanos apontam que a utilização de probióticos que aumentam o número de bactérias produtoras de ácido láctico (*Lactobacillus*), que alteram o pH

da mucosa vaginal, e conseqüentemente previnem a colonização por *E. coli*, *Proteus mirabilis* e *Staphylococcus aureus*, prevenindo as ITU recorrentes (Stapleton *et al.*, 2011; Sadeghi-bojd, 2019). Hutchins *et al.* (2013) não verificaram alteração da microbiota vaginal de cadelas que receberam probiótico, a limitação desse estudo foi o curto prazo de administração de probióticos e o número reduzido de animais.

O uso de extrato de *cranberry* está associado à profilaxia de cistites recorrentes e tem sido alvo de vários resultados contraditórios em humanos e na medicina veterinária (Weese *et al.*, 2019). Num estudo de Chou (2016), o autor utilizou 6 cães para demonstrar da eficácia do *cranberry*, evidenciando a diminuição na adesão *E. coli* nas células renais dos cães, no entanto, não foi utilizado um grupo de controle. Olby (2017) realizou outro estudo prospectivo randomizado, envolvendo 94 cães com hérnia discal toracolombar, mas obteve resultados diferentes, tendo concluído que não houve diferença na presença de bacteriúria nos animais que receberam o extrato de *cranberry* em comparação ao grupo de controle. Assim, na atualidade, não existem evidências suficientes para a recomendação do uso de produtos com extrato de *cranberry* ou outras terapias alternativas. Da mesma forma, não é recomendado o uso de metenamina, pois faltam evidências que demonstrem a sua eficácia e segurança em cães e gatos (Weese *et al.*, 2019).

A cistite recorrente pode estar associada a uma causa subjacente (Tabela 1), sendo importante a identificação e a gestão de fatores de risco para o sucesso terapêutico a longo prazo (Forrester *et al.*, 1999; Bubenik & Hosgood, 2008; McGuire *et al.*, 2014). Um plano de diagnóstico para as causas subjacentes deverá ser estabelecido. Entretanto, muitas vezes, não é possível o reconhecimento de causas subjacentes, ou mesmo que identificadas, não é possível o seu controle e resulta, mesmo com a administração de antibióticos a longo prazo, na cura do paciente. Este aspeto, pode originar resistência antibiótica e custos de tratamento sem reposta, adicionalmente podem surgir efeitos secundários da medicação (Forrester *et al.*, 1999; Bubenik & Hosgood, 2008; McGuire *et al.*, 2014; Weese *et al.*, 2019).

1.3 INFEÇÕES DO TRATO URINÁRIO SUPERIOR (PIELONEFRITE)

É uma infecção do parênquima renal que pode ter origem ascendente, acompanhada ou não por infecções do trato urinário inferior ou bacteriemia. As Enterobacteriaceae são geralmente as causadoras da maior parte das infecções (Wong *et al.*, 2015), no entanto, deve-se ter também em consideração a nefrite bacteriana causada pela leptospirose nas regiões endêmicas (Sykes *et al.*, 2011). Nos humanos, a pielonefrite é classificada como complicada e não complicada. Na presença de doenças concomitantes sistêmicas, como diabetes, neoplasias e alterações anatômicas ou obstrutivas (por exemplo ureter ectópico ou obstrução por cristais), as pielonefrites são consideradas como complicadas (Weese *et al.*, 2019).

Na atualidade, a pielonefrite bacteriana em cães e gatos não se encontra bem documentada, dada a dificuldade do diagnóstico definitivo. As pielonefrites podem resultar de uma lesão renal grave e aguda, logo um diagnóstico precoce determina a eficácia do tratamento. Comparativamente às infecções bacterianas de trato urinário inferior, as implicações na falha inicial do tratamento são maiores no caso da pielonefrite. Nas pielonefrites, deve-se ter mais em consideração a concentração de antibiótico no soro e tecidos moles e não a concentração de antibiótico na urina (Weese *et al.*, 2019).

1.3.1 Tratamento

Deve ser iniciado imediatamente, enquanto se aguarda os resultados de cultura e suscetibilidade, com antibióticos que apresentem eficácia para Enterobacteriaceae de acordo com dados epidemiológicos da região local. As fluoroquinolonas ou a cefpodoxima veterinárias são as primeiras escolhas, principalmente se coincidirem com dados epidemiológicos de sensibilidade. Já a cefotaxima e ceftazidima são opções para administração intravenosa (Weese *et al.*, 2019).

Perante uma suspeita de infecção ascendente, os resultados de cultura de urina recentes podem ser tomados como base da terapêutica inicial, porém, adotando novos pontos de corte sistêmico para a sensibilidade bacteriana. Se existir suspeita de disseminação hematogênica, a terapia inicial deve ter em conta as hemoculturas ou culturas do local infetado que levou à bacteriemia, se estas estiverem disponíveis (Weese *et al.*, 2019).

A via de administração antibiótica poderá ser oral para os pacientes que estiverem estáveis e com apetite normal, sendo a intravenosa aconselhada para os animais que apresentem desidratação, hiporexia, anorexia e letargia (Weese *et al.*, 2019).

Na presença de uma terapia combinada que revele suscetibilidade a dois fármacos e a presença de boa evolução clínica, um dos fármacos poderá ser descontinuado. Porém, se um

dos fármacos apresentar resistência, este deve ser descontinuado, e se o paciente não obtiver uma evolução clínica favorável, pode-se associar outro antibiótico que apresente suscetibilidade à espécie isolada. Se existir resistência para os dois fármacos e sem resposta clínica, a terapêutica terá de ser alterada de acordo com o teste de sensibilidade *in vitro*. Porém, mesmo que exista resistência para os fármacos, se o paciente apresentar uma boa evolução clínica, a terapia inicial pode ser considerada, desde que não haja outros fatores que conduzam a melhoria clínica do paciente como a fluidoterapia: nesse caso, a terapia deverá ser alterada de acordo com o teste de sensibilidade. Na presença de um organismo resistente a múltiplos fármacos, um microbiologista ou médico veterinário especialista em doenças infecciosas ou nefrologista deverá ser consultado (Weese *et al.*, 2019).

Os diagnósticos diferenciais devem ser tidos em consideração no caso de não haver melhoria dos sinais sistêmicos, hematologia ou bioquímica sérica dentro das primeiras 72 horas de terapia antibiótica e se os resultados da cultura e sensibilidade indicarem suscetibilidade ao antibiótico e existir confiança no cliente. Dentro dos diagnósticos diferenciais encontramos a bacteriúria subclínica (com a descontinuação de antibióticos, ou a presença de fatores subjacentes não controlados como as neoplasias) (Weese *et al.*, 2019).

As recomendações anteriores sugeriam um tratamento de quatro a seis semanas (Weese *et al.*, 2011). Num estudo prospectivo realizado por Ren *et al.* (2017), a cura clínica e microbiológica não foi inferior quando comparada 750 mg/dia de levofloxacina IV durante 5 dias e 500mg/kg dia IV, seguido de levofloxacina oral de 7 a 14 dias em humanos. Não existem razões para aplicar numa duração maior em cães e gatos na ausência de dados específicos. Weese *et al.* (2019), recomendam o tratamento durante 10 a 14 dias.

1.3.2 Acompanhamento dos doentes

Após duas semanas da interrupção do tratamento, é recomendado um exame físico e monitorização através da medição da concentração sérica de creatinina, urinálise e cultura bacteriana aeróbia de urina. No caso de ocorrer remissão dos sinais clínicos e normalização sérica da creatinina, mas com a presença de isolamento de bactérias na cultura urinária, deve-se considerar a bacteriúria subclínica, não havendo necessidade de tratamento, seguindo o manejo descrito para esse caso. Se um novo isolamento for positivo para as mesmas espécies identificadas inicialmente, deve-se ter em conta o potencial de persistência, desde resistência antibiótica, urolitíases, defeitos anatómicos ou imunodeficiência (Weese *et al.*, 2019).

1.4 PROSTATITE BACTERIANA

Os cães geriátricos são os mais propensos a desenvolver doenças prostáticas. Dentro destas, encontramos a prostatite bacteriana, quistos prostáticos, neoplasias prostáticas e hiperplasias benignas (Barsanti & Finco, 1986). A hiperplasia benigna prostática é a principal causa da doença prostática (Weese *et al.*, 2019). O diagnóstico diferencial faz-se recorrendo a uma boa anamnese, exame clínico e exames complementares. A história clínica pode estar acompanhada de disúria, hematúria, febre, inapetência e, em alguns casos, um quadro de êmese. No exame físico, a palpação prostática é uma excelente ferramenta de diagnóstico, podendo ser observado aumento e assimetria prostáticas (Barsanti & Finco, 1986).

Das doenças prostáticas, a forma bacteriana é incomum em cães e gatos, e afeta com mais frequência cães inteiros em comparação com os castrados, podendo ocorrer em qualquer idade, sendo também a apresentação crónica mais comum que a aguda. A hiperplasia prostática, quistos prostáticos, metaplasia e neoplasia prostática estão descritos como fatores predisponentes para a infeção prostática, podendo estar envolvidas espécies de bactérias gram-negativas (*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Pasteurellas*) e gram-positivas (*Streptococcus*, *Staphylococcus*) (Nizański *et al.*, 2014), para além da *Brucella canis*, que é um agente patogénico zoonótico (Brennan *et al.*, 2008). A análise citológica e a cultura são importantes em cães com suspeita de prostatite bacteriana. A prostatite bacteriana é diagnosticada quando a contagem de bactérias gram-positivas for superior a 100.000 UFC/ml e/ ou em qualquer isolamento de bactérias gram-negativas (Barsanti & Finco, 1986).

Um desafio relacionado com o tratamento da prostatite bacteriana, refere-se à penetração de antibióticos no tecido prostático, principalmente na doença crónica, uma vez que a barreira hemato-prostática só é quebrada na forma aguda, permitindo que os antibióticos penetrem na mesma independentemente do pH e solubilidade do fármaco (Nizański *et al.*, 2014). No entanto, este tipo de classificação é difícil em muitos casos, devendo-se admitir nestas situações que se trata da forma crónica, quando da escolha do tratamento (Weese *et al.*, 2019).

Um ensaio clínico realizado por Dorfman *et al.* (1995) comprovou a penetração de enrofloxacin na próstata, na dose de 5 mg/kg a cada 12 horas, em cães com prostatite por *E. coli* induzida. Na presença de Enterobacteriaceae, os macrolidos e a clindamicina não são efetivos, tornando as fluoroquinolonas uma boa opção para uma terapia empírica (Weese *et al.*, 2019).

Os antibióticos lipossolúveis que são fracamente alcalinos, apresentam mais predisposição para atravessar a barreira (Nizański *et al.*, 2014). Para além das fluoroquinolonas, também estão indicados o trimetropim, clindamicina, eritromicina e o cloranfenicol (Nizański *et al.*, 2014). Outra questão, para a qual ainda existe falta de evidências, é a redução do tempo de tratamento. A recomendação do tratamento com antibiótico, depende de cada caso, estando na maioria das vezes indicadas quatro a seis semanas, podendo se estender para doze semanas, mas não existem ainda, trabalhos comparativos com períodos menores. Os tratamentos mais longos podem resultar no surgimento de efeitos secundários, tais como resistência bacteriana, disfunção renal e hepática, anemia (fluoroquinolonas e cloranfenicol) e artropatia (fluoroquinolonas) (Nizański *et al.*, 2014).

1.4.1 Tratamento

Os abscessos prostáticos devem ser drenados e associados ao tratamento médico. Num estudo de Boland *et al.* (2003), os autores descreveram com sucesso a drenagem de abscessos prostáticos em alguns casos, por via percutânea com auxílio ultrassonográfico, tendo sido utilizado mais do que um procedimento, mas sem qualquer prejuízo para o animal. O procedimento foi realizado com os machos sedados ou anestesiados, tornando-se uma alternativa menos invasiva que o tratamento cirúrgico. As amostras obtidas devem ser encaminhadas para cultura e antibiograma para escolha do tratamento específico (Boland *et al.*, 2003). No caso de existir um resultado prévio de cultura e antibiograma, pode ser instaurada a terapia específica prévia. O tratamento empírico deve visar as Enterobacteriaceae e ter em consideração as tendências locais de suscetibilidade antibiótica. As novas diretrizes, recomendam as fluoroquinolonas no tratamento empírico ou enquanto se aguarda a cultura e a suscetibilidade, principalmente na suspeita de brucelose (Weese *et al.*, 2019).

O trimetoprim-sulfonamida possui um espectro de atividade alargado para uma ampla gama de potenciais agentes patogénicos. Mesmo sem atingir níveis adequados no tecido prostático, a sulfadiazina tem eficácia comparável à enrofloxacina e possui efeitos adversos limitados (Sefastsson *et al.*, 2018; Weese *et al.*, 2019). Apesar da clindamicina e os macrolídeos penetrarem a barreira prostática, estes só devem ser usados com cultura e antibiograma favorável, devido à ineficácia para bactérias gram-negativas. Deve-se evitar drogas de baixa penetração na próstata tais como penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídeos e tetraciclina, mesmo nas infeções agudas onde a barreira parece estar menos intacta (Weese *et al.*, 2019).

No caso de resistência aos fármacos tradicionais (fluoroquinolonas, trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicina e cloranfenicol), recomenda-se a consulta com um bacteriologista (Weese *et al.*, 2019). A ciprofloxacina não deve ser utilizada devido à imprevisível biodisponibilidade em cães (Papich, 2012) e também devido à penetração relativamente baixa na próstata em comparação com a enrofloxacina (Dorfman *et al.*, 1995; Albarellos *et al.*, 2006). A fosfomicina, que é usada em prostatites causadas por organismos gram-negativos multirresistentes, pode ser uma opção para a veterinária, porém ainda não existem dados disponíveis (Weese *et al.*, 2019).

A prostatite aguda deve ser tratada durante quatro semanas, quando o tratamento antibiótico for acompanhado com castração. É muito provável que uma duração mais curta seria o suficiente, mas não existem na atualidade dados objetivos (Barsanti, 2012, Nizański *et al.*, 2014). Para as prostatites crônicas, o ideal são durações de tratamento de quatro a seis semanas, porém alguns casos podem exigir tratamentos mais longos, em particular nos abscessos prostáticos e nos casos de não castração do doente (Cowan *et al.*, 1991; Nizański *et al.*, 2014). A castração é fortemente indicada para animais não destinados à reprodução, mas o fato desta ser realizada, não interfere com a escolha do antibiótico, nem com o tempo de terapia (Weese *et al.*, 2019).

Pode ser considerada a utilização de outras abordagens médicas para controlar a doença prostática subjacente, tais como a finasterida, antagonista do receptor de androgênio ou os antagonistas da GnRH. Estas abordagens são, no entanto, menos eficazes quando estão presentes abscessos ou quistos intraprostáticos. Nos cães, recomenda-se a reavaliação ultrassonográfica do tamanho e arquitetura interna da próstata entre as 8 e 12 semanas após o tratamento (Nizański *et al.*, 2014).

Na ausência de resposta à terapêutica, a resistência antibiótica e outros fatores tais como a adesão ao tratamento, devem ser investigados e corrigidos e a castração deve ser indicada nesses casos. Se a suspeita de prostatite se mantiver, deve-se realizar citologia por aspiração ou biópsia do núcleo prostático com exame histopatológico, ou teste BRAF (isoforma B da proteína Raf), se estes ainda não tiverem sido realizados (Weese *et al.*, 2019). Se os exames complementares não forem possíveis, a mudança empírica de antibióticos pode ser considerada, sendo ideal um medicamento de outra classe, a cultura do ejaculado não deve ser aceite, pois nem sempre reflete a amostra da próstata (Ling *et al.*, 1990).

Os cães que apresentem hiperplasia prostática e ausência de sinais clínicos de prostatite, devem ser monitorizados para cistite bacteriana e classificados como cistite bacteriana esporádica ou prostatite bacteriana, e serem tratados como tal (Weese *et al.*, 2019).

1.4.2 Acompanhamento dos doentes

Deverá ser mantida a monitorização do tamanho da próstata, seja por exame ultrassonográfico ou com palpação retal. A cultura do fluído prostático ou da urina não é recomendada durante a realização da terapia, sendo a resposta clínica e a monitorização do tamanho prostático os melhores indicadores de sucesso no tratamento. Na maioria dos casos, a qualidade do sêmen melhora com a resolução da prostatite (Weese *et al.*, 2019).

1.5 BACTERIÚRIA SUBCLÍNICA

É definida como a presença de bactérias na urina, sem a apresentação clínica de doença infecciosa do trato urinário, sendo importante a correta colheita do material, ou seja, sempre por cistocentese (Foster *et al.*, 2018; Weese *et al.*, 2019). Alguns autores denominam esta, como infeções ocultas (McGuire *et al.*, 2002; Peterson *et al.*, 2012), no entanto essa terminologia deverá ser evitada (Weese *et al.*, 2019).

A terminologia bacteriúria é aplicada nos casos em que existe a presença de bactérias na urina, identificadas citologicamente, independentemente do seu isolamento na cultura (Way *et al.*, 2013), no entanto, o mais correto é estar baseado na cultura (Nicolle *et al.*, 2005). Os dados citológicos podem ser considerados como adjuvantes e úteis para a avaliação do potencial da doença, pois não há uma correlação direta e forte da presença de bactérias na citologia com seu isolamento na cultura (McGuire *et al.*, 2014), e nem o aumento da contagem de glóbulos vermelhos com a presença de infeção bacteriana do trato urinário. Outro aspeto importante é o facto de a proteinúria não ser preditiva da bacteriúria subclínica (Weese *et al.*, 2019).

A presença de glóbulos brancos na urina e a sua correlação com isolamentos bacterianos em uroculturas têm sido alvo de alguns estudos em cães e gatos (O'Neil *et al.*, 2013). Encontramos estudos em cães com hiperadrenocorticismo e diabetes *mellitus* (Forrester *et al.*, 1999; McGuire *et al.*, 2014), cães sujeitos a tratamento com ciclosporina associada ou não a corticoide (Peterson *et al.*, 2012). A associação desses fatores apresentou uma correlação baixa. Outro fator pouco correlacionado com o isolamento bacteriano é a presença de glóbulos vermelhos nos sedimento urinário (Forrester *et al.*, 1999; O'Neil *et al.*, 2013).

A bacteriúria subclínica não é uma entidade rara, mesmo em indivíduos sem fatores predisponentes conhecidos. Taxas de 2,1 a 12,0% estão descritas em cães sem sinais clínicos de ITU (Peterson *et al.*, 2012; O'Neil *et al.*, 2013; McGhie *et al.*, 2014; Wan *et al.*, 2014).

Existe um aumento expressivo para taxas de 15% a 74% quando a bacteriúria subclínica é estudada em cães com diabetes *mellitus*, cães obesos, cachorros com parvovirose, cães com hérnia discal aguda, cães cronicamente paralisados, com doença renal crônica e cães tratados com glucocorticoides ou ciclosporina (Koutinas *et al.*, 1998; McGuire *et al.*, 2002; Peterson *et al.*, 2012; Wynn *et al.*, 2016; Baigi *et al.*, 2017; Olby *et al.*, 2017; Foster *et al.*, 2018). Em gatos, a bacteriúria subclínica é limitada e apresenta taxas muito inferiores comparativamente às observadas em cães, sendo que em gatos saudáveis se aproximam de 1 a 13% (Sævik *et al.*, 2011; White *et al.*, 2016; Puchot *et al.*, 2017).

Não existem evidências que demonstrem a associação entre bacteriúria subclínica e o risco de desenvolvimento de cistite ou outras complicações infecciosas em cães ou gatos, no entanto, os estudos são limitados (Foster *et al.*, 2018; Weese *et al.*, 2019). Wan *et al.* (2014) acompanharam nove cadelas com bacteriúria subclínica persistente ou transitória durante três meses, sem evidenciar associação com desenvolvimento subsequente de cistite. Em outro estudo envolvendo cães paralisados, a bacteriúria, por vezes, não foi acompanhada de febre (Baigi *et al.*, 2017).

White *et al.* (2016) acompanharam gatos idosos e não azotêmicos com bacteriúria subclínica sem tratamento por um período de três anos e concluíram que a privação de antibióticos não afetou a sobrevivência dos animais (White *et al.*, 2016).

Em humanos, existe uma forte recomendação para não tratar bacteriúria assintomática, mesmo em populações com taxas altas de predominância como diabéticos, idosos e pacientes com paralisia. Tanto as diretrizes da Sociedade Americana de Infectologia para o Diagnóstico e Tratamento de Bacteriúria Assintomática em Adultos, quanto as da *European Association of Urology*, em infecções urológicas, não recomendam tratar bacteriúria assintomática em quase todos os grupos de pacientes (Nicolle *et al.*, 2009; Bonkat *et al.*, 2017). As exceções incluem os pacientes submetidos a ressecção transuretral da próstata e pacientes que serão submetidos a procedimentos urológicos que resultam no sangramento da mucosa (Nicolle *et al.*, 2005). Todos estes esforços visam minimizar a resistência antibiótica, além de para reduzir tratamentos desnecessários, o que se reflete em redução de custos e eliminação de efeitos secundários dos antibióticos, somados à falta de evidência da melhoria nos pacientes tratados (Nicolle *et al.*, 2014). Mesmo que haja eliminação da bacteriúria, normalmente é de curto prazo e é seguida de recolonização, o que não reflete nenhum impacto na morbidade ou mortalidade geral (Dalal *et al.*, 2009).

Em animais paralisados existe um grande desafio. Não se deve tomar como uma regra que a presença de bacteriúria e alteração de odores estão diretamente relacionadas com a cistite e ao tratamento com antibióticos. A decisão de efetuar qualquer tratamento deve ser guiada pelo surgimento dos sinais clínicos da cistite, reconhecidos pelos tutores do animal e associado a exames clínicos e laboratoriais que corroborem o tratamento da cistite (Weese *et al.*, 2019).

O diagnóstico baseia-se na presença de isolamento bacteriano por cultura sem que o animal apresente sinais clínicos. A cistocentese é o método preferido para a colheita da amostra, só devendo ser substituída por outros métodos em caso de contraindicação (Weese *et al.*, 2019). Não há benefício na contagem de células bacterianas como UFC/ml para o diagnóstico, pois, mesmo animais com contagens superiores a 100.000 UFC/ml foram diagnosticados com bacteriúria subclínica. O diagnóstico é sempre baseado na ausência de sinais clínicos, não devendo ser considerada a presença ou ausência de piúria no exame de sedimento urinário. Não se devem realizar controlos de uroculturas positivas em animais diagnosticados, com bacteriúria subclínica, uma vez que mesmo que o resultado seja positivo, não será realizado tratamento. O importante são as razões potenciais para a bacteriúria (Weese *et al.*, 2019).

1.5.1 Tratamento

Como mencionado anteriormente, de acordo com as novas diretrizes, raramente está indicado tratamento para a bacteriúria subclínica, porém nos animais que apresentarem sinais clínicos pouco evidentes pode-se indicar ciclos curtos de terapia antibiótica (três a cinco dias de duração, como nas infecções esporádicas). Se não existir resposta clínica, o tratamento deverá ser descontinuado, pois provavelmente não se trata de um processo infeccioso (Weese *et al.*, 2019).

Apesar de as diretrizes anteriores (Weese *et al.*, 2011) apoiarem o tratamento de animais com bacteriúria ou outras anomalias citológicas e sem sinais clínicos, as novas diretrizes não o recomendam (Weese *et al.*, 2019). Mesmo com o isolamento de um organismo multirresistente não se deve alterar o critério para o tratamento de bacteriúria subclínica. Os genes de resistência não conferem maior virulência, portanto, os seus portadores não terão maior predisposição a desenvolver doença infecciosa do trato urinário (Weese *et al.*, 2019). Um estudo em humanos comprovou que, quando a terapia é interrompida nos pacientes portadores de organismos multirresistentes, serão substituídos por organismos suscetíveis (Dalal *et al.*, 2009). A ideia de se tratar organismos multirresistentes a

fim de eliminar o disseminação do agente patogénico no ambiente é errada, principalmente porque é provável que o microrganismo esteja presente no trato gastrointestinal, ou seja, mesmo com a eliminação do agente na urina por antibióticos, o impacto global seria limitado (Weese *et al.*, 2019).

Em raras circunstâncias, o tratamento da bacteriúria subclínica pode ser considerado, quando há alto risco de complicações (Tabela 3), como por exemplo o risco de infeção ascendente ou sistémica ou na suspeita de a bexiga ser o foco da infeção extraurinária (Weese *et al.*, 2019).

Nos doentes incapazes de exibir sinais clínicos de cistite, como no caso de animais com lesão na medula espinhal, uma avaliação clínica criteriosa deve balancear a necessidade da terapia e, em contrapartida os seus efeitos adversos, como a resistência antibiótica. Estes pacientes são um desafio para o clínico, uma vez que se espera a bacteriúria regular ou persistente. Os pacientes que apresentem febre deverão ser tratados, sendo que a alteração de cor ou cheiro na urina pode ou não estar correlacionada com a infeção. Pensando em problemas que alteram a qualidade de vida, pode-se adotar uma terapia de curta duração e fazer um acompanhamento da resposta clínica do paciente (Weese *et al.*, 2019).

Tabela 3 – Indicações para realizar cultura de urina em cães e gatos que não apresentam sinais do trato urinário inferior

Situações de rastreio de pielonefrite

Investigação da bexiga como fonte de bacteriémia/ septicemia

Pacientes que se submeterão a procedimento cirúrgico ou minimamente invasivo que envolverá a entrada ou transecção do trato urinário

Cães com suspeita de urolitíase de estruvite

Animais com doença da medula espinhal que não podem exibir com segurança evidências de doença do trato urinário inferior

Diabéticos difíceis de regular a glicémia independente da cetoacidose estar presente

Adaptado de: Weese *et al.* (2019).

Nos organismos formadores de placas, como *Corynebacterium urealyticum*, ou produtores de urease, como estafilococos, deve-se pensar numa terapêutica que tenha em conta a associação com as cistites incrustante e a formação de urólitos de estruvite, respetivamente (Biegen *et al.*, 2013). Nesse caso, recomenda-se um único ciclo curto do tratamento como em cistites bacterianas esporádicas, após a confirmação de placa na parede da bexiga ou urólitos. Mesmo assim, o benefício terapêutico é incerto, podendo não ser garantido (Weese *et al.*, 2019).

O exame ultrassonográfico pode revelar alterações como cistite enfisematosa, massa na parede da bexiga, que são indicativas de tratamento mesmo na ausência de sinais clínicos evidentes de doença do trato urinário. Portanto, a decisão do tratamento de pacientes bacteriúricos deve levar em consideração a totalidade dos resultados clínicos, de imagem e exames laboratoriais, sempre com abordagem individualizada do paciente (Weese *et al.*, 2019).

Na atualidade, não existem evidências que comprovem o benefício do uso de tratamentos adjuvantes como extrato de *cranberry* ou probióticos, mas não há contraindicação para o uso de tratamentos ou suplementos com segurança conhecida (Weese *et al.*, 2019).

No caso de pacientes diagnosticados previamente com bacteriúria subclínica desenvolverem sinais clínicos de cistite ou pielonefrite, o tratamento inicial pode-se basear no isolamento bacteriano anterior. Porém, não há conhecimento de qual a probabilidade da infecção subjacente ser causada pelo mesmo agente da bacteriúria anterior, o que torna importante a nova cultura para uma provável adequação da terapia. Entretanto, se na bacteriúria que precedeu a cistite houver um isolamento de bactéria multirresistente, aconselha-se o uso de analgésicos até o novo resultado. Se o tratamento empírico for necessário, recomenda-se o mesmo padrão de escolha utilizado nas cistites bacteriana esporádicas, como a amoxicilina na cistite bacteriana (Weese *et al.*, 2019).

1.6 CATETERES URINÁRIOS

Como o cateter uretral atua como uma comunicação direta entre o meio externo e a bexiga, possibilita a migração ascendente de bactérias para a bexiga, aumentando o risco de bacteriúria ou cistite bacteriana (Weese *et al.*, 2019). A migração é facilitada pelo mau manuseio do cateter, como no caso dos sistemas de colheita abertos, falha em manter a bolsa coletora abaixo do nível do paciente e contaminação durante a manutenção do cateter. Em humanos, a migração extraluminal é a principal via de infecção (Hooton *et al.*, 2010). Pode ainda ocorrer a contaminação no momento da colocação do cateter, e embora menos comum, a bacteriemia pode resultar na bacteriúria (Weese *et al.*, 2019).

A cistite, bacteriúria subclínica e infecção extraurinária podem estar associadas à colonização do cateter ou bexiga urinária (Weese *et al.*, 2019). Em humanos, a cistite associada a cateteres é um dos problemas mais comuns, estando associado a aumento de custos econômicos e ocasionalmente mortalidade (Hooton *et al.*, 2010). Um estudo multicêntrico realizado entre 1977 e 1981 em humanos revelou que 15% dos casos de

bacteriemia tem origem no trato urinário, as bactérias envolvidas normalmente estão presentes na microbiota intestinal do doente e, quanto maior o tempo de cateterismo, maior é a predisposição à infecção (Bryan & Reynolds, 1984).

Apesar de haver poucos dados disponíveis em medicina veterinária, seja porque os animais doentes são menos cateterizados e por menor tempo comparado aos humanos, ou seja pela dificuldade na diferenciação de bacteriúria e cistite bacteriana, alguns autores relataram uma prevalência de bacteriúria alta em cães e gatos cateterizados (10-55%) (Ogeer-Gyles *et al.*, 2006; Bubenik & Hosgood, 2008; Sullivan *et al.*, 2010; Hugonnard *et al.*, 2013), sendo a maior parte representada por bacteriúria subclínica. Os estudos apontam que, quanto maior o tempo de permanência do cateter urinário, maiores as hipóteses de desenvolver bacteriúria associada ou não com a cistite, para além disso, a maioria das bactérias isoladas nas uroculturas desses doentes fazem parte da microbiota intestinal (Bubenik & Hosgood, 2008; Sullivan *et al.*, 2010; Hugonnard *et al.*, 2013). É importante diferenciá-la da cistite bacteriana, pois nestes casos pode haver repercussões na saúde e no bem-estar animal (Weese *et al.*, 2019).

Podem ser considerados como pontos críticos, a colocação asséptica do cateter, não utilizar colheita aberta, devendo os cateteres ser monitorizados constantemente a fim de reconhecer problemas associados à contaminação (como quebra do cateter ou contaminação fecal). Não se deve realizar a substituição do cateter rotineiramente com vista a evitar contaminação, a duração deve ser o mais curta possível e a cateterização intermitente deverá ser considerada em alguns casos selecionados, se a cateterização repetida e atraumática for possível (Weese *et al.*, 2019).

As novas diretrizes não recomendam: o tratamento de bacteriúria sem evidência clínica de cistite ou pielonefrite, a terapia profilática com antibióticos em paciente cateterizados, o uso de metenamina como antisséptico (assim como não há evidências de prevenção de cistite com o uso de *cranberry* ou probióticos, porém para esses não existe contraindicação), infusão de biocidas ou antibióticos na bexiga através do cateter, troca de cateter, que pode aumentar o risco de infecção por contaminação ou trauma, troca ou remoção na presença de bacteriúria subclínica, uso de cateteres urinários com substâncias como prata e clorexidina (não existe evidência que faça prevenção de cistite bacteriana originada pelo cateter) (Weese *et al.*, 2019).

1.6.1 Tratamento

O sucesso do tratamento da cistite bacteriana decorrente da cateterização é aumentado com a retirada do cateter. Por isso, cada caso deve ser analisado para que se decida a melhor opção, entre o manejo da infecção ou do estado de doença subjacente do animal. O tratamento de animais com cistite bacteriana decorrente da cateterização deve seguir as diretrizes adotadas na cistite bacteriana esporádica. Após a resolução da cistite, se o cateter não puder ser removido, deverá ser substituído, uma vez que sua colonização pode ocorrer (Weese *et al.*, 2019).

1.6.2 Acompanhamento dos animais após a remoção do cateter urinário

Não há recomendação para a cultura da extremidade do cateter, mesmo sendo comum a colonização (42 a 56 % em cães e gatos) (Smarick *et al.*, 2004; Hugonnard *et al.*, 2013), pois os resultados obtidos não estão correlacionados diretamente com a cistite. Apesar de Hugonnard *et al.* (2013), obterem 60% de concordância na cultura da extremidade do cateter com a cultura de urina em gatos, Smarick *et al.* (2004) chegaram em um valor preditivo positivo para as culturas bacterianas de extremidade de cateteres de 25% nos cães.

Não se recomenda a realização de uroculturas após a retirar o cateter, apenas se existir a presença de sinais clínicos compatíveis com cistite, e o tratamento deve ser conduzido como na cistite bacteriana esporádica. Atualmente, não existe também a recomendação de antibióticos profiláticos após a retirar o cateter (Weese *et al.*, 2019).

1.6.3 Animais cateterizados com sinais clínicos de cistite

Os animais cateterizados com sinais de cistite devem ser investigados. Por outro lado, em alguns animais, por exemplo cães com doença do disco vertebral, torna-se um desafio, devendo ser tido em consideração a presença de febre ou ainda bacteriemia de origem desconhecida (Wan *et al.*, 2014).

A presença de alterações repentinas, como aspeto grosseiro e alteração no odor, pode levar a considerar a cistite bacteriana, mas nem sempre há correlação dessas alterações com o desenvolvimento de cistite bacteriana. Portanto, é necessária investigação mais aprofundada para identificar a presença de cistite. Para isso, deve-se realizar a cultura da amostra de urina, que deve ser recolhida por cistocentese. Caso o animal esteja cateterizado e ainda seja necessário manter o cateter, deve-se retirar o cateter, recolher a amostra por cistocentese, e colocar um novo. Caso não seja possível realizar a cistocentese, deve-se retirar o cateter, colocar um novo, desprezar os primeiros 3 a 5 ml de urina e, posteriormente, obter a amostra do cateter. Não está indicada a cultura da extremidade do cateter e nunca deve ser utilizada a urina da bolsa coletora ou parte do sistema coletor para o isolamento bacteriano (Weese *et al.*, 2019).

1.7 OUTRAS CAUSAS ASSOCIADAS A ITU

Entre outras causas envolvidas ou associadas às ITU, estão cirurgias e procedimentos urológicos, nos quais se incluem cistoscopia, biópsia da bexiga cistoscópica, litotripsia a *laser* guiada por cistoscopia para remoção de cálculos na bexiga e uretra, uretrotomia e uretrostomia, injeção de agentes de volume para tratamento de incontinência urinária, uretroplastia miccional, colocação de *stent* uretral e ureteral, colocação de *bypass* urinário subcutâneo (SUB), procedimentos urodinâmicos e ablação a *laser* cistoscópica para ureteres ectópicos. As fontes de contaminação durante esses procedimentos incluem a pele, a microbiota vaginal e retal, infecções em tecidos adjacentes (como a próstata), a bacteriúria subclínica e o ambiente cirúrgico (Wolf *et al.*, 2008; Houston *et al.*, 2011; Lulich *et al.*, 2013; Mrkobrada *et al.*, 2015; Lulich *et al.*, 2016).

Se for obtida contagem bacteriana positiva nos métodos de diagnóstico para ITU, recomenda-se terapia antibiótica profilática antes de prosseguir com o procedimento (Wolf *et al.*, 2008). Boas práticas de higiene e desinfecção por parte da equipe médica são fortemente recomendadas, além do uso de materiais modernos que controlam a contaminação. Opta-se por cefalosporinas para o peri-operatório e pós-operatório, apesar de não se observar com frequência em animais o desenvolvimento de cistite bacteriana sem profilaxia antibiótica peri-operatória (Weese *et al.* 2019).

Observou-se uma bacteriúria após a colocação de *stent* em 31% de gatos tratados durante o peri-operatório com cefazolina e no pós-operatório com marbofloxacina, porém 13% desenvolveu a cistite bacteriana num período maior que um mês pós-operatório, deixando a verdadeira causa incerta (Berent *et al.*, 2014; Culp *et al.*, 2016; Kopecny *et al.*, 2017). Outro estudo demonstrou que 30% dos gatos tratados desenvolvem bacteriúria pós-operatória, porém a administração antibiótica pós-operatória pareceu reduzir o risco de infecção (Kopecny *et al.*, 2017).

A dissolução dos urólitos é comum e recomendada em medicina veterinária. Em cães, ao contrário dos gatos, quase todos os cálculos de estruvite são induzidos por infecção bacteriana (Houston *et al.*, 2011; Lulich *et al.*, 2013; Lulich *et al.*, 2016), estando recomendada a terapia antibiótica contínua durante o período de dissolução para controlar as bactérias que se destacam dos cálculos (Calabrò *et al.*, 2011).

1.8 DIAGNÓSTICO PARA ITU

O diagnóstico de ITU é um processo com diversos obstáculos, pois os sinais clínicos não são patognomônicos. O diagnóstico inclui exame físico, palpação retal da próstata (para animais não esterilizados), contagem de células sanguíneas, perfil bioquímico, urinálises e uroculturas, exames ultrassonográficos e radiográficos, citoscopias, biópsias, exame citológico e histopatológico (Sorensen *et al.*, 2016; Foster *et al.*, 2018; Lamoureux *et al.*, 2019; Weese *et al.*, 2019).

No exame clínico, considera-se o histórico do animal associado à queixa persistente. Podem ser observados sinais clínicos como micção inadequada, disúria, poliúria, hematúria, estrangúria, polaquiúria, ou sinais sistêmicos como febre, letargia, polidipsia, dor à palpação renal, os quais associados a uma cultura bacteriana positiva, indicam uma pielonefrite (D'Anjou *et al.*, 2011; Foster *et al.*, 2018; Lamoureux *et al.*, 2019).

Como achados laboratoriais, pode-se observar o aumento nas concentrações de creatinina sérica ou demetilarginina simétrica sérica (SDMA), as quais avaliam a filtração glomerular, demonstrando presença de lesão renal (Dahlem *et al.*, 2017), azotemia e neutrofilia periférica com ou sem desvio à esquerda, nos casos de pielonefrite (Foster *et al.*, 2018; Weese *et al.*, 2019).

A urinálise apresenta-se como uma ferramenta útil na identificação de ITU, devido à glicosúria e cristalúria, indicadores presentes em doenças concomitantes, assim como a cilindrúria, presente em pielonefrites, apesar de possivelmente existir oligúria ou anúria nesses casos (Foster *et al.*, 2018; Weese *et al.*, 2019).

A avaliação citológica da urina, usada isoladamente nos pacientes, não é recomendada para detecção de bacteriúria ou cistite bacteriana. Mesmo com a presença de piúria e hematúria ou evidência de bactérias, a cistite bacteriana pode não estar presente, devendo sempre associar-se aos sinais clínicos, tais como a estrangúria e disúria. (Foster *et al.*, 2018; Weese *et al.*, 2019).

A cultura bacteriológica quantitativa é necessária para a confirmação da bacteriúria e o isolamento do microrganismo (Weese *et al.*, 2019). É contraindicada para pacientes assintomáticos, com suspeita de pielonefrite (exceções tabela 4) de infecção primária na bexiga, em casos de cistites felinas, já que geralmente tratam-se de desordens idiopáticas, e em pacientes cateterizados (Patterson *et al.*, 2016; Sorensen *et al.*, 2016; Weese *et al.*, 2019). Está também contraindicada em pacientes com endocrinopatias e alterações concomitantes, mesmo com resultados positivos (Dalal *et al.*, 2009; Georgiadou *et al.*, 2015).

Para a realização da cultura, a amostra de urina pode ser obtida por cistocentese, método mais indicado, pielocentese para casos de cistocenteses negativas ou, na impossibilidade de realizar o procedimento, por cateterização ou micção espontânea. No caso de animais com imunossupressão ou febris, pode-se fazer hemoculturas ao mesmo tempo que uroculturas (Patterson *et al.*, 2016; Sorensen *et al.*, 2016; Foster *et al.*, 2018; Weese *et al.*, 2019).

A cistocentese é um procedimento simples, porém invasivo, com um alto potencial de risco de complicações, exigindo uma equipa bem treinada. É contraindicada em animais agitados, cães grandes ou com obesidade mórbida. Sugere-se a utilização da ultrassonografia como guia, pois além de facilitar a colheita, pode-se avaliar possíveis anomalias na bexiga, como divertículos, massas tumorais e presença de urólitos (Patterson *et al.*, 2016; Sorensen *et al.*, 2016; Weese *et al.*, 2019).

O volume recomendado da amostra é de 4 ml, que deve ser processada imediatamente. O armazenamento pode originar resultados falsos, porém, se necessário, deve ser refrigerada e processada dentro das 24 horas após a colheita (Patterson *et al.*, 2016; Sorensen *et al.*, 2016). Num trabalho de Patterson *et al.* (2016), os autores recomendam o uso de tubos com conservantes químicos, como a mistura de ácido bórico (formato de sódio, borato de sódio e ácido bórico), usada em análises de humanos, os quais permitem o armazenamento dos tubos à temperatura ambiente durante 48 horas. No entanto, não há estudos sobre a sua eficácia em amostras de animais, somente está descrita uma possível indução de falsos-negativos, quando comparada ao tubo estéril (Patterson *et al.*, 2016; Weese *et al.*, 2019).

A contagem bacteriana pode ser afetada por fatores pré-analíticos e analíticos, como conservação e transporte, procedimentos laboratoriais e método de colheita de urina (Sorensen *et al.*, 2016). Amostras obtidas por outros métodos, que não a cistocentese, podem gerar resultados falso positivos e falsos negativos, recomendando-se refrigerar e processar o quanto antes. Para a obtenção de amostras por cateterização ou micção espontânea, deve-se desprezar os primeiros mililitros de urina.

Para contornar desvios nos resultados, aceita-se uma contagem bacteriológica com “bacteriúria significativa”, tanto na medicina humana como na veterinária, representadas por unidades formadoras de colónias (UFC/ml), que devem ser iguais ou maiores que 100.000 UFC/ml (Sorensen *et al.*, 2016; Lamoureux *et al.*, 2019; Weese *et al.*, 2019).

Para cães com culturas negativas, deve-se considerar o despiste da leptospirose por meio de testes sorológicos e PCR (Sykes *et al.*, 2011; Weese *et al.*, 2019).

Pode-se considerar as culturas para micoplasmose e ureaplasmoses, apesar da incidência baixa, e realizar também cultura bacteriana de tecidos obtidos por biópsias da bexiga, aspirados ou biópsias da próstata. A biópsia da mucosa da bexiga é indicada principalmente nos casos de persistência de sinais clínicos somados a culturas bacterianas negativas, com vista a identificar infecções profundas, sendo que a biópsia de próstata é indicada para comparar com os fluídos. Recomenda-se a utilização da ultrassonografia para melhor acurácia e evitar contaminação, assim como exame histopatológico do material, para descartar neoplasias concomitantes (Weese *et al.*, 2019).

Tabela 4 – Indicações para realização de uroculturas na ausência de sinais clínicos

Rastreo claro:

Suspeita de pielonefrite.

Investigação de ITU como causa de bacteriémia.

Doentes que serão submetidos a procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos que envolvam a entrada ou transcrição do trato urinário.

Cães com suspeita de urolitíase de estruvite.

Rastreo incerto:

Doentes diabéticos que são difíceis de regular ou são cetoacidóticos.

Animais com doença da medula espinhal que não podem exibir com segurança evidências de doença do trato urinário inferior.

Adaptado de: Weese *et al.*, 2019.

Os meios de diagnóstico complementares como a ultrassonografia, a radiografia abdominal (simples e com contraste) e a cistoscopia devem ser considerados nos casos de cistites recorrente para identificar a presença de espessamento regular ou irregular da parede da bexiga, avaliação de possíveis alterações concomitantes, caracterização da dimensão, estrutura e identificação de alterações suspeitas de neoplasia (por exemplo mineralização) ou abscesso na próstata e presença de dilatação pélvica renal nas pielonefrites (D'Anjou *et al.*, 2011). A dilatação pélvica pode estar presente em animais normais, sendo necessário cuidado para não dar excesso de relevância a este sinal durante a realização do exame (Jakovljevic *et al.*, 1999; D'Anjou *et al.*, 2011; Lamoureux *et al.*, 2019; Weese *et al.*, 2019).

1.8.1 Diagnóstico de pielonefrite

O diagnóstico definitivo da pielonefrite trata-se de um desafio. Pode-se suspeitar de pielonefrite com base numa cultura bacteriana aeróbia positiva acompanhada de sinais sistêmicos como febre, letargia, poliúria, polidipsia, dor à palpação renal, achados laboratoriais – como leucocitose ($>19,8 \times 10^3$ leucócitos / μL), neutrofilia ($> 14.4 \times 10^3$ neutrófilos / μL) ou neutropenia ($<3.1 \times 10^3$ neutrófilos / μL) – cilindúria (com exceção de cilindros hialinos), glicosúria tubular renal diagnosticada recentemente, azotemia responsiva ao tratamento (≥ 14 dias após o início da terapia antibiótica) e achados ultrassonográficos sugestivos de pielonefrite (D'Anjou *et al.*, 2011; Foster *et al.*, 2018). Os sinais no exame ultrassonográfico como dilatação pélvica renal podem estar presentes, mas não são específicos (D'Anjou *et al.*, 2011). Além da dilatação da pélvis renal, detritos ecogénicos na pélvis renal, uma linha hiperecogénica na parede da pélvis renal, nefromegália, derrame retroperitoneal, gordura hiperecogénica adjacente ao rim, aumento da ecogenicidade da cortical renal se comparado ao fígado e do baço, e lesões corticais hiperecogénicas ou hipoecoicas focais não consistentes com um quisto, enfarte, neoplasia ou outros processos não infecciosos podem estar presentes na pielonefrite (Foster *et al.*, 2018). Os testes de cultura e suscetibilidade devem ser realizados, podendo ser por cistocentese ou pielocentese, particularmente se os resultados da cistocentese forem negativos ou quando não há possibilidade de se realizar a cistocentese. As hemoculturas estão indicadas em animais febris e devem ser realizadas ao mesmo tempo que a urocultura. A interpretação dos dados de suscetibilidade de urina baseia-se em pontos de corte de antibióticos para as concentrações séricas em vez de urina, o que torna importante, no momento da submissão do exame, relatar a suspeita de pielonefrite. Se existir isolamento de vários organismos na cultura, deve-se ter em consideração as espécies isoladas e as contagens de colónias (Weese *et al.*, 2019).

1.8.2 Diagnóstico de prostatite

Na presença de um cão não castrado com cistite bacteriana ou bacteriúria, a próstata deve ser investigada. O diagnóstico inclui exame físico, palpação retal da próstata, contagem de células sanguíneas, perfil bioquímico, exame de urina e urocultura de urina colhida por cistocentese, exame ultrassonográfico da próstata para caracterização de dimensão, estrutura e identificação de alterações suspeitas de neoplasia (por exemplo mineralização) ou abscesso (Barsanti & Finco, 1986; Weese *et al.*, 2019).

O exame citológico e a cultura bacteriana devem ser realizados na terceira fração do fluído ejaculado, colhido por cateterismo uretral ou massagem prostática peri-retal, o que nem sempre possível nos casos de prostatite aguda devido à dor. Este aspeto pode ser contornado com o uso de analgésico e sedação, ou ainda pode ser colhido por aspiração, com o auxílio de uma agulha fina, o que está indicado nos casos sem isolamento bacteriano na urina e com suspeita de prostatite (Weese *et al.*, 2019).

As culturas de aspirados ou biópsias de tecido prostático guiados por ultrassons podem ser mais específicas em comparação aos fluídos, pois apresentam uma menor hipótese de contaminação. Para além disso, o material deve ser submetido a exames citológicos ou histopatológicos em caso de suspeita de neoplasias concomitantes (Weese *et al.*, 2019). Mesmo apresentando uma incidência baixa, pode-se considerar submeter para culturas de micoplasma e ureaplasma (Weese *et al.*, 2019).

Os pontos de corte para os testes de sensibilidade a antibióticos são os utilizados para o soro, e não para a urina, a concentração prostática assemelha-se à plasmática, devendo também ser usados antibióticos que ultrapassem a barreira prostática (Weese *et al.*, 2019).

O fluído prostático não é estéril, devido ao refluxo normal das bactérias para a próstata, podendo apresentar UFC alto em animais saudáveis (p.e., 100.000 UFC/ml em cães saudáveis) (Barsanti e Finco, 1986). No entanto, o isolamento de *Brucella canis* em qualquer nível de crescimento é um resultado significativo, sendo indicada a sorologia para a confirmação da suspeita, já que existe a possibilidade de culturas falsas negativas (Weese *et al.*, 2019).

Ainda existe o diagnóstico presuntivo baseado na combinação dos sinais clínicos associados aos achados ultrassonográficos e culturas de urina, no entanto, pode haver discordância dos resultados da cultura de urina e fluído prostático (Black *et al.*, 1998).

1.9 CISTITE IDIOPÁTICA FELINA

A cistite idiopática felina (CIF) pode ser definida pela presença dos sinais clínicos de doença do trato urinário inferior tais como disúria, hematúria, perúria (alteração de comportamento, como urinar fora do tabuleiro), sem existir uma causa aparente diagnosticada. Os diagnósticos diferenciais incluem a urolitíase, processos obstrutivos, cistites bacterianas e neoplasias vesicais (Westropp *et al.*, 2019). Como os sinais clínicos são semelhantes aos da cistite intersticial em humanos, Buffington *et al.* (1996) propuseram o termo cistite intersticial felina, mas o termo cistite idiopática felina apresenta maior aceitação, por muitas vezes se desconhecer as alterações na parede vesical, sendo que na grande maioria dos gatos não existe avaliação por cistoscopia, nem são realizados exames histológicos da parede vesical (Westropp & Buffington, 2004).

A CIF tem alta incidência, no entanto, as suas causas ainda são pouco conhecidas. Acredita-se que, tal como nos humanos, os gatos possuam dois tipos de CIF: a tipo I não ulcerativa, associada a alterações imunoneuroendócrinas, e a tipo II ulcerativa, relacionada ao processo inflamatório comum (Westropp *et al.*, 2019). Portanto, todos os estudos para o reconhecimento de sua patogénese e diferenciação de outras doenças do trato urinário felino apresentam um caráter relevante para a sua compreensão (Westropp & Buffington, 2004; Mohamaden *et al.*, 2019)

A CIF trata-se de um processo inflamatório, desencadeado por fatores estressantes. É, ainda, uma doença multifatorial, que afeta mais machos que vivem exclusivamente no ambiente interno dos domicílios, que consomem ração seca e ingerem menor quantidade de água (Westropp *et al.*, 2019). A inflamação crónica leva ao remodelamento da bexiga. Existem estudos, que comprovam a presença de inflamação persistente tanto na bexiga quanto na uretra proximal, mas nenhum destes estudos correlaciona o isolamento bacteriano com a CIF (Westropp & Buffington, 2004; Parys *et al.*, 2018; Mohamaden *et al.*, 2019).

A resposta imunológica inata é importante na defesa do hospedeiro, principalmente nas infeções ascendentes. O fluxo pulsátil da urina na pélvis renal através dos ureteres para a bexiga, adicionado à força de cisalhamento da micção, impedem mecanicamente a adesão de parte das bactérias ao epitélio do trato urinário e ainda, ao expressar proteínas de reconhecimento de microrganismos, conduz a uma ativação do sistema de complemento e recrutamento de neutrófilos. Alguns estudos indicam, que a inflamação da mucosa da bexiga é responsável pelo anulamento da resposta inata, criando condições favoráveis para infeções recorrentes (Byron, 2019).

O diagnóstico desta doença é um desafio, pelo facto de não haver um teste com alta sensibilidade e especificidade. A recolha da história clínica, deve obter o maior número possível de informações relativamente aos episódios de cistite e suas recidivas, a associação com um possível fator desencadeante, o uso de enriquecimento ambiental e respostas a terapêuticas anteriores. Os exames laboratoriais podem auxiliar no diagnóstico diferencial e incluem exame radiográfico abdominal para a identificação de cálculos nos ureteres e/ou uretra, ultrassonografia abdominal, análise de urina com urocultura, exames hematológicos e bioquímicos séricos recomendadas em ITU (Westropp *et al.*, 2019). Além dos exames convencionais, tem-se proposto a pesquisa de biomarcadores, como as citocinas e quimiocinas, e a avaliação por cistoscopia com biópsia da bexiga para a determinação de processo inflamatório ou ulcerativo (Westropp *et al.*, 2019).

O urotélio apresenta uma função de barreira, impedindo a entrada de solutos da urina no estroma da bexiga. A manutenção da permeabilidade do urotélio é garantida pela glicoproteína de permeabilidade (glicoproteína-P), que se comporta como uma bomba de efluxo, transportando substâncias nocivas para fora da célula e pela E-cardenina, uma molécula de adesão célula-célula. Qualquer alteração, nas células da barreira, altera sua permeabilidade (Mohamaden *et al.*, 2018). De forma a tentar comprovar as alterações histopatológicas e bioquímicas nos gatos com CIF, Mohamaden *et al.* (2018) compararam amostras de sangue, urina e tecido da bexiga de dois grupos de gatos, um proveniente de gatos saudáveis e outro de gatos com CIF, tendo sido demonstrado um aumento de citocinas pró-inflamatórias – interleucina-1 beta (IL- β), interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), tanto a nível sérico, como na urina do grupo de gatos com CIF. No exame histopatológico da bexiga, os gatos com CIF apresentaram perda de espessura e desaparecimento do urotélio, espongirose urotelial, edema, hemorragia, congestão de vasos sanguíneos na lâmina própria e acumulação de exudados serohemorrágicos no lúmen da bexiga, com infiltração de linfócitos e células inflamatórias no interstício da bexiga. Por fim, a imunohistoquímica apresentou um aumento no número de mastócitos entre a lâmina própria e o urotélio e uma diminuição da glicoproteína-P e E-cadernina, o que contribuiu positivamente para alteração da permeabilidade uroepitelial, agravando os sinais de CIF. Esse trabalho contribuiu para a evidenciar a correlação dos mastócitos na inflamação e a alteração de permeabilidade uroepitelial (Mohamaden *et al.*, 2019).

As citocinas e quimiocinas, alvos de pesquisa em CIF, tem um papel importante para a determinação da gravidade da doença e podem tornar-se ferramentas úteis para o seu

estadiamento e controlo da terapêutica adotada nos felinos. As citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas CXCL12, IL-12, IL-8 e FIt3L também se apresentaram aumentadas em gatos com CIF em comparação a gatos saudáveis (Parys *et al.*, 2018). Embora este último estudo, se trate de um estudo com pequeno número de amostras, este ajuda a criar uma nova direção diagnóstica e para o controlo desta doença.

Está descrito por Westropp *et al.*, 2019, que os felinos com sinais do trato urinário inferior melhoraram entre 2 a 7 dias com ou sem tratamento. Se o felino precisar de hospitalização, o local deve ser adaptado com o objetivo de diminuir o estresse por parte do animal, devendo proporcionar um ponto de fuga (local de esconderijo) com água e alimento próximos, o fundo da jaula deve ser totalmente coberto, deve-se ter controlo de ruído e respeitar a iluminação natural (respeitando o período de luz e escuro). Se possível, o manejo deve ser realizado sempre pela mesma pessoa, criando uma rotina na limpeza da jaula. Durante todo o internamento, deve-se controlar a ingestão de alimento, água, urina e fezes, para identificar estresse nesses doentes (Westropp *et al.*, 2019).

O uso de anti-inflamatórios não esteroides reduz a inflamação e pode ser benéfico para a profilaxia de cistites recorrentes (Byron, 2019), mas deve-se ter cautela nos felinos desidratados, e também se coloca em questão o efeito analgésico destes fármacos. O uso de outros analgésicos ainda necessita de ensaios clínicos específicos para confirmar a sua utilidade (Westropp *et al.*, 2019).

O sistema de modificação ambiental multimodal efetiva – *effective multimodal environmental modification* (MEMO) – é a principal medida para o tratamento de CIF (Westropp *et al.*, 2019). Estudos com roedores que vivem em ambientes enriquecidos e com atividades normais para a espécie, demonstraram reduzir a dor crónica e ter normalizado a função cerebral sem o uso de fármacos (Bushnell *et al.*, 2016). O MEMO proporciona um refinamento na interação do felino com o proprietário, proporcionando segurança e bem-estar para o gato, o que depende muito da colaboração do tutor, sendo baseado no acesso à água e comida, espaço de convívio e diminuição de situações de conflito (Westropp *et al.*, 2019). Já a terapia acessória, como o uso de feromonas, tem sido fonte de discussão. Apesar de existirem estudos que apresentam diminuição da ansiedade, num estudo, o uso de Feliway® em gatos com CIF, não apresentou impacto na diminuição da duração dos sinais clínicos (Gunn-Moore & Cameron, 2004; Westropp *et al.*, 2019).

A prescrição de antibióticos está indicada em situações de isolamento bacteriano na urocultura e em felinos com sinais clínicos compatíveis com cistite bacteriana (Westropp *et al.*,

2019). O uso de antibióticos sem isolamento bacteriano, apoiado nos sinais clínicos de doença do trato urinário inferior, constitui um problema, pois além de retardar o início do tratamento adequado para a CIF, aumenta a possibilidade de criar resistências bacterianas (Weese *et al.*, 2019).

Um estudo realizado na Suíça com 773 doentes felinos, pesquisou a utilização de antibióticos. Do total de felinos, 333 gatos foram classificados como doença do trato urinário inferior e, destes, 200 foram tratados com antibiótico. A bacteriúria foi decisiva para a escolha da prescrição de antibióticos, no entanto, somente em 56 casos foi constatado o envolvimento bacteriano. O que mais chamou a atenção neste estudo, foi a diferença de dados colhidos comparando universidades com clínicas particulares: 87% dos felinos com suspeita de doença do trato urinário atendidos nas universidades tiveram amostras de urina submetidas para cultura e isolamento bacteriano, enquanto nas clínicas particulares, somente 10% dos felinos, tendo este facto resultado em uma prescrição excessiva de antibióticos (Schmitt *et al.*, 2019).

1.10 RESISTÊNCIA BACTERIANA

A resistência bacteriana aos antibióticos está associada a dois fatores. O primeiro deve-se ao desenvolvimento de mecanismos específicos para evitar as defesas imunológicas, como a invasão do epitélio superficial e parênquima da bexiga, independentemente do tratamento antibiótico adequado, fator que se torna responsável pelas infecções recorrentes. Acredita-se que as células epiteliais da bexiga fazem endocitose das bactérias através do mecanismo de defesa, proporcionando um ambiente rico em nutrientes. Este aspeto, é favorável à sua replicação ou persistência, graças à expressão bacteriana de fímbria tipo 1, a qual pode induzir a apoptose e a esfoliação da mucosa vesical (Mulvey *et al.*, 2000). Um outro mecanismo observado é a formação de biofilmes bacterianos que aderem à mucosa vesical, impedindo a ação imunológica ou de antibióticos (Hancock *et al.*, 2007).

O segundo fator está associado ao envolvimento de numerosos genes bacterianos de resistência, os quais podem ser compartilhados entre as enterobactérias, tornando-as resistentes em doentes refratários hospitalizados (Thompson *et al.*, 2011; Bush & Bradford, 2016; Zhanga *et al.*, 2018).

Na atualidade, observa-se uma prevalência crescente da resistência a antibióticos em tratamentos no trato urinário canino, especialmente de agentes antibacterianos veterinários de segunda linha, como as fluoroquinolonas, as cefalosporinas de terceira geração, a cefoxitina e os β -lactâmicos potenciados com ácido clavulânico (Thompson *et al.*, 2011).

Lamoureux *et al.* (2019) descrevem um alto grau de resistência antibiótica múltipla em *E. coli* isoladas em distúrbios do trato urinário, especialmente às penicilinas com ou sem inibidores de beta-lactamase, já as fluoroquinolonas apresentaram boa suscetibilidade (96% dos casos), apesar de não serem usadas em alguns países como antibióticos de primeira eleição (Zhanga *et al.*, 2018; Lamoureux *et al.*, 2019).

O mecanismo de resistência aos antibióticos β -lactâmicos, resultante da ação de enzimas codificadas ao nível dos cromossomas das bactérias gram-positivas, envolve a aquisição ou mutação de proteínas ligadoras de penicilina (PBP), nas bactérias gram-negativas é representado pelas β -lactamases (Bush & Bradford, 2016).

Geralmente, o tratamento é introduzido antes de se obter resultados de suscetibilidade. Recomenda-se o uso de uma estratégia na escolha do tratamento antibiótico, procurando-se reduzir o desenvolvimento de resistência em agentes patogénicos do trato urinário. Para tal, é recomendado basear-se em orientações de tratamento que classificam a resistência dos antibióticos por percentagem. Antibióticos que excedam 10% de resistência não estão indicados como tratamento de primeira linha (Bush & Bradford, 2016; Zhanga *et al.*, 2018; Lamoureux *et al.*, 2019).

1.10.1 Beta-lactâmicos

É a classe de antibióticos mais usada a nível mundial, tanto na medicina humana como na veterinária, desde a descoberta da benzilpenicilina, em 1920 (Bush & Bradford, 2016). Após esse período, foram produzidas novas classes derivadas de penicilina ou relacionadas com os beta-lactâmicos. Dentro destes, encontramos as cefalosporinas, cefamicinas, monobactâmicos e carbapenemas, procurando aumentar o espectro de ação (incluindo mais espécies de bactérias) ou para contornar mecanismos de resistência específicos (Bush & Bradford, 2016), a partir dos quais foram desenvolvidos agentes β -lactamase-estáveis e inibidores potentes de β -lactamase (BLI), conforme podemos verificar na Tabela 5 e Tabela 6 (Bush & Bradford, 2016; Bonono, 2017; Zhanga *et al.*, 2018).

Tabela 5 – Antibióticos β -lactâmicos

Classe	Nome	Data de aprovação	Via de administração	Disponibilidade
Penicilinas	Benzilpenicilina	1946	IM/IV	Aprovada
	Fenoximetilpenicilina	1968	Oral	Aprovada
	Meticilina	1960	IV	Indisponível
	Oxacilina	1962	Oral/IV	Aprovada
	Cloxacilina	1974	Oral/IV	Aprovada
	Ampicilina	1963	Oral/IV	Aprovada
	Nafcilina	1970	IV	Limitada
	Amoxicilina	1972	Oral/IV	Aprovada
	Carbenicilina	1972	Oral	Descontinuada
	Ticarcilina	1976	IV	Limitada
	Piperacilina	1981	IV	Aprovada
	Temocilina	1985	IV	Limitada
	Mecilina	1978	IV	Limitada
Cefalosporinas	Cefalexina	1971	Oral	Limitada
	Cefaclor	1979	Oral	Aprovada
	Cefixime	1989	Oral	Aprovada
	Cefpodoxime	1992	Oral	Aprovada
	Ceftibutin	1995	Oral	Aprovada
	Cefdinir	1997	IV	Aprovada
	Cefazolin	1973	Oral/IV	Aprovada
	Cefuroxime	1983	IV	Aprovada
	Cefotaxime	1981	IV	Aprovada
	Cefoperazome	1982	IV	Aprovada
	Ceftriaxone	1984	IV	Aprovada
	Ceftazidime	1985	IV	Aprovada
	Cefepime	1996	IV	Aprovada
	Ceftaroline	2010	IV	Aprovada
	Ceftobiprole	2013	IV	Limitada
	Ceftolozane	2014	IV	Limitada
	S-649266	Não aprovada	IV	Fase 2
	Cefoxitin	1978	IV	Aprovada
Moxalactam	1982	IV	Limitada	
Carbapenemas	Imipenema	1985	IV	Aprovada
	Meropenema	1996	IV	Aprovada
	Ertapenema	2001	IV	Aprovada
	Doripenema	2007	IV	Aprovada
	Biapenema	2001	IV	Aprovada
	Tebipenema	2009	IV	Aprovada
B-lactâmicos monocíclicos	Aztreonam	1986	IM	Aprovada
	BAL30072	Não aprovada	IV	Fase 1

Adaptado de: Bush & Bradford, 2016.

Tabela 6 – Inibidores de β -lactamase

Nome	β -lactâmico associado	Data de aprovação	Status
Ácido clavulânico	Amoxicilina	1984	Aprovada
Sulbactam	Ampicilina	1986	Aprovada
Tazobactam	Piperacilina	1993	Aprovada
	Ceftolozane	2014	Aprovada
Avibactam	Ceftazidime	2015	Aprovada
Relebactam	Imipenem	Não aprovado	Fase 3
RG6080	Não selecionado	Não aprovado	Fase 1
RPX7009	Meropenem	Não aprovado	Fase 3

Adaptado de: Bush & Bradford, 2016.

Os beta-lactâmicos são caracterizados pela presença do anel β -lactâmico na sua estrutura química, o qual interrompe a formação da parede celular bacteriana por meio de PBP, promovendo a lise osmótica em bactérias gram-positivas e gram-negativas (Bush & Bradford, 2016; Bonono, 2017; Zhanga *et al.*, 2018). Cada espécie de bactéria possui o seu próprio grupo de PBP, que varia de 3 a 8 enzimas e é dividido em classes de acordo com a massa molecular. As bactérias gram-negativas, por exemplo, possuem PBP de grande massa molecular (Bush & Bradford, 2016).

No entanto, algumas bactérias adquiriram a capacidade de produzir enzimas, as beta-lactamases, resultando na hidrólise do anel beta-lactâmico, inativando desta forma a ação deste grupo de antibióticos, conferindo assim a sua resistência (Bonono, 2017; Zhanga *et al.*, 2018). Este tipo de resistência é a mais comum, no entanto, existem mais três mecanismos que conferem resistência aos beta-lactâmicos. Um dos mecanismos é a alteração do local que é alvo das PBP, o que confere menor afinidade com os antibióticos beta-lactâmicos, presentes de forma comum na resistência do *Streptococcus pneumoniae* ou ainda na resistência à metacilina em *Staphylococcus spp.* Outro mecanismo é pela aquisição do elemento *mec*, *mecA* que codifica as PBP2a, redução ou perda de proteínas na membrana externa, o que confere resistência ao imipenem e redução da suscetibilidade ao meropenem em *Pseudomonas aeruginosa*. O último mecanismo é a presença de bomba de efluxo (*mex*), que pode estar presente *P. aeruginosa* (Bonono, 2017).

As β -lactamases que hidrolisam os β -lactâmicos, constituem o mecanismo mais comum e importante de resistência em bactérias gram-negativas. Existem diversas classificações, das quais a proposta por Ambler é a mais utilizada (Figura 1). Nesta as β -lactamases são divididas em quatro grupos (Bonono, 2017).

As de classe A (serina β -lactamase) são frequentemente codificadas por plasmídeos, geralmente suscetíveis à inativação por inibidores da β -lactamases como clavulanato, sulbactam, tazobactam e avibactam. Entre as enzimas codificadas do grupo A, foram observadas as TEM (Temoniera, nome de doente), SHV (sulfidril variável), CMY (cefamicina), OXA (oxacilinas) e CTX-M (Cefotaximases), encontradas em enterobactérias, principalmente em *E. coli* e *Klebsiellae* spp., onde CTX-M-14 e CTX-M-15 são responsáveis em grande parte pela resistência global da *E. coli* a várias drogas e cefalosporinas de última geração (Bonono, 2017).

As de classe B (metalo β -lactamase) degradam os antibióticos β -lactâmicos com ajuda do zinco, de forma diferente das classes A, C e D, e apresentam resistência a penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e inibidores das β -lactamases disponíveis comercialmente. Devido à sua dependência do zinco, são inativados na presença de quelantes de metal como o EDTA (Bonono, 2017; Munita e Arias, 2017).

As cefalosporinas de classe C (serina β -lactamase), que incluem a ampicilinase de classe C (AmpC), geralmente são codificadas pelo gene *bla* localizados no cromossoma bacteriano, ou ainda enzimas transmitidas por plasmídeos, os que tem maior prevalência são as resistentes a penicilinas e inibidores de β -lactamases, além da maioria das cefalosporinas (ceftriaxona, cefotaxima, cefoxitina e cefotetan), são inativadas por carbapenêmicos e avibactam (Bonono, 2017; Munita e Arias, 2017).

As de classe D serina oxacilinase (serina β -lactamase) hidrolisam a oxacilina, por isso, são chamadas de oxacilinas ou hidrolisadora de carbapenem, podendo conferir resistência a penicilinas, cefalosporinas, cefalosporinas de espectro estendido e carbapenêmicos. A maioria das oxacilinas não são inibidas por inibidores de β -lactamases comercialmente disponíveis. Um grupo pequeno de enzimas, chamado de β -lactamases de classe D, hidrolisadoras de carbapenem, foram identificadas primariamente em *Acinetobacter* spp., no entanto, têm sido descritas em Enterobacteriaceae, especificamente OXA-48 (Bonono, 2017).

Uma variedade de subtipos de CTX-M é observada com frequência em *E. coli* de animais e humanos, sugerindo a frequência horizontal na transferência de genes *bla*_{CTX-M}. Em bactérias CTX-M-positivas observou-se uma grande diversidade de *sequence type* (ST), especialmente ST 131 e ST 648, ambas reconhecidas em clones pandêmicos humanos que também surgiram em animais de companhia. Observou-se, também alta resistência em outros agentes antibióticos, além dos beta-lactâmicos, como em aminoglicosídeos (strA, strB),

sulfonamidas (sul1, sul2), tetraciclina [tet(A)], e macrolidos [mph(A)]. Acredita-se que a transmissão cruzada de *E. coli* resistente entre humanos e animais de companhia se dá pelo tipo de sequência 131 do ST, demonstrada anualmente em milhões de infecções resistentes no mundo (Zhang *et al.*, 2018).

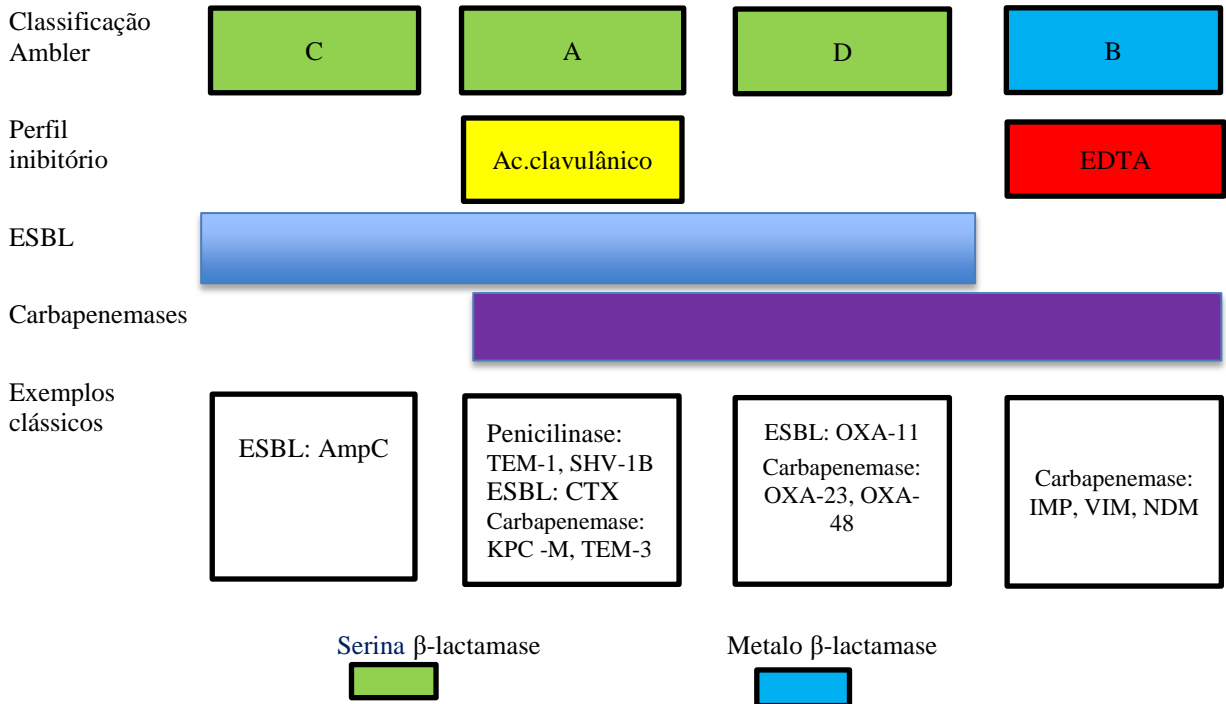


Figura 1 – Classificação Ambler das β -lactamases, perfil fenotípico e correlação com o perfil genotípico adaptado

Adaptado de: Munita & Arias, 2017.

AmpC: Ampicilinase de classe C, CTX-M: cefotaximases, EDTA: ácido etilenodiamino tetra-acético; ESBL: β -lactamases de espectro estendido; IMP: ativa frente ao imipenem, KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, NDM: *New Delhi metallo β -lactamase*, OXA-23 oxacilanase- 23, OXA-48 oxacilanase- 48, TEM: Temoniera, VIM: *Verona Integron-encoded β -lactamase*.

1.10.2 Quinolonas

O termo quinolona refere-se à classe de inibidores de síntese de DNA, como as naftiridonas quinolonas, isotiazol quinolonas, quinazolinonas, entre outros. Pesquisas envolvendo quinolonas resultaram na descoberta do ácido nalidíxico em 1962, convertendo-se na primeira quinolona sintética com ação antibiótica, e posteriormente, outros antibióticos baseados no anel 4-quinolona, como o ácido oxolínico, a cinoxacina e a flumequina, usados contra bactérias gram-negativas. Modificações do ácido nalidíxico possibilitaram a produção de fluoroquinolonas (átomo de flúor no anel de quinolona da posição C6), ampliando o seu espectro para bactérias gram-positivas e negativas. Posteriormente foram produzidas as terceiras e quartas gerações (Tabela 7), com eficácia, espectro e segurança melhoradas. Estas

últimas passaram a ser chamadas de des-fluoroquinolonas, devido à substituição do átomo de flúor por ciclopropil e um grupo metoxi (nas posições C1 e C8, respetivamente) (Ruiz, 2003; Jacoby, 2005; Álvarez-Hernández *et al.*, 2015).

Tabela 7 – Descrição das gerações de quinolonas e seus respetivos espectros de ação

Geração	Antibióticos	Espectro de ação
1	Ácido nalidíxico, ácido oxolínico, ácido piromídico, ácido pipemídico, rosoxacina, cinoxacina, flumequina	Enterobactérias *gram-negativos: <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp.
2	Ciprofloxacina, enoxacina, fleroxacina, lomefloxacina, nadifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, pefloxacina, rufloxacina	*Como a anterior, + gram-negativos: <i>P. aeruginosa</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>S. maltophilia</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>V. cholerae</i> , <i>Campylobacter</i> spp. *gram-positivos: <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> * <i>Mycoplasma</i> sp., <i>C. trachomatis</i>
3	Levofloxacina, esparfloxacina, tosufloxacina, temafloxacina, grepfloxacina	*Como as anteriores, + gram-positivos: <i>S. pneumoniae</i> y <i>S. pyogenes</i> * <i>C. pneumoniae</i> e <i>M. pneumoniae</i>
4	Balofloxacina, clinafloxacina, gatifloxacina, gemifloxacina, moxifloxacina, pazufloxacina, arenfloxacina, sitafloxacina, rovafloxacina, trovafloxacina	*Como as anteriores, + gram-positivas: <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> (resistente a penicilina) *Anaeróbias: <i>Bacteroides</i> spp., <i>Clostridium</i> spp. * <i>L. pneumophila</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>Ureaplasma</i> spp.

Adaptado de: Álvarez-Hernández *et al.*, 2015.

As quinolonas, classificadas pela World Health Organization (WHO) como antibióticos de maior prioridade, fazem parte de um grupo de antibióticos sintéticos de amplo-espectro de baixo custo, usadas amplamente no tratamento de infeções intra e extra-hospitalares, especialmente em países em desenvolvimento, com apresentação oral e intravenosa. Estão indicadas em ITU não complicadas (principalmente quando existe resistência contra o tratamento de primeira linha), ITU complicadas, prostatites bacterianas crónicas, doenças sexualmente transmissíveis e infeções pélvicas (Ruiz, 2003; Nordmann, Poire, 2005; Álvarez-Hernández *et al.*, 2015; Janecko *et al.*, 2018).

A sua eficácia deve-se à sua alta disponibilidade, nível de segurança e via de administração (enteral e parenteral). A sua atividade bactericida, dependente da concentração, manifesta-se quando estas entram no citoplasma celular das bactérias. As quinolonas têm como alvo as topoisomerases Tipo II do DNA, responsáveis pela clivagem de ambas bandas de DNA, as enzimas DNA girase e a topoisomerase IV, observa-se também, que algumas fluoroquinolonas (ciprofloxacina, fleoroxacina) realizam a desintegração da membrana celular bacteriana quando em alta concentração (Jacoby, 2005; Nordmann & Poire, 2005; Álvarez-Hernández *et al.*, 2015). Nas bactérias gram-negativas, a girase é mais susceptível à

inibição por quinolonas, enquanto em gram-positivas, a topoisomerase IV é o primeiro alvo do fármaco (Jacoby, 2005).

As enzimas complexas DNA girase e topoisomerase IV são compostas por dois pares de subunidades, os pares GyrA/ 97-kDa e GyrB/ 90-kDa, e os pares ParC e ParE, respectivamente. Ambas as enzimas trabalham unidas na replicação, transcrição, recombinação e reparação do DNA, porém a topoisomerase IV é considerada melhor. As quinolonas atuam num complexo droga-enzima-DNA, bloqueando essas reações e liberando partículas de dupla-fita de DNA letais e interrompendo a replicação bacteriana (Jacoby, 2005; Nordmann & Poire, 2005).

A resistência às quinolonas é composta por três mecanismos que interagem entre si: 1) as mutações cromossômicas de genes codificantes, interferindo nas regiões determinantes de resistência às quinolonas, como a DNA girase e a topoisomerase IV, isto é, alterando o alvo da droga; 2) mutações que reduzem a concentração intracitoplasmática das quinolonas, ativa e passivamente; 3) através de genes de resistência a quinolonas mediados por plasmídeos, os quais protegem as células dos efeitos letais das quinolonas, representados pelos genes codificadores de peptídeo Qnr (qnrA, qnrB, qnrC, qnrD, and qnrS), os genes aminoglicosídeos bi-funcionais acetiltransferase aac(6')-Ib-cr e genes codificadores de bombas de efluxo qepA e oqxAB, já observados em enterobactérias isoladas em humanos, animais de grande porte, animais de companhia, selvagens e em fontes ambientais (Ruiz, 2003; Jacoby, 2005; Nordmann & Poire, 2005; Álvarez-Hernández *et al.*, 2015, Janecko *et al.*, 2018). O determinante QnrA plásmido-mediado é responsável por proteger a DNA-girase da ação inibitória das quinolonas, porém o seu sucesso não é observado com fluoroquinolonas (Nordmann & Poire, 2005).

No primeiro mecanismo citado, as mutações ocorrerão nos genes responsáveis pela codificação dos dois pares de subunidade das enzimas DNA-girase e topoisomerase IV (*gyrA* e *parC*, respectivamente), resultando em substituições em uma região das subunidades GyrA ou ParC, chamada de “região determinante de resistência à quinolonas” (QRDR). No caso da *E. coli*, a sua DNA-girase inclui aminoácidos entre as posições 51 e 106, com ponto de mutação entre as posições 83 e 87 e QRDR próximo da posição 122 (Nordmann & Poire, 2005).

O segundo mecanismo está relacionado com a permeabilidade das quinolonas, através das barreiras bacterianas, onde as bactérias gram-positivas possuem apenas uma barreira celular, enquanto as gram-negativas possuem duas e podem regular a sua permeabilidade alterando a expressão das proteínas porinas de membrana, as quais formam canais de difusão

passiva. Além disso, ambos os grupos bacterianos possuem sistemas de efluxo energia-dependentes, que podem ser expressos continuamente ou mediante mutação. No caso da *E. coli*, há um sistema de efluxo com múltiplos controles chamado AcrAB-TolC, o qual atua de forma importante no efluxo de quinolonas (Ruiz, 2003; Jacoby, 2005). Tanto as mutações em *gyrA* e *gyrB* como de genes de porinas e de bombas de efluxo podem aumentar a resistência às quinolonas mediada por plásmideos, descrita no terceiro mecanismo de resistência (Nordmann & Poire, 2005).

Pode-se atribuir o aumento da resistência, também à transferência vertical e horizontal de elementos genéticos transmissíveis entre diferentes populações bacterianas, ao seu uso indiscriminado e à perda de fatores de virulência, resultando na perda parcial ou completa de ilhas de patogenicidade, portadoras de controladores de genes urovirulentos, como a hemolisina, o fator necrosante citotóxico 1, a fímbria P, e o autotransportador *sat* (Ruiz, 2003; Thompson *et al.*, 2011; Álvarez-Hernández *et al.*, 2015, Janecko *et al.*, 2018).

A resistência da *E. coli* às fluoroquinolonas, já foi observada em estudos com patologias urinárias em cães, em que as estirpes resistentes, agrupadas filogeneticamente (A, B1, B2 e D), possuíam genes associados à virulência com baixa prevalência, especialmente no grupo B2, e que 26% delas possuíam potencial patogênico devido aos fatores de virulência. Observou-se, também, que o aumento dessa resistência é gradativo em relação ao tempo, porém a eficácia das fluoroquinolonas mantém-se alta em mais de 80% das bactérias isoladas *in vitro* (Thompson *et al.*, 2011; Papich, 2012).

A avaliação molecular das bactérias resistentes isoladas revelou perfis de macro-restrição de DNA diversos, indicando que o aumento da resistência à enrofloxacina não estava atribuída a apenas um clone de uma estirpe enrofloxacina-resistente, mas ao aumento coletivo de diversas linhagens clonais dessas estirpes (Thompson *et al.*, 2011; Papich, 2012). As estirpes resistentes a fluoroquinolonas com fatores de virulência diminuídos estão associadas às bacteriúrias assintomáticas, comuns em humanos com desordens que predisõem as ITU (Thompson *et al.*, 2011).

1.11 OBJETIVOS DO TRABALHO

Os principais objetivos deste trabalho consistiram em:

- avaliar as doenças infecciosas do trato urinário de acordo com as novas diretrizes do ISCAID;
- estabelecer epidemiologicamente os agentes e os perfis de resistência aos antibióticos encontrados nas amostras analisadas;
- classificar os pacientes animais quanto à forma clínica da doença do trato urinário, associados aos agentes bacterianos obtidos no cultivo aeróbio;
- classificar quanto ao perfil fenotípico de resistência aos antibióticos, através da realização dos testes de sensibilidade;
- investigar a relação entre a presença de piúria e o isolamento bacteriano;
- avaliar se existe predisposição ao desenvolvimento de cistites bacterianas em animais com alterações ou doenças concomitantes.

De forma a atingir os objetivos propostos, foi realizado um levantamento retrospectivo e observacional de amostras de urina, recolhidas por cistocentese e submetidas a cultivo aeróbio. As amostras são provenientes de pacientes animais do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias (ULHT), tendo sido recolhidas durante o período de setembro a dezembro de 2018.

Para estabelecer a significância das diferenças encontradas nas amostras, foi usado o teste estatístico do qui-quadrado, corrigido pelo *false discovery rate* (FDR).

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo com amostras recolhidas no período compreendido entre 1 de setembro a 31 de dezembro de 2018, a partir de exames de isolamento bacteriano realizados no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona (Lisboa, Portugal). Os exames foram separados por culturas bacterianas de urina, dermatológicas (pele e ouvidos), feridas cirúrgicas, bÍlis, líquido ascÍtico, parafusos ortopédicos e útero, sendo selecionados os resultados de uroculturas recolhidas por cistocentese.

2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Neste trabalho foram incluídas amostras de urina de cães e gatos recolhidas por cistocentese e submetidas a cultivo aeróbio, recorrendo ao uso dos meios de cultura como o agar MacConkey (*MacConkey Agar- Oxoid*) e agar Mueller-Hinton com sangue de ovelha (*Mueller-Hinton Agar With Sheep Blood- - Oxoid*), incubadas à 37°C, submetidas a teste de sensibilidade difusão em disco- Kirby-Bauer - em placa agar Mueller-Hinton (*Mueller-Hinton Agar- - Oxoid*), de acordo com as diretrizes do Comité Europeu para Teste à Sensibilidade Antimicrobiana (EUCAST).

Após seleção dos exames de urocultura, realizou-se uma revisão das fichas clÍnicas dos animais, a fim de melhor classificar a doença do trato urinário. Foi levado em consideração todo o historial clÍnico, sobretudo do último ano que antecedeu a urocultura analisada, com o intuito de identificar doenças concomitantes e/ou fatores desencadeantes da doença urinária. Em alguns animais não foi possível ter acesso ao historial clÍnico, no entanto, a amostra foi incluída no estudo para dados epidemiológicos de isolamento bacteriano.

2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os animais com urinálise sem urocultura ou com cultura colhida por micção natural ou algalias.

2.3 ESTATÍSTICA E CLASSIFICAÇÃO DOS DOENTES

Este trabalho é um estudo retrospectivo e observacional e baseou-se na análise de 52 amostras de urina de cães e gatos submetidas a cultura bacteriana aeróbia, com o objetivo do levantamento epidemiológico das espécies bacterianas isoladas, os seus respetivos perfis de resistência aos antibióticos e classificação das cistites bacterianas. Foi utilizado o teste não paramétrico do Qui-quadrado com correção *false discovery rate* (FDR) (Benjamini &

Hochberg, 2012), para o cruzamento de informações em relação à presença de piúria e isolamento bacteriano e isolamento bacteriano em animais com doenças concomitantes associadas a infecções urinárias.

Os animais foram classificados como portadores de: cistite bacteriana esporádica, cistite bacteriana recorrente, cistite bacteriana recorrente com envolvimento prostático e bacteriúria subclínica. Além da correlação dos microrganismos isolados e a apresentação clínica e perfil de resistência aos antibióticos, foram observadas as escolhas terapêuticas e a evolução clínica.

3 RESULTADOS

Durante o período de quatro meses, foram realizadas 100 culturas microbiológicas no Hospital Veterinário da Universidade Lusófona, envolvendo amostras de urina, dermatológicas (pele e ouvidos), ferida cirúrgica, bÍlis, líquido ascÍtico, parafusos ortopédicos e útero. As amostras de urina para urocultura foram recolhidas por cistocentese e representaram 52% de todas as culturas solicitadas. Envolveu 38 pacientes, sendo 23 cães (10 machos, 43,48%, e 13 fêmeas, 56,52%), com uma média de idades nos machos de $12,5 \pm 3,49$ anos, e nas fêmeas de $10,3 \pm 1,58$ anos; e 15 gatos (machos, 40% e 9 fêmeas, 60%), com uma média de idades nos machos de $8,2 \pm 5,04$ anos, e nas fêmeas de $8,5 \pm 5,78$ anos. Na Figura 2 são apresentados os resultados encontrados.

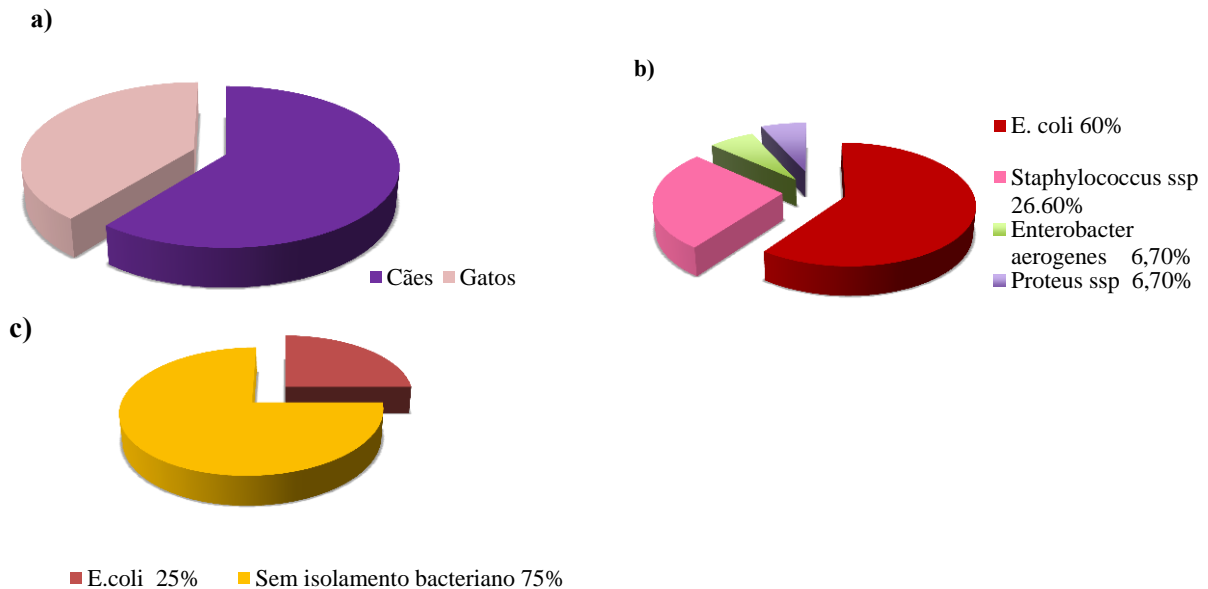


Figura 2 – a) Percentagem de uroculturas em cães e gatos. b) Perfil de isolamento bacteriano obtido em caninos. c) Perfil de isolamento bacteriano obtido em felinos.

Dos 23 cães, o isolamento bacteriano foi realizado em 15 amostras de 11 animais (Tabela 8). Em nove amostras foi identificado *E. coli*, o que representou 60% dos isolamentos (o cão 3 teve duas amostras com isolamento de *E. coli*), quatro amostras foram compatíveis com *Staphylococcus spp.* (26,6%) (o paciente 6 teve três amostras positivas), uma com *Proteus spp.* (6,6%) e uma com *Enterobacter aerogenes* (6,6%).

Tabela 8 – Uroculturas em cães

Doente canino	Sexo	Idade (anos)	Raça	Isolamento bacteriano
1	M	15	SRD	<i>E. coli</i>
2	F	5	Buldogue francês	<i>E. coli</i>
3	M	12	Labrador retriever	<i>E. coli</i>
4	F	12	SRD	Negativo
5	M	14	Husky	<i>E. coli</i> / <i>Enterobacter aerogenes</i>
6	M	5	Pequinois	<i>Staphylococcus</i> spp.
7	F	10	Cão de água	<i>Staphylococcus</i> spp.
8	F	13	Golden retriever	Negativo
9	M	8	Chihuahua	Negativo
10	F	12	SRD	Negativo
11	M	14	SRD	Negativo
12	F	12	SRD	Negativo
13	F	13	SRD	<i>E. coli</i>
14	F	10	Boxer	Negativo
15	F	8	SRD	<i>E. coli</i>
16	M	10	Husky	<i>E. coli</i>
17	F	10	SRD	<i>E. coli</i>
18	F	9	Chihuahua	Negativo
19	M	16	SRD	Negativo
20	M	13	Pequinois	Negativo
21	F	10	Yorkshire	Negativo
22	M	14	SRD	Negativo
23	F	11	SRD	<i>Proteus</i> spp.

spp. (espécies); SRD (sem raça definida).

A bactéria *E. coli* foi isolada em oito cães, dos quais cinco foram considerados ter cistite bacteriana recorrente. Os animais 3 e 5 apresentaram cistite recorrente por reinfeção, o animal 5 com envolvimento prostático e o 3 era um animal com história de diarreia intermitente, de todos os animais, este possuía o maior número de doenças concomitantes. Outros dois animais foram diagnosticados com cistite esporádica. Para um dos cães (17) não houve classificação, devido à falta de dados, pois o animal veio para o hospital somente para realizar exames. Nesse grupo de animais, sete apresentavam doenças concomitantes, como doença renal, doença degenerativa espinhal, pancreatite, prostatite, pielonefrite, piometra e neoplasia vesical na região do trígono. A presença de leucócitos no sedimento urinário em cães com isolamento bacteriano ocorreu em 90% das amostras, e nas amostras sem isolamento bacteriano, a presença de leucócitos no sedimento urinário foi de 20% e representou $p = 0,00061$ com correção FDR $p = 0,002452$.

Quanto ao perfil de resistência aos antibióticos (tabela 9), os resultados foram muito semelhantes. Em sete animais ocorreu o perfil fenótipo de resistência do tipo Amp C - grupo C segundo a classificação de Ambler (Bonono, 2017), e num paciente com perfil fenótipo de penicilamases do grupo A segundo a classificação Ambler, sendo resistente à amoxicilina com clavulanato e cefalotina, porém sensível a tazobactam e aztreonam.

Os isolamentos que apresentaram crescimento de *Staphylococcus* spp. envolveram dois cães: um apresentava cistite recorrente e o outro, cistite esporádica. O cão 6, com cistite recorrente, tinha uma uretostomia pré-escrotal, pois quando jovem teve um trauma no osso peniano e o seu perfil de resistência a antibióticos foi fenotipicamente compatível com OXA classe D segundo a classificação de Ambler. Na sua terceira cultura, houve o acréscimo da resistência à enrofloxacina.

O isolamento que apresentou crescimento de *Proteus* spp. estava associado ao cão 23, com cistite bacteriana recorrente e sem a presença de resistência aos antibióticos, sendo que o provável fator predisponente era a retenção urinária relacionada com alterações comportamentais.

Tabela 9 – Isolamento, perfil de resistência e classificação da cistite em cães

Doente canino	Isolamento	Resistência pela classificação de Ambler	Sedimento urinário (leucócitos)	Sedimento urinário (eritrócitos)	Classificação cistite (de acordo com ISCAID, 2019)
1	<i>E. coli</i>	Amp C- classe C	Tira presença de leucócitos	0-1	CBR
2	<i>E. coli</i>	Sem resistência	100 a 150	0 a 1	CBR
3	<i>E. coli</i>	Amp C- classe C	1-3	1-2	CBR
5	<i>E. coli</i> (amostra 1) <i>Enterobacter aerogenes</i> (amostra 2)	Amp C- classe C	30-50 (amostra 1) 30-60 (amostra 2)	0-1 (amostra 1) 0-1 (amostra 2)	CBR
6	<i>Staphylococcus</i> spp.	OXA- classe D	30 a 100	20 a 20	CBE
7	<i>Staphylococcus</i> spp.	Resistência à amicacina	100 a 150	2 a 6	CBE
13	<i>E. coli</i>	Amp C- classe C	2 a 4	0 a 1	CBR
15	<i>E. coli</i>	Amp C- classe C	4 a 10	2 a 5	CBE
16	<i>E. coli</i>	Amp C- classe C	100 a 150	2 a 10	CBE
17	<i>E. coli</i>	Penicilamase - classe A	Sem dados	Sem dados	-
23	<i>Proteus</i> spp.	Sem resistência	50 a 60	1 a 6	CBR

AmpC(Ampicilinase de classe C) ;CBE (cistite bacteriana esporádica); CBR (cistite bacteriana recorrente); ISCAID (International Society for Companion Animal Infectious Diseases); spp. (espécies); OXA (oxacilinas)

Vinte amostras apresentaram resultados negativos e envolveram quinze animais, no entanto, três cães eram do grupo dos positivos, sendo que se tratava de análises de controlo da terapêutica. Dois animais (8 e 12), apesar de terem sinais clínicos de infeção urinária, tais como hematuria e disúria, tiveram culturas negativas. O exame do sedimento urinário da cadela 8 evidenciou a presença de piúria e hematuria, porém a análise de urina tipo I foi realizada por colheita livre, mas a urocultura foi realizada no dia posterior por cistocentese. Esse paciente faleceu posteriormente, após realização de uma mastectomia associada a hemorragia, tendo-se suspeitado de coagulopatia. Na cadela 12, foi detetada presença de cristais de estruvite, sem alterações ecográficas abdominais, tratando-se provavelmente de cistite inflamatória. Os outros animais apresentavam sinais clínicos inespecíficos e eram portadores de doenças concomitantes, tais como: hepatopatia, hiperadrenocorticismos, diabetes *mellitus*, hipotireoidismo, quisto prostático, espondilose, rutura da vesícula biliar, insuficiência renal, cardiopatia e atopia.

Em relação a doenças ou alterações concomitantes em cães (tabela 10), estavam presentes em 70% dos animais que apresentaram isolamento bacteriano e, nos animais que não apresentavam isolamento bacteriano, em 91,67%, sendo o valor de $p=0,189$ com correção FDR $p=0,18952$.

Tabela 10 – Apresentação de sinais clínicos, sedimento urinário, isolamento microbiano e doenças concomitantes em cães

Doente canino	Sinais clínicos	Sedimento urinário (leucócitos por campo 400X)	Sedimento urinário (eritrócitos por campo 400X)	Isolamento	Doenças concomitantes
1	Disúria	+2	0-1	<i>E. coli</i>	Hiperadrenocorticismo
2	Disúria	100-150	0-1	<i>E. coli</i>	
3	Disúria e hematuria	1-3	1-2	<i>E. coli</i>	IR, doença degenerativa espinhal, pancreatite
4	Disúria	0-1	0-1	Negativo	-
5	Disúria e hematuria	30-50 30-60	0-1 0-1	<i>E. coli</i> <i>Enterobacter aerogenes</i>	Prostatite
6	Estrangúria	80-100	10-20	<i>Staphylococcus</i> spp.	Ureostomia
7	Hematuria; disúria	2-6	100-150	<i>Staphylococcus</i> spp.	-
8	Hematuria, disúria	100-150	0-1	Negativo	Neoformação mamária
9	Sem sinais	0-1	0-1	Negativo	Hepatopatia
10	Sem sinais	0-1	0-1	Negativo	Hiperadrenocorticismo
11	Sem sinais	0-1	0-1	Negativo	Quisto prostático
12	Hematuria e disúria	0-1	1-2	Negativo	-
13	Disúria	2-4	0-1	<i>E. coli</i>	Piometra
14	Sem sinais	0-1	0-1	Negativo	Diferencial espondilite e espondilose
15	Disúria e tenesmo	4-10	3-5	<i>E. coli</i>	Neoformação vesical na região trígono
16	pielonefrite	100-150	2-10	<i>E. coli</i>	-
17	Sem dados	Sem dados		<i>E. coli</i>	Sem dados
18	Sem sinais clínicos	0-1	0-1	Negativo	Ruptura vesícula biliar
19	Sem sinais	0-1	100-150	Negativo	IR
20	Sem sinais	0-1	0-1	Negativo	IR e cardiopatia
21	Sem sinais	0-1	0-1	Negativo	DM, hiperadrenocorticismo
22	Sem sinais	4-8	0-1	Negativo	Hipotiroidismo, cardiopatia, osteoartrose+
23	Disúria, hematuria	50-60	1-3	<i>Proteus</i> spp.	Retenção urina comportamental

DM (diabetes mellitus); IR (insuficiência renal); spp. (espécies).

Quanto à espécie felina, foram realizadas 16 uroculturas em 15 animais (tabela 11). Houve isolamento somente em 4 amostras, o que corresponde a 25%. Todos os isolamentos

foram positivos para a bactéria *E. coli*, e desses, dois animais não apresentaram resistência aos antibióticos. Um animal apresentou perfil fenótipo de Amp C – classe C, segundo a classificação de Ambler, e o outro, resistência à cefalotina e enrofloxacina (tabela 12). Três animais foram classificados como apresentando cistite infecciosa esporádica e apresentavam doenças concomitantes, como hipertireoidismo e insuficiência renal crônica. Um deles apresentava alterações ecográficas compatíveis com pielonefrite e os sinais clínicos eram inespecíficos. O último paciente tinha hiperaldosteronismo renal e defeito congênito renal, e foi classificado como portador de cistite infecciosa persistente.

Tabela 11 – Resenha, isolamento bacteriano e doenças concomitantes nos felinos

Doente felino	Sexo	Idade	Raça	Isolamento bacteriano	Doenças concomitantes
24	Fêmea	6 anos	SRD	Negativo	-
25	Macho	10 anos	SRD	Negativo	Hipertireoidismo
26	Macho	4 meses	SRD	Negativo	-
27	Fêmea	18 anos	Siamês	<i>E. coli</i>	IR
28	Macho	15 anos	SRD	Negativo	IR, pancreatite
29	Fêmea	7 anos	SRD	Negativo	-
30	Macho	4 anos	SRD	Negativo	Neoformação na parede da bexiga urinária
31	Fêmea	5 anos	SRD	<i>E. coli</i>	Hiperaldosteronismo renal secundário e defeito congênito renal
32	Macho	6 anos	SRD	Negativo	-
33	Macho	14 anos	SRD	Negativo	-
34	Fêmea	19 anos	DPC	<i>E. coli</i>	Hipertireoidismo, cardiopata IR
35	Fêmea	9 anos	SRD	Negativo	Dilatação pelve renal
36	Fêmea	9 anos	SRD	Negativo	-
37	Fêmea	10 anos	SRD	<i>E. coli</i>	IR
38	Macho	2 anos	SRD	Negativo	-

IR (insuficiência renal); SRD (Sem raça definida).

Doze amostras apresentaram resultados negativos para o isolamento bacteriano e referiam-se a onze animais: quatro relacionados com cistite idiopática felina com sinais clínicos de hematúria e disúria; três animais apresentaram-se à consulta com sinais clínicos inespecíficos e tinham doenças concomitantes tais como hipertireoidismo, insuficiência renal, pancreatite e dilatação de pélvis renal no exame ecográfico. Um dos pacientes felinos veio somente para o exame de urina e não houve acesso ao historial clínico. Por fim, três animais realizaram o exame urinário como rotina. E o teste de estatística de significância demonstrou que, apesar de 100% das amostras com isolamento bacteriano englobarem gatos com doenças e alterações concomitantes, 36,36% das amostras negativas também apresentavam doenças concomitantes, com $p=0,0883$, com a correção FDR $p= 0,1177$.

Tabela 12 – Sinais clínicos associados a doença urinária, análise do sedimento urinário, perfil de resistência aos antibióticos e classificação da cistite em felinos

Doente felino	Sinais clínicos	Sedimento urinário (leucócito por campo 400X)	Sedimento urinário (eritrócito por campo 400X)	Isolamento	Perfil de resistência aos antibióticos	Classificação cistite (de acordo com ISCAID, 2019)
24	Hematúria	10 a 15	10 a 15	Negativo	-	CIF
25	Sem sinais	0-1	0-1	Negativo	-	-
26	Sem sinais	0-1	0-1	Negativo	-	-
27	Pielonefrite	100-120	0-1	<i>E. coli</i>	Sem resistência	CBE
28	Sem sinais	Sem dados		Negativo	-	-
29	Sem sinais, porém já foi acompanhada por CIF	0-1	0-1	Negativo	-	CIF
30	Hematúria	4-6	12-15	Negativo	-	CIF
31	Disúria	5-10	0-1	<i>E. coli</i>	Cefalotina e enrofloxacina	CBR
32	Hematúria	0-1	1-4	Negativo	-	CIF
33	Sem sinais	Sem dados	Sem dados	Negativo	-	-
34	Disúria	15-20	0-1	<i>E. coli</i>	Sem resistência	CBE
35	Dilatação pelve renal	Sem dados		Negativo	-	-
36	Sem dados	Sem dados		Negativo	-	-
37	Disúria	100 a 150	2-5	<i>E. coli</i>	Amp C- classe C	CBE
38	Sem sinais	0-1	0-1	Negativo	-	-

AmpC (Ampicilinase de classe C); CBE (cistite bacteriana esporádica); CBR (cistite bacteriana recorrente); CIF (cistite idiopática felina); ISCAID (International Society for Companion Animal Infectious Diseases).

A presença de leucócitos no sedimento urinário em gatos com isolamento bacteriano foi de 100% nas amostras, e nas amostras sem isolamento bacteriano, foi de 25%, o que representou $p=0,045$ com correção FDR $p=0,091$.

Em relação ao tratamento dos caninos (tabela 13) que apresentavam cistite bacteriana recorrente e que apresentavam sinais clínicos exacerbados e doenças concomitantes à presença de bacteriúria e piúria, recorreu-se ao uso empírico de amoxicilina associada a ácido clavulânico (25mg/kg/ BID-PO). Naqueles que tinham envolvimento prostático, a escolha foi enrofloxacin (5mg/kg SID), até a confirmação de sensibilidade ao antibiótico. Já nos felinos aguardou-se o resultado da urocultura para confirmação da cistite bacteriana, com exceção do animal 31, devido às doenças concomitantes e histórico clínico optou-se pela cefovecina.

Tabela 13 – Tratamento e evolução clínica dos pacientes com cistite bacteriana

Doente	Classificação	Tratamento estabelecido	Evolução
1	CBR	Antes do resultado da urocultura foi medicado com amoxicilina + ác. clavulânico: (25mg/kg-BID-VO) - urocultura resistente, alterou-se para sulfametixazol+ trimetoprim: 30 mg/kg BID-PO, 15 dias e manutenção 1 vez por semana (dados não disponíveis) associado ao arando 4mg/5kg, SID- PO	Boa evolução
2	CBR	Amoxicilina + ác. clavulânico: 25mg/kg-BID-PO, 14 dias	Boa evolução
3	CBR	Enrofloxacina: 5mg/kg SID- PO, 30 dias	No final do tratamento - cultura negativa e 30 dias depois novo isolamento de <i>E. coli</i> – tratado novamente com enrofloxacina mesmo via e dosagem por 30 dias.
5	CBR	Enrofloxacina: 5mg/kg- SID- PO, 20 dias	Após 20 dias do antibiótico nova sintomatologia e com isolamento de <i>E. coli</i> - enrofloxacina (5mg/kg- SID-PO), 30 dias associado ao extrato de <i>cranberry</i> 4mg/5kg, SID- PO
6	CBE	Cefazolina: 22mg/kg – IV, 7 dias, TID + Enrofloxacina: 5mg/kg- SID- SC, 15 dias	Boa evolução
7	CBE	Enrofloxacina: 5mg/kg- SID- PO, por 3 dias	Boa evolução
13	CBR	Amoxicilina + ác. clavulânico: 25mg/kg-BID-VO, 20 dias	Nove dias após o início do tratamento, cirurgia piometra (doença concomitante) e após 3 dias ainda na presença de sinais de cistite, houve a associação de Enrofloxacina (5mg/kg- SID-PO, 15 dias).
15	CBE	Amoxicilina + ác. clavulânico: 25mg/kg BID-VO - Enrofloxacina: 5mg/kg SID- VO	Após 3 dias de tratamento a tutora optou por eutanásia
16	CBE	Sulfametixazol+ trimetoprim: 30mg/kg BID-PO, 30 dias	Boa evolução
17	-	Sem dados	Sem dados
23	CBR	Enrofloxacina: 5mg/kg – SID- PO, 15 dias	No terceiro dia de tratamento o doente apresentou emese, devido à terapêutica, e a cefovecina foi recomendada (8 mg/kg a cada 15 dias – SC- duas doses) – com boa evolução
27	CBE	Sem dados terapêuticos	Boa evolução
31	CBR	Cefovecina: 8mg/kg-SC a cada 15 dias, no total de 3 doses	Devido às doenças concomitantes ocorreram novas infecções e optou-se por injeções de cefovecina associado ao arando
34	CBE	Enrofloxacina: 5mg/kg-SID- PO, 14 dias	Boa evolução
37	CBE	Clindamicina: 20mg/kg SID-PO, 14 dias	Boa evolução

BID (*bis in die*- duas vezes ao dia); CBE (cistite bacteriana esporádica); CBR (cistite bacteriana recorrente); SID (*semel in die* - uma vez ao dia); SC (subcutâneo); TID (*ter in die* - três vezes ao dia) PO (via oral).

A representação da terapêutica utilizada nos animais é apresentada no Gráfico 6, de acordo com a classificação da cistite esporádica ou recorrente.

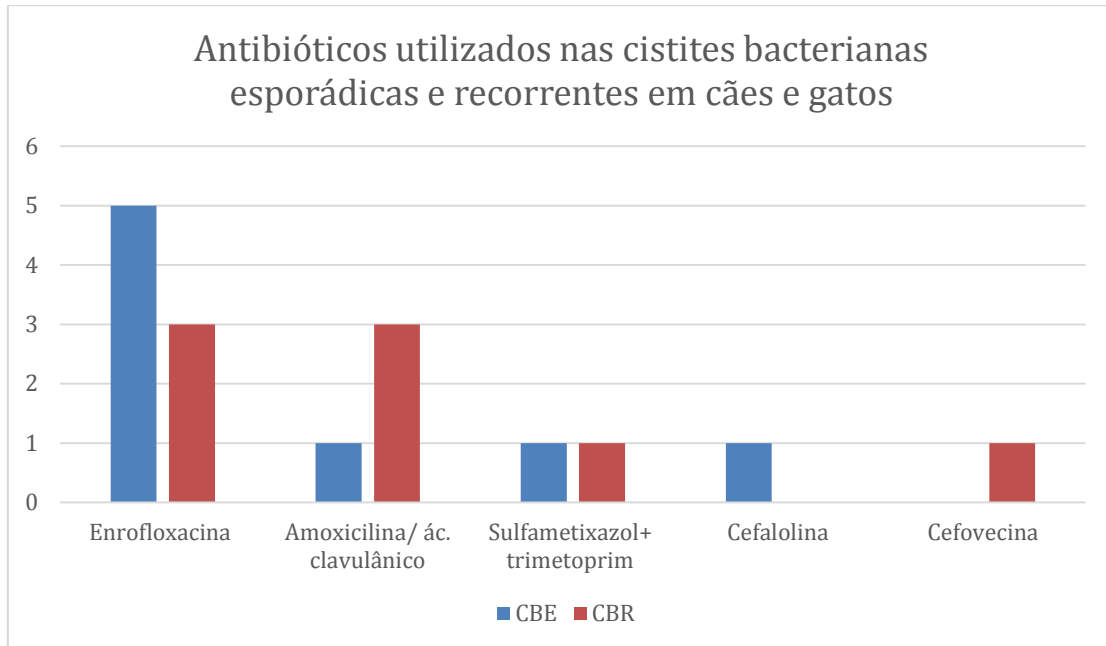


Gráfico 6 – Antibióticos utilizados nas cistites bacterianas esporádicas e recorrentes em cães e gatos

4 DISCUSSÃO

As ITU de origem bacteriana apresentam uma incidência mais elevada em cães do que em gatos, estando também descritas com maior frequência em fêmeas de ambas as espécies (Carvalho *et al.*, 2014; Weese *et al.*, 2019). Este trabalho, apresentou o mesmo padrão relativamente ao sexo dos animais, visto que 60% dos isolamentos foram realizados em fêmeas, das espécies canina e felina. Relativamente à idade e raça de cães com ITU persistente ou recorrente, existiu bastante variação, no entanto, observou-se uma maior incidência em fêmeas com idade avançada (média de 7-8 anos), o que está de acordo com a literatura veterinária consultada (Ling *et al.*, 2001; Thompson *et al.*, 2011; Patterson *et al.*, 2016). Quanto às fêmeas com CBR analisadas neste trabalho, apresentavam média de idades de 10,5 anos nas cadelas e 5 anos na única gata classificada como CBR.

A ITU canina não complicada, ocorre em aproximadamente 14% dos cães durante as suas vidas e resolvem-se num prazo de duas a três semanas com o uso de antibióticos orais. Já a persistência e recorrência da ITU, está presente em 4,5% dos cães atendidos, ou 0,3% de cães hospitalizados, estando associada a bactérias refratárias, sendo que o tratamento com antibióticos convencionais pode apresentar falhas. (Seguin *et al.*, 2003; Thompson *et al.*, 2011). Cerca de 95% dos casos subclínicos estão associados a alguma doença de base, não sendo observados sinais clínicos de ITU como estrangúria, polaquiúria ou pigmentúria, e metade representa os casos recorrentes ou persistentes (Ling *et al.*, 2001; Thompson *et al.*, 2011; Patterson *et al.*, 2016).

Segundo as novas diretrizes, as cistites bacterianas devem ser classificadas em cistite bacteriana esporádica, com menos de três episódios por ano; cistite bacteriana recorrente, com três ou mais episódios por ano ou dois ou mais em seis meses; bacteriúria subclínica, a mudança visa facilitar a compreensão e guiar o tratamento dos animais com ITU, deixando alguns aspetos mais claros principalmente em relação a alterações ou doenças concomitantes (Weese *et al.*, 2019).

No presente trabalho, a classificação baseou-se nas novas diretrizes e apresentou um total de 23 cães (43,48% machos e 56,52% fêmeas) que foram submetidos a urocultura, sendo 6/(23) classificados como CBR com três machos e três fêmeas, 4/(23) como CBE com dois machos e duas fêmeas, e 15 gatos (40% machos e 60% fêmeas), sendo 1/(15) como CBR com uma fêmea e 3/(15) como CBE com três fêmeas. No entanto, os dados avaliados neste trabalho representam uma amostra pequena e a grande maioria dos animais analisados apresentavam sinais clínicos específicos de ITU ou tinham sinais inespecíficos, porém

possuíam alterações ou doenças concomitantes descritas como fatores predisponentes para a ITU, de modo que os resultados não podem ser representativos de uma população com distribuição normal.

Em relação à bacteriúria subclínica, as novas diretrizes não recomendam o rastreio em animais sem sinais clínicos específicos, mesmo aqueles que apresentem alterações ou doenças concomitantes relacionadas com a predisposição de ITU. No tratamento, as exceções aplicam-se aos animais com sinais de pielonefrite e/ ou bacteriemia sem causa conhecida (Weese *et al.*, 2019). Nos cães e gatos com alterações no exame ultrassonográfico compatíveis com pielonefrite, as amostras de urina foram submetidas para cultivo aeróbio, e mesmo com o rastreio, não houve identificação de bacteriúria subclínica neste trabalho.

Pode-se suspeitar de pielonefrite com base numa cultura bacteriana aeróbia positiva, acompanhada de sinais sistêmicos como febre, letargia, poliúria, polidipsia, dor à palpação renal, achados laboratoriais (azotemia, cilindúria e neutrofilia periférica com ou sem desvio a esquerda), no entanto, os sinais do exame ultrassonográfico como a dilatação pélvica renal, podem estar presentes em animais saudáveis e não são considerados achados específicos (D'Anjou *et al.*, 2011). Num trabalho de Jakovljevic *et al* (1990), os autores identificaram pielectasia unilateral ou bilateral em 70% dos cães submetidos a quimioterapia sem alterações renais, quando a diurese foi induzida com solução salina a 0,9%. Isso demonstra o desafio para o diagnóstico de pielonefrite, devendo este, estar sempre ser associado à história clínica, exame físico, laboratorial e de imagem.

Entre os vários fatores de risco descritos como causa do aumento da prevalência de ITU em cães, encontramos a doença do disco intervertebral tratada cirurgicamente, cateterização da bexiga esporádica ou intermitente, colocação de tubo de cistotomia, hiperadrenocorticismo, diabetes *mellitus*, administração crônica de corticosteroides (Forrest *et al*, 1990; Bubenik & Hosgood, 2008; Thompson *et al.*, 2011). As raças que apresentam maior prevalência são o *poodle*, *german shepherd*, *labrador retriever*, *golden retriever*, *dachshund*, *doberman*, *springer spaniel*, *cocker spaniel*, *dálmata*, *basset hound*, *great dane*, *malamute do alaska* e *rottweiler*, *sheepdog* (Forrest *et al*, 1990; Bubenik & Hosgood, 2008; Thompson *et al.*, 2011). A relação entre as doenças concomitantes e as ITU foi alvo de investigação neste trabalho, não se tendo demonstrado uma elevada correlação, com valor de $p=0,1895$ nos cães e $p=0,1177$ nos gatos, mas o mesmo comentário feito anteriormente vale para essa correlação, uma vez que a maioria dos animais pesquisados apresentavam alterações ou doenças concomitantes.

Forrest *et al.* (1990) indicaram a urocultura como rotina para os animais diabéticos e com hiperadrenocorticismos, mesmo sem apresentar sinais clínicos, no sentido de evitar bacteriemia. A diabetes *mellitus* também foi alvo de pesquisa do estudo de McGuire *et al.* (2002), que sugeriram a pesquisa de infecções ocultas do trato urinários em cães com diabetes através da urocultura. No entanto, as últimas diretrizes não recomendam a urocultura de uma forma rotineira, mesmo nos doentes com endocrinopatias, mas com exceções, que incluem glicemias descontroladas ou presença de uma bacteriemia de origem desconhecida (Weese *et al.*, 2019).

Neste trabalho, a maior parte das cistites recorrentes foi identificada em animais que apresentavam doenças ou alterações concomitantes, e as endocrinopatias estavam associadas em cinco cães (hiperadrenocorticismos, diabetes *mellitus* e hipotireoidismo) e em três gatos (hipertireoidismo e hiperaldosteronismo renal). O isolamento bacteriano estava presente em 1/(5) dos cães e apresentava sinais clínicos de ITU, classificado como CBR. Os cães com endocrinopatias e que a cultura foi negativa não apresentavam sinais clínicos de ITU, mas sim sinais clínicos inespecíficos. Em relação aos gatos, 2/(3) foi isolado *E. coli*, esses felinos apresentavam sinais clínicos compatíveis com ITU, um foi classificado como CBR e o outro como CBE e, da mesma forma, o gato em que não houve isolamento bacteriano apresentava sinais clínicos inespecíficos.

Na literatura veterinária, estão descritas outras desordens que possivelmente contribuem com ITU recorrentes em cães, como defeitos anatômicos (uretostomia, ratura uretral, ureter ectópico, incontinência etc.), alterações no urotélio (urolitíase, carcinoma de células de transição), alteração da composição urinária (hipoadrenocorticismos, diabetes *mellitus*), disfunção de micção (paraparese, dissinergia do destrutor, quistos ou abscessos prostáticos) e alterações do sistema imunitário (corticoterapia, quimioterapia, lúpus eritematoso sistêmico, hiperadrenocorticismos) (Olby *et al.*, 2017; Thompson *et al.*, 2011).

Neste trabalho, um dos cães que tinha uma uretostomia pré-escrotal foi classificado com CBR. A disfunção da micção, para além da relacionada a diabetes *mellitus*, foi vista em duas cadelas, uma com alteração comportamental de retenção de urina e outra que apresentava neoplasia na região do triângulo vesical, tendo as duas sido classificadas como CBR. Além dessas alterações, os doentes caninos deste trabalho cujo isolamento bacteriano foi positivo apresentavam: doença renal, doença degenerativa espinhal, pancreatite, prostatite, pielonefrite, piometra, e todos foram associados a sinais clínicos de ITU. Em relação à cadela com piometra, classificada como CBR, a *E. coli* isolada na parede uterina e amostra de urina

apresentaram o mesmo perfil de resistência. Hagman & Greko (2005) correlacionaram o perfil de resistência de *E. coli* isolada no útero infetados com *E. coli* isolada em urinas em cadelas internadas ou que se apresentaram em laboratório e concluíram ser difícil extrapolar os resultados epidemiológicos dos isolados de urina para o auxílio do tratamento de piometras. Recomenda-se culturas uterinas na piometra para direcionar o tratamento.

As ITU foram correlacionadas com a doença renal num estudo de Foster *et al.* (2018), em que foram analisados 182 cães com doença renal crônica, tendo sido constatado que o isolamento bacteriano foi obtido em 18% dos animais, mas a bacteriúria subclínica estava presente em 45% das amostras, detetou-se também a presença de pielonefrite em 40% dos animais e a cistite em 15 % dos animais. Num outro estudo de Lamoureux *et al.* (2018), foram analisados 201 cães com doença renal crônica, obtiveram isolamento bacteriano nas amostras de urina em 32% dos cães, porém a maioria eram doentes tinham cistite subclínica sem presença de sinais clínicos, o que muito provavelmente se pode descrever como bacteriúria subclínica.

Analisando o presente trabalho, verifica-se que os animais com doença renal também realizaram análise de urina. Dos três cães que apresentavam doença renal crônica, apenas um deles apresentou um isolamento bacteriano na urina e o mesmo animal apresentava também doença degenerativa espinhal e pancreatite, tendo sido classificado como CBR. Já nos gatos, dois apresentavam doença renal, no entanto, não foram realizados isolamentos bacterianos em ambos os casos.

Os cães cujo isolamento bacteriano nas amostras de urina foi negativo, apresentavam hepatopatia, quistos prostáticos, espondilose, rutura da vesícula biliar, insuficiência renal, cardiopatia e atopia, mas não apresentavam sinais clínicos de ITU.

A prostatite bacteriana deve ser diagnosticada com o isolamento bacteriano da próstata e a amostra pode ser obtida pela punção da próstata guiada por ultrassons, ou por cultura da terceira fase do ejaculado, no entanto, este último apresenta uma especificidade menor. A extrapolação de resultados de urocultura para o diagnóstico e tratamento de prostatite bacteriana pode não condizer com a realidade (Ling *et al.*, 1990; Weese *et al.*, 2019).

Os animais deste estudo que apresentavam alterações ultrassonográficas da próstata, não foram classificados quanto à presença ou ausência de prostatite bacteriana dado que em nenhum deles foi realizado cultivo de aspirados da próstata ou cultura do ejaculado. Dois cães apresentavam alterações prostáticas na ecografia, um com quisto prostático em que não houve isolamento bacteriano na amostra de urina e outro com prostatite em que foi isolado *E. coli* e,

em outra amostra, *Enterobacter aerogenes*, tendo sido classificado com CBR com envolvimento prostático.

Quanto aos felinos sem isolamento bacteriano na urina 11(15), apresentavam doenças concomitantes como hipertireoidismo, insuficiência renal, pancreatite e dilatação de pelve renal no exame ecográfico, tendo sido quatro animais classificados como tendo CIF e com sinais clínicos de ITU.

A CIF nos gatos tem uma grande prevalência, e o seu diagnóstico é pouco preciso, devido à ausência de um teste com sensibilidade e especificidade adequada. O ideal, para além da recolha do historial clínico detalhado, principalmente no que se refere ao ambiente em que o felino habita e o exame físico, consiste na exclusão de doenças que fazem parte dos seus diagnósticos diferenciais, como as cistites bacterianas, pielonefrites e obstruções mecânicas do sistema urinário (Westropp & Buffington, 2004; Westropp *et al.*, 2019). A cultura da urina é de extrema importância para a confirmação de cistites bacterianas, devendo-se aguardar a confirmação do isolamento e associar aos sinais clínicos, antes de prescrever antibióticos (Weese *et al.*, 2019). Num estudo realizado na Noruega, por Saevick *et al.*, (2011), a cistite bacteriana foi observada apenas em 11% dos gatos com sinais de doença do trato urinário inferior, tendo sido a maioria (55%) diagnosticada como CIF.

No presente trabalho, ocorreu o mesmo em todos os casos, o número de CIF em gatos foi de 4/(15) e apresentavam como sinal clínico a hematúria. Foram tratados de acordo com as recomendações da MEMO.

Apresenta uma grande importância, aplicar todos os esforços para identificar o agente na urocultura, classificar as ITU, e principalmente reconhecer a CIF nos gatos e a bacteriúria subclínica nos cães, dado que a bacteriúria subclínica em gatos apresenta valores muito baixos (Eggertsdóttir *et al.*, 2011). Estes esforços, vão-se refletir numa restrição da prescrição de antibióticos, evitando assim o desenvolvimento de resistências bacterianas. É fundamental uma mudança de postura, com vista a eliminar a crença de que os antibióticos não fazem mal, e que mais vale usa-los de forma excessiva, do que não os usar. O crescimento das resistências aos antibióticos observado especificamente em agentes patogénicos urinários (Ball *et al.*, 2008), adicionado à falta de pesquisas para novos grupos de antibióticos, conduz a um cenário futuro, em que as infeções voltarão a tornar-se uma das principais causas de morte, chegando a ultrapassar as mortes relacionadas com cancro (O'Neil, 2016).

As ITU, em medicina humana, estão associadas a infecções relacionadas com os cuidados de saúde. Este aspeto foi apurado em unidades de cuidados continuados integrados de Portugal no ano 2017 pelo Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistências aos Antimicrobianos (PPCIRA). As ITU ocuparam o primeiro lugar em prescrições de antibióticos em humanos, tendo atingido os 34% das prescrições, seguido por 25% de prescrições de antibióticos para as infeções respiratórias. Como consequência do trabalho desenvolvido pelo PPCIRA desde 2013, verificou-se uma redução na prescrição de antibióticos em quase 5%, principalmente devido à redução de prescrição de aminoglicosídeos e fluoroquinolonas (DGS, 2018).

A medicina veterinária contribui para o aumento de consumo de antibióticos, tanto em animais de produção, como em animais de companhia. As ITU em pequenos animais são responsáveis por uma elevada procura de antibióticos (Jessen *et al.*, 2014). Outro estudo que reforça estes dados, foi realizado por Schmitt *et al.* (2019), neste os autores analisaram a prescrição de antibióticos em gatos com doenças respiratórias, ITU e abscessos num hospital universitário e 14 clínicas particulares. As ITU corresponderam ao maior número de casos, tendo-se concluído que em todas as afeções, houve excessiva prescrição de antibióticos. Neste último estudo verificou-se também, que a maioria dos veterinários das clínicas particulares tomavam a decisão da prescrição de antibióticos, desde que ocorresse presença de piúria e ou bacteriúria no sedimento de urina, e na maioria das vezes, o isolamento bacteriano não era realizado.

No presente estudo, foi correlacionada a presença de piúria com isolamento bacteriano em cães e gatos e o resultado da relação nos gatos foi de $p = 0,091$, não demonstrando significância. Em cães, com $p = 0,0006$, houve significância, porém nessa espécie há grande possibilidade de haver bacteriúria subclínica, devendo sempre ser relacionado, o isolamento bacteriano na urocultura com os sinais clínicos. Num trabalho de O’Niel *et al.* (2013), os autores já tinham documentado a falta de consistência de a piúria, poder predizer o isolamento bacteriano. Um estudo retrospectivo de revisão de 40 anos (1969 a 1995) de pacientes caninos, realizado por Ling *et al.* (2001), revelou que na maior parte da década de 1970, as uroculturas eram solicitadas apoiando-se na história clínica do paciente canino. A ITU era associada à disúria, estrangúria, poliúria, polaquiúria. No entanto, nos últimos 15 anos do estudo, houve uma mudança de atitude, sendo solicitada urinálise simples como exame de rotina, independente do motivo da admissão do doente, e se o exame de sedimento apresentasse piúria ou presença de bactérias, era solicitada a cultura posterior quando as amostras

estivessem refrigeradas, o que pode sugerir um excesso de recurso a esta ferramenta diagnóstica.

Para além da restrição na prescrição, deve-se ser preciso e assertivo no tratamento, eliminando os sinais clínicos, e quando possível o agente, com o mínimo de efeitos colaterais tais como a resistência aos antibióticos (Schmitt *et al.*, 2019; Weese *et al.*, 2019). Uma estratégia que está associada ao sucesso no combate às resistências bacterianas, é o estabelecimento de bancos com os dados de resistências para cada região, pois a *E. coli* e os padrões de resistência diferem entre regiões geográficas distintas (Zhanell *et al.*, 2005), e o sequenciamento genómico, que auxilia na identificação de genes e plasmídeos de resistência. Os trabalhos que recorrem a dados epidemiológicos locais, são de extrema importância. Nesta linha de investigação, O'Keefe *et al.* (2010) descreveram a primeira ESBL CTX-M-14 em isolados de *E. coli* de amostras de urina em cães e gatos, Hou *et al.* (2012) descreveram CTX-M-65 e CTX-M-14 em *E. coli* obtidas de cães e gatos na China e Costa *et al.* (2004) descreveram CTX-M-1 em amostras de fezes de cães e gatos em Portugal.

A identificação rigorosa de agentes patogénicos no trato urinário é fundamental e requer técnicas apropriadas de colheita, para evitar a contaminação com bactérias fecais. A *E. coli* é o agente patogénico isolado com mais frequência em ITU de humanos, gatos e cães, ocorrendo em 33-55% dos casos nestes dois últimos. (Ling *et al.*, 2001; Thompson *et al.*, 2011). No presente trabalho, a *E. coli* representou 60% dos isolamentos nos cães e 100% nos gatos

A maioria das *E. coli* patogénicas extraintestinais (ExPEC) em humanos pertencem a um grupo filogenético chamado B2 (o qual contém mais genes virulentos) e uma pequena parte ao grupo D, diferenciando-se dos grupos intestinais e comensais, A e B1 (Johnson, Inoué, Delavari, 2001). A maioria dos agentes associados às CBR envolvem organismos com perfil alargado de resistência aos antibióticos (Seguin *et al.*, 2003; Thompson *et al.*, 2011). Em cães, os quatro grupos podem desencadear uma ITU associada a uma imunidade deficiente, a características específicas patogénicas dos agentes urinários e a fatores extraintestinais de virulência, como fatores capsulares, citotoxinas, fatores de invasão, assim como adesinas que mediam a ligação com os túbulos renais e uretério vesicular (Thompson *et al.*, 2011). Thompson *et al.* (2011) descrevem uma alta prevalência de ExPEC em cistites de humanos e cães derivadas de microbiota fecal. Num estudo realizado com depósitos fecais de cães de uma área suburbana, observaram-se estirpes de *E. coli* com as mesmas características filogenéticas e de virulência encontradas nas ITU de doentes humanos, colocando os cães

como reservatórios desses agentes patogênicos (Johnson *et al.*, 2001). Num estudo de Nan *et al.* (2013) foi descrita a capacidade da *E. coli* obtida em amostras de urina de cães, em invadir células epiteliais da bexiga humana e causar citotoxicidade e produção de citocinas, conferindo-lhe um potencial zoonótico. Le *et al.* (2019) detetou um gene de virulência *E. coli* P-50 em amostras de urina num *bull terrier* da Nova Zelândia. A proporção de *E. coli* retais resistentes isoladas, está associada ao tempo de hospitalização e ao uso de fluoroquinolonas, e existe uma possibilidade de compartilhamento de estirpes bacterianas resistentes entre humanos e cães (Thompson *et al.*, 2011).

Em ITU recorrentes ou persistentes de cães, observa-se uma maior prevalência de bactérias como a *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterococcus* spp., do que em infecções comuns. No entanto, isola-se com frequência múltiplas bactérias, sendo as mais comuns a *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Proteus* spp. e *Pseudomonas* spp., o que dificulta a escolha do antibiótico (Seguin *et al.*, 2003). Tem-se observado um aumento da resistência da *E. coli* a múltiplos antibióticos, especialmente devido à reutilização dessas terapias ao se isolar a bactéria durante o diagnóstico. Entretanto, acredita-se que as uroculturas não são testes apropriados para avaliação clonal, já que apenas 4% das bactérias encontradas se apresentaram resistentes a todos os antibióticos testados (Seguin *et al.*, 2003; Thompson *et al.*, 2011).

Além do isolamento da *E. coli* no presente trabalho, houve isolamento de *Staphylococcus* spp, *Proteus* spp. e *Enterobacter aerogenes*. O perfil de resistência da *E. coli* predominante nas amostras analisadas neste trabalho foi o AmpC (6/8), sendo em quatro cães associadas a CBR, em dois cães a CBE um penicilamase classe A, e em um sem resistência aos antibióticos testados. Nos quatro gatos com isolamento *E. coli*, um apresentou perfil AmpC e era CBE, um com resistência à enrofloxacina e cefalotina e com classificação clínica CBR e dois sem resistência, com a classificação de CBE.

Os dois cães que obtiveram o isolamento *Staphylococcus* spp. apresentavam CBE, um apresentou padrão fenotípico de resistência OXA- classe D e, o outro, resistência a amicacina. O cão com isolamento de *Proteus* spp., apresentava CBR mas sem resistência aos antibióticos testados, e o isolamento *Enterobacter aerogenes* apresentava CBR com perfil AmpC. O trabalho de Ball *et al.* (2008) encontrou *Escherichia coli*, *Staphylococcus intermedius*, *Enterococcus* spp., com maior prevalência de *E. coli*, tendo ainda constatado um aumento na resistência a antibióticos com o passar o tempo.

Em relação às escolhas dos antibióticos neste estudo, para as CBE o mais utilizado foi a enrofloxacina, amoxicilina com ácido clavulânico, sulfametizazol com trimetoprim e cefalotina. Clare *et al.* (2014) não descreveu diferença nos resultados de tratamento curto com sulfonamidas em comparação à cefalexina por 7 dias em ITU não complicada em cadelas. A recomendação das novas diretrizes de tratamento de CBE é o uso de amoxicilina isolada, ou tratamento curto com trimetoprim-sulfonamida, devendo-se reservar a nitrofurantoína, fluoroquinolonas e cefalosporinas de terceira geração para os casos de resistência a amoxicilina no teste de sensibilidade. As CBR desse estudo foram tratadas com amoxicilina associada a ácido clavulânico ou enrofloxacina na maioria dos casos, seguido de cefovecina e sulfametizazol-trimetoprim.

Schmitt *et al.* (2019) referiram quais os antibióticos de primeira eleição para as ITU em gatos, sendo as aminopenicilinas potenciadas em 61% dos casos, cefalosporinas de terceira geração em 26%, fluoroquinolonas em 13%, aminopenicilinas em 12%, cefalosporinas de primeira geração em 3%, anfenicóis em 1% e tetraciclina em 1% dos casos, e ainda 13% receberam terapia combinada (duas classes de antibióticos ao mesmo momento) ou terapia seriada (classes de antibióticos diferentes em momentos diferentes). Weese *et al.* (2019) colocam como primeira opção, enquanto se aguarda o resultado do teste de sensibilidade, o uso de amoxicilina associada a ácido clavulânico, ou ainda, o uso de anti-inflamatório para os casos em que o animal esteja estabilizado e não apresente sinais clínicos exacerbados. Na suspeita de prostatite bacteriana, a enrofloxacina pode ser considerada como tratamento empírico até o resultado do teste de sensibilidade, critério que foi utilizado nos cães deste trabalho.

Atendendo a tudo o que foi descrito, pode-se afirmar que não há um tratamento único para as ITU. Deve ser apoiado em dados multifatoriais, desde o diagnóstico até à escolha do tratamento e conscientes que devemos obter a cura clínica (principal objetivo), e quando possível a cura microbiológica (objetivo secundário). Por outro lado, deve-se sempre visar o bem-estar animal, garantindo os menores efeitos colaterais, entre eles o da resistência aos antibióticos.

5 CONCLUSÃO

As ITU são alvo de muitos estudos que abordam a sua apresentação clínica e tratamento. Desde 2000, as ITU têm sofrido constantes alterações na sua classificação e critérios de tratamento.

Neste trabalho retrospectivo, a relação da piúria com isolamento bacteriano foi inconsistente em gatos e consistente em cães, porém nesta espécie deve-se considerar mais fatores além do isolamento bacteriano.

É frequente a bacteriúria subclínica em que não está indicada a prescrição de antibióticos, com exceção dos casos em que esta é o foco de bacteriemia ou motivo para o descontrolo da glicémia em animais diabéticos. Pelo fato de a amostra deste estudo ser pequena, e os animais estudados se apresentarem na sua maioria, com sinais clínicos específicos de ITU, a bacteriúria subclínica não foi detetada. A piúria isolada é inconsistente para o tratamento com antibióticos, principalmente nos felinos, na maioria acompanhados devido a CIF, e para cuja espécie se contraindica o uso de antibióticos empíricos para ITU.

O rastreio de ITU em animais com alterações e doenças concomitantes no presente trabalho mostrou-se inconsistente para as duas espécies. Os animais que fizeram despiste para ITU com doenças concomitantes apresentavam sinais clínicos inespecíficos, e na sua maioria não se confirmou o isolamento bacteriano. As últimas diretrizes não recomendam o rastreio de ITU para esses animais, com exceção dos doentes que apresentem sinais clínicos específicos de ITU, ou com as mesmas exceções para a bacteriúria subclínica.

O agente mais associado a ITU nos animais deste estudo foi a *E. coli*, com perfil fenotípico de resistência AmpC, de acordo com a classificação de Ambler.

Como conclusão final, torna-se fundamental uma reflexão sobre o uso empírico de antibióticos em animais de companhia, pois estes podem implicar efeitos adversos como alterações metabólicas nos animais, económicos quando a escolha não for assertiva, aumento no tempo de exposição aos antibióticos, o que aumenta as hipóteses de resistência aos antibióticos. A terapia empírica não deve acabar, mas deve sofrer alterações a fim de diminuir os seus efeitos adversos, devendo ser orientada por dados epidemiológicos locais e apresentação clínica, evitando uma prescrição e uso excessivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albarellos, G.A., Montoya, L., Waxman, S., Kreil, V., Ambros, L.A., Hallu, R., Rebuelto, M. (2006). Ciprofloxacin and norfloxacin pharmacokinetics and prostatic fluid penetration in dogs after multiple oral dosing. *Vet. J.*, 172, 334–339.
- Albert, X., Huertas, I., Pereiro, I., Sanfélix, J., Gosalbes, V., Perrotta, C., Perrotta, C. *et al.* (2008). Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Renal Group*, 4, 4–6. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001209.pub2>. Copyright
- Álvarez-Hernández, D. A., Garza-Mayén, G. S., V, Vázquez-López, V. Quinolonas. (2015). Perspectivas actuales y mecanismos de Resistencia. *Rev Chilena Infectol.*, 32(5), 499-504.
- Baigi, S.R., Vaden, S.L., Olby, N.J., 2017. The frequency and clinical implications of bacteriuria in chronically paralyzed dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 31, 1790–1795.
- Ball, K.R., Rubin, J.E., Chirino-Trejo, M.C., Dowling, P.M. (2008). Antimicrobial resistance and prevalence of canine uropathogens at the Western College of Veterinary Medicine Teaching Hospital, 2002–2007. *Canadian Veterinary Journal*, 49, 985–990.
- Barsanti, J. A., & Finco, D. R. (1986). Canine prostatic diseases. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 16(3), 587–599. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(86\)50063-2](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(86)50063-2)
- Benjamini, Y., Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: a Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J.R. Statist. Soc B*, 1, 289-300.
- Berent, A.C. (2016). Treatment of feline ureteral obstructions: stents versus SUBs — the last 10 years of experience. *Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine Forum, Denver, CO*, 8th–11th June 2016.
- Biegen, V. R., Slusser, P. G., Fischetti, A. J., & Geist, M. R. (2013). Infection in the Urinary Bladder of a Dog. *Javma*, 242(6).
- Black, G.M., Ling, G.V., Nyland, T.G., Baker, T. (1998). Prevalence of prostatic cysts in adult, large-breed dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 34, 177–180.
- Bleidorn, Jutta; Hummers-Pradier, Eva; Schmeima, Guido; Wiese, Birgitt; Gágyor, I. (2016). Recurrent urinary tract infections and complications after symptomatic versus antibiotic treatment: follow-up of a randomised controlled trial. *Ger. Med. Sci.*, 14, 1–6.
- Boland, L. E., Hardie, R. J., Gregory, S. P., & Lamb, C. R. (2003). Ultrasound-guided percutaneous drainage as the primary treatment for prostatic. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 39, 151–159.
- Bonkat, G., Pickard, R., Bartoletti, R., Bruyere, F., Geerlings, S.E., Wagenlehner, F., Wullt, B., 2017. Urological Infections: Guideline of the European Association of Urology. <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>. (Acedido em 27 de maio 2019)
- Bonomo, R. A. (2017). β -Lactamases: A focus on current challenges. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 7(1), 1–16. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025239>
- Brennan, S.J., Ngeleka, M., Philibert, H.M., Forbes, L.B., Allen, A.L., 2008. Canine brucellosis in a Saskatchewan kennel. *Can. Vet. J.*, 49, 703–708.
- Bryan, C. S., & Reynolds, K. L. (1984). Community-acquired bacteremic urinary tract infection: Epidemiology and outcome. *Journal of Urology*, 132(3), 490–493. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)49704-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)49704-7)
- Bubenik, L., & Hosgood, G. (2008). Urinary tract infection in dogs with thoracolumbar intervertebral disc herniation and urinary bladder dysfunction managed by manual expression, indwelling catheterization or intermittent catheterization. *Veterinary Surgery*, 37(8), 791–800. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2008.00452.x>

- Buffington, C. A., Chew, D. J., Kendall, M. S., Scrivani, P. V., Thompson, S. B., Blaisdell, J. L., & Woodworth, B. E. (1997). Clinical evaluation of cats with nonobstructive urinary tract diseases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 210(1), 46–50. Retrieved from <http://europepmc.org/abstract/MED/8977647>
- Bush, K., Bradford, P. A. (2016). β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med.*, 6: a025247.
- Bushnell, M. C., L. K. Case, M. C., Cotton, V. A., Gracely, J. L., Low, L. A., Pitcher, M. H., & Villemure, C. (2016). Effect of environment on the long-term consequences of chronic pain. *Pain*, 156(0 1), S42. <https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460347.77341.bd.Effect>
- Byron, J. K. (2019). Urinary Tract Infection. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 49(2), 211–221. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.11.005>
- Calabrò, S., Tudisco, R., Bianchi, S., Grossi, M., De Bonis, A., Isabella Cutrignelli, M. (2011). Management of struvite uroliths in dogs. *Br. J. Nutr.*, 106 (Suppl. 1), S191– S193.
- Carvalho, V.M., Spinola, T., Tavolari, F., Irino, K., Oliveira, R. M., Ramos, M. C. C. Infecções do trato urinário (ITU) de cães e gatos: etiologia e resistência aos antimicrobianos. *Pesq. Vet. Bras*, 34 (1), 62-70.
- Chou, H.-I., Chen, K.-S., Wang, H.-C., Lee, W.-M. (2016). Effects of cranberry extract on prevention of urinary tract infection in dogs and on adhesion of *Escherichia coli* to Madin-Darby canine kidney cells. *Am. J. Vet. Res.*, 77, 421–427.
- Clare, S., Hartmann, F. A., Jooss, M., Bachar, E., Wong, Y. Y., Trepanier, L. A., & Viviano, K. R. (2014). Short- and Long-Term Cure Rates of Short-Duration Trimethoprim-Sulfamethoxazole Treatment in Female Dogs with Uncomplicated Bacterial Cystitis. *J Vet Intern Med*, 28, 818–826
- Costa, D., Poeta, P., Briñas, L., Sáenz, Y., Rodrigues, J. Torres, C. (2004). Detection of CTX-M-1 and Tem -52 β -lactamases in *Escherichia coli* strains from healthy pets in Portugal. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 960-961. DOI: 10.1093/jac/dkh444
- Cowan, L.A., Barsanti, J.A., Crowell, W., Brown, J. (1991). Effects of castration on chronic bacterial prostatitis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 199, 346–350.
- Culp, W.T.N., Palm, C.A., Hsueh, C., Mayhew, P.D., Hunt, G.B., Johnson, E.G., Drobotz, K.J. (2016). Outcome in cats with benign ureteral obstructions treated by means of ureteral stenting versus ureterotomy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 249, 1292–1300.
- D’Anjou, M.-A., Bédard, A., Dunn, M.E. (2011). Clinical significance of renal pelvic dilatation on ultrasound in dogs and cats. *Vet. Radiol. Ultrasound*, 52, 88–94.
- Dahlem, D. P., Neiger, R., Schweighauser, A., Francey, T., Yerramilli, M., Obare, E., & Steinbach, S. M. L. (2017). Plasma Symmetric Dimethylarginine Concentration in Dogs with Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med*, 31,799–804. <https://doi.org/10.1111/jvim.14694>
- Dalal, S., Nicolle, L., Marrs, C. F., Zhang, L., Harding, G., & Foxman, B. (2009). Long-Term *Escherichia coli* Asymptomatic Bacteriuria among Women with Diabetes Mellitus. *Clinical Infectious Diseases*, 49, 491-497. <https://doi.org/10.1086/600883>
- Direção Geral de Saúde - DGS. 2018. Infecções e resistências aos antimicrobianos: relatório anual do Programa Prioritário. Acedido 27 de junho de 2019 em: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/infecoes-e-resistencias-aos-antimicrobianos-2018-relatorio-anual-do-programa-prioritario.aspx>
- Dorfman, M.; Barsanti, J.; Budsberg, S.C. (1995). Enrofloxacin concentrations in dogs with normal prostate and dogs with chronic bacterial prostatitis. *American Journal of Veterinary Research*, 56(3), 386-390.
- Eggertsdóttir, A. V., Sævik, B. K., Halvorsen, I., & Sørum, H. (2011). Occurrence of occult bacteriuria in healthy cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13(10), 800–803. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2011.07.004>
- Fisher, H., Oluboyede, Y., Chadwick, T., Abdel-Fattah, M., Brennan, C., Fader, M., Harrison, S., H., *et al.* (2018). Continuous low-dose antibiotic prophylaxis for adults with repeated urinary tract infections (AnTIC): a randomised, open-label trial. *Lancet Infect. Dis.* 18, 957–968.

- Forrester, S. D., Troy, G. C., Dalton, M. N., Huffman, J. W., & Holtzman, G. (1999). Retrospective Evaluation of Urinary Tract Infection in 42 Dogs with Hyperadrenocorticism or Diabetes Mellitus or Both. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 52(10), 557–560.
- Foster, J. D., Krishnan, H., & Cole, S. (2018). Characterization of subclinical bacteriuria, bacterial cystitis, and pyelonephritis in dogs with chronic kidney disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 252(10), 1257–1262. <https://doi.org/10.2460/javma.252.10.1257>
- Gágyor, I., Bleidorn, J., Kochen, M. M., Schmiemann, G., Wegscheider, K., & Hummers-Pradier, E. (2015). Ibuprofen versus fosfomicin for uncomplicated urinary tract infection in women: Randomised controlled trial. *BMJ (Online)*, 351. <https://doi.org/10.1136/bmj.h6544>
- Georgiadou, S. P., Gamaletsou, M. N., Mpanaka, I., Vlachou, A., Goules, A. V., Ziogas, D. C., Sipsas, N. V. *et al.* (2015). Asymptomatic Bacteriuria in Women With Autoimmune Rheumatic Disease: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Significance. *Clinical Infectious Diseases*, 60, 868–874. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu938>
- Gunn-Moore, D. A., & Cameron, M. E. (2004). A pilot study using synthetic feline facial pheromone for the management of feline idiopathic cystitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 6(3), 133–138. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2004.01.006>
- Hagman, R., Greko, C. (2005). Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolated from bitches with pyometra and from urine sample from other dogs. *Veterinary Record*, 157, 193-197.
- Hancock, V., Ferrieres, L., Klemm, P. (2007). Biofilm formation by asymptomatic and virulent urinary tract infections *Escherichia coli* strains. *Federation of European Microbiological Sciences Microbiology Letters*, 267, 30–37.
- Hugonnard, M., Chalvet-Monfray, K., Dernis, J., Pouzot-Nevoret, C., Barthélémy, A., Vialard, J., & Goy-Thollot, I. (2013). Occurrence of bacteriuria in 18 catheterised cats with obstructive lower urinary tract disease: A pilot study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(10), 843–848. <https://doi.org/10.1177/1098612X13477414>
- Hooton, T.M., Bradley, S.F., Cardenas, D.D., Colgan, R., Geerlings, S.E., Rice, J.C., Saint, S., Schaeffer, A.J., Tambayh, P.A., Tenke, P., *et al.* (2010). Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis*, 50, 625–663.
- Hou, J., Huang, X., Deng, Y., He, L., Yang, T., Zeng, Z., Chen, Z. *et al.* (2012). Dissimination of the Fosfomicin Resistance Gene *fosA3* with CTX-M B-Lactamase Genes and *rmtB* Carried on IncFII Plasmids among *Escherichia coli* Isolates from Pets in China. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1, 2135-2138.
- Houston, D.M., Weese, H.E., Evason, M.D., Biourge, V., van Hoek, I. (2011). A diet with a struvite relative supersaturation less than 1 is effective in dissolving struvite stones in vivo. *Br. J. Nutr.* 106 (Suppl. 1), S90–S92
- Hugonnard, M., Chalvet-Monfray, K., Dernis, J., Pouzot-Nevoret, C., Barthélémy, A., Vialard, J., & Goy-Thollot, I. (2013). Occurrence of bacteriuria in 18 catheterised cats with obstructive lower urinary tract disease: A pilot study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(10), 843–848. <https://doi.org/10.1177/1098612X13477414>
- Hutchins, R. G., Bailey, C. S., Jacob, M. E., Harris, T. L., Wood, M. W., Saker, K. E., & Vaden, S. L. (2013). The Effect of an Oral Probiotic Containing *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Bacillus* Species on the Vaginal Microbiota of Spayed Female Dogs. *J Vet Intern Med*, 27, 1368–1371
- Jaboby, G. A. (2005). Mechanisms of Resistance to Quinolones. *Clinical Infectious Diseases*, 41, S120–6.
- Jakovljevic, S., Rivers, W.J., Chun, R., King, V.L., Han, C.M. (1999). Results of renal ultrasonography performed before and during administration of saline (0.9% NaCl) solution to induce diuresis in dogs without evidence of renal disease. *Am. J. Vet. Res.* 60, 405–409.
- Janecko, N., Halova, D., Jamborova, I., Papousek, I., Masarikova, M., Dolejska, M., Literak, I. (2018). Occurrence of plasmid-mediated quinolone resistance genes in *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. recovered from *Corvus brachyrhynchos* and *Corvus corax* roosting in Canada. *Applied Microbiology*. <https://doi.org/10.1111/lam.12993>.

- Jessen, L. R., Sørensen, T. M., Bjornvad, C. R., Nielsen, S. S., & Guardabassi, L. (2015). Effect of antibiotic treatment in canine and feline urinary tract. *The Veterinary Journal*. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.12.004>
- Johnson, J.R., Stell, A.L., Delavari, P. (2001). Canine feces as a reservoir of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Infection and Immunity*, 69, 1306–1314.
- Kopecny, L., Palm, C.A., Drobatz, K.J., Balsa, I.M., Culp, W.T.N. (2017). Risk factors for urinary tract infections in cats after ureteral stent and ureteral bypass placement. Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine Forum, Washington, DC, 8th–10th June 2017
- Koutinas, A. F., Heliadis, N., Saridomichelakis, M. N., Leontides, L., Terpsidis, K., & Christodoulou, C. (1998). Asymptomatic bacteriuria in puppies with canine parvovirus infection: A cohort study. *Veterinary Microbiology*, 63(2–4), 109–116. [https://doi.org/10.1016/S0378-1135\(98\)00235-1](https://doi.org/10.1016/S0378-1135(98)00235-1)
- Lamoureux, A., Da Riz, F., Capelle, J., Boulouis, H-J, Benchekroun, G., Cadoré, J-L, Krafft, E., Maurey, C. (2019). Frequency of bacteriuria in dogs with chronic kidney disease: A retrospective study of 201 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 640–647. <https://doi.org/10.1111/jvim.15434>
- Le, V. V. H., Bruce, I., Biggs, P. J., Rakonjac, J. (2019). Draft Genome Sequence of Canine Uropathogenic *Escherichia coli* Strain Isolated in New Zealand. *American Society for Microbiology*, 8(10), e01665-18
- Lekcharoensuk, C., Osborne, C.A., Lulich, J.P., 2001. Epidemiologic study of risk factors for lower urinary tract diseases in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 218, 1429– 1435.
- Ling, G.V., Nyland, T.G., Kennedy, P.C., Hager, D.A., Johnson, D.L., 1990. Comparison of two sample collection methods for quantitative bacteriologic culture of canine prostatic fluid. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 196, 1479–1482.
- Lulich, J.P., Berent, A.C., Adams, L.G., Westropp, J.L., Bartges, J.W., Osborne, C.A. (2016). ACVIM small animal consensus recommendations on the treatment and prevention of uroliths in dogs and cats. *J. Vet. Intern. Med.* 30, 1564–1574.
- Lulich, J.P., Kruger, J.M., Macleay, J.M., Merrills, J.M., Paetau-Robinson, I., Albasan, H., Osborne, C.A. (2013). Efficacy of two commercially available, low-magnesium, urine-acidifying dry foods for the dissolution of struvite uroliths in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 243, 1147–1153.
- McGuire, N. C., Schulman, R., Ridgway, M. D., & Bollero, G. (2014). Detection of Occult Urinary Tract Infections in Dogs With Diabetes Mellitus. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 38(6), 541–544. <https://doi.org/10.5326/0380541>
- Mendóza-lópez, C. I., Del-angel-caraza, J., Alejandro, I., Barbosa-mireles, M. A., & I, A. M. C. (2017). Analysis of lower urinary tract disease of dogs *Pesq. Vet. Bras.* 37(11), 1275–1280. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2017001100013>
- Mohamaden, W. I, Hamad, Rania, H., Bahr, H. I. (2019). Alterations of Pro-Inflammatory Cytokines and Tissue Protein Expressions in Cats with Interstitial Cystitis. *Pakistan Veterinary Journal*, 8318. <https://doi.org/10.29261/pakvetj/2019.026>
- Mrkobrada, M., Ying, I., Mokrycke, S., Dresser, G., Elsayed, S., Bathini, V., Boyce, E., Luke, P. (2015). CUA Guidelines on antibiotic prophylaxis for urologic procedures. *Can. Urol. Assoc.*, 9, 13–22.
- Mulvey, M.A., Schilling, J.D., Martinez, J.J., Hultgren, S.J. (2000). Bad bugs and beleaguered bladders: interplay between uropathogenic *Escherichia coli* and innate host defenses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97, 8829–8835.
- Munita, J.M., Arias, C.A. (2016). Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol. Spectrum*, 4(2), 1-24.
- Nam EH, Ko S, Chae JS, Hwang CY. (2013). Characterization and zoonotic potential of uropathogenic *Escherichia coli* isolated from dogs. *J Micro- biol Biotechnol*, 23,422–429.
- Nicolle, L.E., Bradley, S., Colgan, R., Rice, J.C., Schaeffer, A., Hooton, T.M. (2005). Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin. Infect. Dis.*, 40, 643–654.

- Nizański, W., Levy, X., Ochota, M., & Pasikowska, J. (2014). Pharmacological treatment for common prostatic conditions in dogs - benign prostatic hyperplasia and prostatitis: An update. *Reproduction in Domestic Animals*, 49(SUPPL.2), 8–15. <https://doi.org/10.1111/rda.12297>
- Nordmann, P., Poire, L. (2005). Emergence of plasmid-mediated resistance to quinolones in Enterobacteriaceae. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 56, 463–469.
- O’Neil, E., Horney, B., Burton, S., Lewis, P. J., Mackenzie, A., & Stryhn, H. (2013). Comparison of wet-mount, Wright-Giemsa and Gram-stained urine sediment for predicting bacteriuria in dogs and cats. *Canadian Veterinary Journal*, 54(11), 1061–1066.
- O’Neill, J. (2016) Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations.
- O’Keefe, A., Hultton, T. A., Rankin, S. (2010). First Detection of CTX-M and SHV extended-spectrum β -lactamases in Escherichia coli urinary tract isolates from dogs and cats in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*, 54(8), 3489-92 doi: 10.1128/AAC.01701-09.
- Ogeer-Gyles, J., Mathews, K., Weese, J. S., Prescott, J. F., & Boerlin, P. (2006). Evaluation of catheter-associated urinary tract infections and multi-drug-resistant *Escherichia coli* isolates from the urine of dogs with indwelling urinary catheters. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(10), 1584–1590. <https://doi.org/10.2460/javma.229.10.1584>
- Olby, N.J., Vaden, S.L., Williams, K., Griffith, E.H., Harris, T., Mariani, C.L., Muñana, K. R., Early, P.J., Platt, S.R., Boozer, L., *et al.* (2017). Effect of cranberry extract on the frequency of bacteriuria in dogs with acute thoracolumbar disk herniation: a randomized controlled clinical trial. *J. Vet. Intern. Med.* 31, 60–68. <https://doi.org/10.1111/jvim.14613>
- Papich, M. G. (2012). Ciprofloxacin pharmacokinetics and oral absorption of generic ciprofloxacin tablets in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 73(7), 1085–1091. <https://doi.org/10.2460/ajvr.73.7.1085>
- Parys, M., Yuzbasiyan-Gurkan, V., & Kruger, J. M. (2018). Serum Cytokine Profiling in Cats with Acute Idiopathic Cystitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(1), 274–279. <https://doi.org/10.1111/jvim.15032>
- Patterson, C. A., Bishop, M. A., Pack, J. D., Cook, A. K., Lawhon, S. D. (2016). Effects of processing delay, temperature, and transport tube type on results of quantitative bacterial culture of canine urine. *JAVMA*, 248 (2), 183-187.
- Peterson, A.L., Torres, S.M.F., 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.* 23, 201–e243.
- Puchot, M. L., Cook, A. K., & Pohlit, C. (2017). Subclinical bacteriuria in cats: prevalence, findings on contemporaneous urinalyses and clinical risk factors. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(12), 1238–1244. <https://doi.org/10.1177/1098612X16688806>
- Ren, H., Li, X., Ni, Z.-H., Niu, J.-Y., Cao, B., Xu, J., Cheng, H., Tu, X.-W., Ren, A.-M., Hu, Y., *et al.* (2017). Treatment of complicated urinary tract infection and acute pyelonephritis by short-course intravenous levofloxacin (750 mg/day) or conventional intravenous/oral levofloxacin (500 mg/day): prospective, open-label, randomized, controlled, multicenter, non-inferiority clinical trial. *Int. J. Urol. Nephrol.*, 49, 499–507.
- Ruiz, J. (2003). Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51, 1109–1117.
- Sadeghi-bojd, S., Naghshizadian, R., Mazaheri, M., Sharbaf, F. G., Assadi, E. (2019) Efficacy of probiotic prophylaxis after the first febrile urinary tract infection in children with normal urinary tracts. *Journal of the Pediatric Infection Diseases Society*, XX(XX):1-6.
- Sævik, B.K., Trangerud, C., Ottesen, N., Sørsum, H., Eggertsdóttir, A.V. (2011). Causes of lower urinary tract disease in Norwegian cats. *J. Feline Med. Surg.* 13, 410–417.
- Stapleton, A.E., Au-Yeung, M., Hooton, T.M., Fredricks, D.N., Roberts, P.L., Czaja, C.A., Yarova-Yarovaya, Y., Fiedler, T., Cox, M., Stamm, W.E. (2011). Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin. Infect. Dis.*, 52, 1212–1217.

- Schmitt, K., Lehner, C., Schuller, S., Schüpbach-Regula, G., Mevissen, M., Peter, R. Willi, B. *et al.* (2019). Antimicrobial use for selected diseases in cats in Switzerland. *BMC Veterinary Research*, 15(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-1821-0>
- Sefatsson, K., Gustafsson, J., Spangsborg, R., Ljungquist, D., Jessen, L.R., Goericke- Pesch, S. (2018). Clinical efficacy and adverse reactions associated with potentiated sulfonamides in comparison to enrofloxacin in the treatment of acute prostatitis and prostatic abscessation in dogs — a retrospective case control study. Proceedings of the 21st Annual Congress of the European Veterinary Society for Small Animal Reproduction, Venice, Italy, 22nd–23rd June 2018.
- Segev, G., Bankirer, T., Steinberg, D., Duvdevani, M., Shapur, N.K., Friedman, M., Lavy, E. (2013). Evaluation of urinary catheters coated with sustained-release varnish of chlorhexidine in mitigating biofilm formation on urinary catheters in dogs. *J. Vet. Intern. Med*, 27, 39–46.
- Seguin, M. A., Vaden, 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(5), 622–631.
- Smarick, S.D., Haskins, S.C., Aldrich, J., Foley, J.E., Kass, P.H., Fudge, M., Ling, G.V. (2004). Incidence of catheter-associated urinary tract infection among dogs in a small animal intensive care unit. *J. Am. Vet. Med. Assoc*, 224, 1936–1940.
- Sorensen, T. M., Jensen, A.B., Damborg, P., Bjornvad, C.R., Guardabassi, L., Jessen, L.R. (2016). Evaluation of different sampling methods and criteria for diagnosing canine urinary tract infection by quantitative bacterial culture. *The veterinary journal*, 216, 168-173.
- Sullivan, L. A., Campbell, V. L., & Onuma, S. C. (2010). Evaluation of open versus closed urine collection systems and development of nosocomial bacteriuria in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 237(2), 187–190. <https://doi.org/10.2460/javma.237.2.187>
- Sykes, J.E., Hartmann, K., Lunn, K.F., Moore, G.E., Stoddard, R.A., Goldstein, R.E., 2011. 2010 ACVIM small animal consensus statement on leptospirosis: diagnosis, epidemiology, treatment, and prevention. *J. Vet. Intern. Med*, 25, 1–13.
- Thompson, M. F., Litster, A., Platell, J. L., Trott, D. J. (2011). Canine bacterial tract urinary infections: new developments in old pathogens. *The veterinary journal*, 190, 22-27.
- Wan, S. Y., Hartmann, F. A., Jooss, M. K., & Viviano, K. R. (2014). Prevalence and clinical outcome of subclinical bacteriuria in female dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 245(1), 106–112. <https://doi.org/10.2460/javma.245.1.106>
- Way, L.I., Sullivan, L.A., Johnson, V., Morley, P.S. (2013). Comparison of routine urinalysis and urine Gram stain for detection of bacteriuria in dogs. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, 23, 23–28.
- Weese, J. S., Blondeau, J., Boothe, D., Guardabassi, L. G., Gumley, N., Papich, M., Jessen, L. R., Lappin, M., Rankin, S., Westropp, J. L., Sykes, J. (2019). International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats. *Veterinary Journal*, 247, 8–25. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.02.008>
- Weese, J.S., Blondeau, J., Boothe, D., Breitschwerdt, E., Guardabassi, L., Hillier, A., Lloyd, D., Papich, M.G., Rankin, S., Turnidge, J.D., *et al.* (2011). Antimicrobial use guidelines for treatment of urinary tract infections in dogs and cats: antimicrobial guidelines working group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. *Vet. Med. Int*, 4, 1–9. <https://doi.org/10.4061/2011/263768>
- Westropp, J. L., & Buffington, C. A. T. (2004). Feline idiopathic cystitis: current understanding of pathophysiology and management. *Vet. Clin. Small Anim.*, 34, 1043–1055. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2004.03.002>
- Westropp, J. L., Delgado, M., & Buffington, C. A. T. (2019). Chronic Lower Urinary Tract Signs in Cats: Current Understanding of Pathophysiology and Management. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 49(2), 187–209. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.11.001>
- White, J. D., Cave, N. J., Grinberg, A., Thomas, D. G., & Heuer, C. (2016). Subclinical Bacteriuria in Older Cats and its Association with Survival. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(6), 1824–1829. <https://doi.org/10.1111/jvim.14598>

- Wolf, J.S., Bennett, C.J., Dmochowski, R.R., Hollenbeck, B.K., Pearle, M.S., Schaeffer, A. J. (2008) Urologic Surgery Antimicrobial Prophylaxis Best Practice Policy Panel, 2008. Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *J. Urol.* 179, 1379–1390.
- Wong, C., Epstein, S. E., & Westropp, J. L. (2015). Antimicrobial susceptibility patterns in urinary tract infections in dogs (2010-2013). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(4), 1045–1052. <https://doi.org/10.1111/jvim.13571>
- Wynn, S. G., Witzel, A. L., Bartges, J. W., Moyers, T. S., & Kirk, C. A. (2016). Prevalence of asymptomatic urinary tract infections in morbidly obese dogs. *PeerJ*, 4, e1711. <https://doi.org/10.7717/peerj.1711>
- Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, et al. (2005). Antibiotic resistance in out-patient urinary isolates: Final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA) *Int J Antimicrob Agents*, 26, 380–388.
- Zhanga, P. L. C., Shena, X., Chalmersa, G., Reid-Smitha, R. J., Slavic, D., Dicke, H., Boerlina, P. (2018). Prevalence and mechanisms of extended-spectrum cephalosporin resistance in clinical and fecal Enterobacteriaceae isolates from dogs in Ontario, Canada. *Veterinary Microbiology*, 213, 82–88.