

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE FORMIGA – UNIFOR-MG**  
**CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA**  
**BIANCA RESENDE SILVA**

**CARACTERIZAÇÃO DA MICROBIOTA E DO SEU PERFIL DE SUSCETIBILIDADE  
A ANTIMICROBIANOS DE AMOSTRAS DE URINA DE CÃES ENCAMINHADAS A  
UM LABORATÓRIO DE PATOLOGIA CLÍNICA VETERINÁRIA NO MUNICÍPIO DE  
FORMIGA - MG**

**FORMIGA – MG**  
**2020**

BIANCA RESENDE SILVA

CARACTERIZAÇÃO DA MICROBIOTA E DO SEU PERFIL DE SUSCETIBILIDADE  
A ANTIMICROBIANOS DE AMOSTRAS DE URINA DE CÃES ENCAMINHADAS A  
UM LABORATÓRIO DE PATOLOGIA CLÍNICA VETERINÁRIA NO MUNICÍPIO DE  
FORMIGA – MG

Trabalho de conclusão de curso apresentado  
ao Curso de Medicina Veterinária do  
UNIFOR – MG, como requisito parcial para  
obtenção do título de bacharel em Medicina  
Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Borges  
Acurcio

FORMIGA – MG

2020

Bianca Resende Silva

CARACTERIZAÇÃO DA MICROBIOTA E DO SEU PERFIL DE SUSCETIBILIDADE  
A ANTIMICROBIANOS DE AMOSTRAS DE URINA DE CÃES ENCAMINHADAS A  
UM LABORATÓRIO DE PATOLOGIA CLÍNICA VETERINÁRIA NO MUNICÍPIO DE  
FORMIGA - MG

Trabalho de conclusão de curso apresentado  
ao Curso de Medicina Veterinária do  
UNIFOR – MG, como requisito parcial para  
obtenção do título de bacharel em Medicina  
Veterinária.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Leonardo Borges Acurcio  
Orientador

---

Prof. Ms. Diogo Joffily  
UNIFOR-MG

---

Prof<sup>a</sup>. Dr. Telma da Mata Martins  
UNIFOR-MG

Formiga, 25 de agosto de 2020.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus, por me dar força e saúde para chegar até o final.

Agradeço ao meu sensei Leo, pela dedicação ao meu projeto de pesquisa.

Aos meus pais Mauro e Roseney, que sempre estiveram ao meu lado me apoiando ao longo de toda a minha trajetória.

Ao meu irmão Kaio, pela amizade e apoio quando mais precisei.

Aos meus amigos da graduação Ana Paula Praça, Danilo, Josiane e Wellbert, que compartilharam dos inúmeros desafios durante esses anos e por sempre me apoiarem.

E a todos os meus professores, que sempre transmitiram seu saber com muito profissionalismo.

## RESUMO

O trato urinário de cães normalmente é considerado um ambiente estéril, com exceção da uretra distal, que é composta por micro-organismos residentes, provenientes da vagina ou prepúcio. Aproximadamente 14% dos cães podem desenvolver infecção do trato urinário (ITU) durante a vida, sendo mais comuns em fêmeas e idosos. O uso indiscriminado de antimicrobianos no tratamento e prevenção de doenças do trato urinário pode contribuir para o desenvolvimento de resistência bacteriana. O objetivo deste estudo foi identificar a microbiota envolvida em transtornos do trato urinário de cães do município de Formiga-MG e estabelecer o perfil de susceptibilidade desses agentes frente a antimicrobianos comumente utilizados na rotina clínica veterinária. As amostras utilizadas foram concedidas por um laboratório de análises clínicas veterinárias do município de Formiga - MG, sendo disponibilizadas 13 amostras biológicas que foram submetidas à cultura e antibiograma. Em oito (61,5%), das 13 amostras, foi possível perceber a presença de *Staphylococcus* spp, seguido por *E. coli* (15,4%), *Enterococcus* spp. (7,7%), *Streptococcus* spp. (7,7%) e *Proteus* spp. (7,7%). Em relação ao perfil de susceptibilidade a antimicrobianos, foi possível concluir que para a base amoxicilina + ácido clavulânico, com aproximadamente 61,5% das amostras, foi o antimicrobiano com melhor eficiência.

Palavras-chave: Urinálise. Agentes antimicrobianos. Sistema urogenital.

## ABSTRACT

The urinary tract of dogs is usually considered to be a sterile environment, with the exception of the distal urethra, which is composed of resident microorganisms from the vagina or foreskin. Approximately 14% of dogs can develop urinary tract infection (UTI) during their lifetime, being more common in females and the elderly. The indiscriminate use of antimicrobials in the treatment and prevention of diseases of the urinary tract can contribute to the development of bacterial resistance. The aim of this study was to identify the microbiota involved in disorders of the urinary tract of dogs in the municipality of Formiga-MG and to establish the susceptibility profile of these agents against antimicrobials commonly used in the veterinary clinical routine. The samples used were granted by a veterinary clinical analysis laboratory in the municipality of Formiga - MG, with 13 biological samples being made available and submitted to culture and antibiogram. In eight (61.5%) of the 13 samples, it was possible to notice the presence of *Staphylococcus* spp, followed by *E. coli* (15.4%), *Enterococcus* spp. (7.7%), *Streptococcus* spp. (7.7%) and *Proteus* spp. (7.7%). Regarding the susceptibility profile to antimicrobials, it was possible to conclude that for amoxicillin + clavulanic acid, with approximately 61.5% of the samples, it was the antimicrobial with the best efficiency.

Keywords: Urinalysis. Antimicrobial agents. Urogenital system.

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Características morfológicas dos agentes bacterianos isolados nas amostras de urina de cães com suspeita de ITU.

Tabela 2 - Agentes bacterianos isolados em urocultura de cães.

Tabela 3 - Porcentagem de micro-organismos sensíveis, resistentes e com resistência intermediária para cada antimicrobiano.

## LISTA DE ABREVIATURAS

BHI – Brain Heart Infusion

DNA – Ácido desoxirribonucleico

*E. coli* – *Escherichia coli*

EXPEC – *Escherichia coli* extra-intestinal

IBCs – Comunidades bacterianas intracelulares

ITU – Infecção do trato urinário

PABA – Ácido p-aminobenzoico

PBPs – Proteína de ligação às penicilinas

*P. mirabilis* – *Proteus mirabilis*

*P. aeruginosa* – *Pseudomonas aeruginosa*

RNA – Ácido ribonucleico

UPEC – *Escherichia coli* uropatogênica



## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	10
2	REFERENCIAL TEÓRICO .....	11
2.1	INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO .....	11
2.1.1	Classificação das infecções do trato urinário .....	11
2.2	MICROBIOTA ASSOCIADA ÀS INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO .....	13
2.2.1	<i>Staphylococcus</i> spp. ....	13
2.2.2	<i>Streptococcus</i> spp. ....	13
2.2.3	<i>Enterococcus</i> spp. ....	14
2.2.4	<i>Escherichia coli</i> .....	14
2.2.5	<i>Proteus</i> spp. ....	15
2.2.6	<i>Klebsiella</i> spp. ....	15
2.2.7	<i>Pseudomonas</i> spp. ....	15
2.2.8	<i>Enterobacter</i> spp. ....	16
2.3	TERAPÊUTICA DE INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO.....	16
2.3.1	Fármacos inibidores da síntese da parede celular .....	17
2.3.1.1	Beta-lactâmicos .....	17
2.3.1.2	Glicopeptídeos e Lipopeptídeos .....	17
2.3.2	Fármacos inibidores da síntese proteica .....	17
2.3.2.1	Tetraciclina .....	17
2.3.2.2	Aminoglicosídeos .....	18
2.3.2.3	Macrolídeos, lincosamidas, estreptograminas, cloranfenicol, oxazolidinonas .....	18
2.3.3	Fármacos inibidores da síntese de ácidos nucleicos .....	18
2.3.3.1	Sulfonamidas .....	18
2.3.3.2	Fluoroquinolonas .....	19
2.4	RESISTÊNCIA BACTERIANA A ANTIMICROBIANOS .....	19
2.4.1	Mecanismos de resistência a antibióticos .....	20
2.4.1.1	Alteração de permeabilidade .....	20
2.4.1.2	Alteração do sítio de ação do antimicrobiano .....	20
2.4.1.3	Bomba de efluxo .....	21
2.4.1.4	Mecanismo enzimático .....	21

3	MATERIAL E MÉTODOS .....	22
4	RESULTADOS.....	24
4.1	Cultura bacteriana .....	24
4.2	Perfil de susceptibilidade a antimicrobianos .....	25
4.2.1	Susceptibilidade de <i>Staphylococcus</i> spp. aos antimicrobianos .....	26
4.2.2	Susceptibilidade de <i>Escherichia coli</i> aos antimicrobianos .....	26
4.2.3	Susceptibilidade de <i>Enterococcus</i> sp. aos antimicrobianos .....	26
4.2.4	Susceptibilidade de <i>Streptococcus</i> sp. e <i>Proteus</i> sp. aos antimicrobianos.....	26
5	DISCUSSÃO .....	28
6	CONCLUSÃO .....	31
	REFERÊNCIAS .....	32

## 1 INTRODUÇÃO

O trato urinário de cães normalmente é considerado um ambiente estéril, com exceção da uretra distal, que é composta por micro-organismos residentes provenientes da vagina ou prepúcio (BARSANTI, 2015). Infecções do trato urinário ocorrem principalmente por infecções ascendentes provocadas por bactérias oportunistas, provenientes da microbiota intestinal ou por contato com micro-organismos do ambiente (GIEG; CHEW; MCLOUGHLIN, 2008).

O uso indiscriminado de antimicrobianos no tratamento e prevenção de doenças do trato urinário pode contribuir para o desenvolvimento de resistência bacteriana. A carência de recursos de diagnóstico laboratorial ou a não utilização destes quando disponíveis agrava esse quadro. A suspensão do tratamento quando há melhora do quadro clínico do animal, sem seguir o tempo correto e indicado para a antibioticoterapia, também contribui para o surgimento da resistência bacteriana (MOTA *et al.*, 2005). Ademais, o uso contínuo de determinados antimicrobianos, inclusive os de eleição que são frequentemente utilizados na prática clínica, acabam por exercer uma pressão seletiva que contribui para o aparecimento de resistência ao longo do tempo, transformando os animais de companhia em reservatórios de micro-organismos resistentes (CARVALHO *et al.*, 2014).

Sendo assim, este trabalho teve por objetivo identificar a microbiota envolvida em transtornos do trato urinário de cães do município de Formiga-MG e estabelecer o perfil de susceptibilidade desses agentes frente a antimicrobianos comumente utilizados na rotina clínica veterinária.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO

Aproximadamente 14% dos cães podem desenvolver infecção do trato urinário (ITU) durante a vida, sendo mais comuns em fêmeas e idosos. Além disso, ITUs recorrentes e persistentes são frequentemente diagnosticadas na rotina clínica de pequenos animais (ROBERTS; WHITE; LAM, 2019; THOMPSON *et al.*, 2011).

De acordo com Olin e Bartges (2015), o trato urinário apresenta vários mecanismos de defesa como, por exemplo, a remoção mecânica pela micção, as barreiras físicas da mucosa, as propriedades da urina (concentração de ureia, por exemplo) e status imunológico do hospedeiro, de uma forma mais global. Infecções do trato urinário ocorrem quando há falhas nestes mecanismos de defesa e um micro-organismo virulento se adere, se multiplica e persiste em alguma porção do trato urinário.

A cistite de origem bacteriana é a doença infecciosa do trato urinário mais comum em cães, seguida pela pielonefrite, prostatite bacteriana, bacteriúria subclínica, urolitíases, além da utilização de cateter urinário que pode predispor à infecção (FERREIRA *et al.*, 2014; WEESE *et al.*, 2019).

Dentre os agentes bacterianos frequentemente isolados, *Escherichia coli* é descrita como o micro-organismo mais comum, representando cerca de 40-60% dos isolados (MAIA, 2016). Bacilos Gram negativo como: *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp. e cocos Gram positivo como: *Streptococcus* spp., *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus pseudintermedius* também podem ser encontrados com frequência (FURINI *et al.*, 2013).

#### 2.1.1 Classificação das infecções do trato urinário

Nelson e Couto (2015) classificaram as infecções do trato urinário como: simples, complicadas, recorrentes, refratárias, recidivantes, reinfecções ou bacteriúrias subclínicas. De acordo com Silva *et al.* (2018), as ITUs ainda podem ser classificadas de acordo com sua localização anatômica: inferior, quando os agentes infecciosos atingem bexiga, próstata e uretra e superior, quando os rins são acometidos.

As ITUs simples ou não complicadas normalmente ocorrem em cães saudáveis sem nenhuma evidência de doença subjacente (NELSON; COUTO, 2015). Já as ITUs complicadas, segundo Martins *et al.* (2017), podem ocorrer devido a presença de alguma lesão anatômica ou presença de doenças concomitantes, que sejam capazes de gerar uma infecção persistente; infecção recorrente e/ou falhas no tratamento. Insuficiência renal, *diabetes mellitus* ou hiperadrenocorticismo são fatores predisponentes que podem levar a uma ITU complicada, de acordo com Pressler e Bartges (2010).

Thompson *et al.* (2011) afirmam que as infecções urinárias recorrentes são relatadas com menor frequência e geralmente ocorrem juntamente com uma doença subjacente e, em alguns casos, chegam a ser assintomáticas. Uma infecção recorrente é evidenciada quando o animal apresenta três ou mais episódios de infecções por ano (WEESE *et al.*, 2011).

Uma infecção refratária é semelhante a uma recidiva, exceto pelo fato de ser caracterizada por resultados persistentemente positivos à urocultura durante o tratamento, apesar da suscetibilidade *in vitro* ao antimicrobiano utilizado, sem eliminação da bacteriúria durante ou após o tratamento (NELSON; COUTO, 2015; WEESE *et al.*, 2011).

Uma ITU recidivante pode ser provocada pela persistência de um agente bacteriano que nunca foi completamente erradicado, uma cura clínica sem cura bacteriológica. Este micro-organismo pode ser isolado em um período de três meses de depuração aparente da infecção. Uma recidiva pode surgir quando um micro-organismo se aloja na parte profunda dos tecidos, tornando-os inacessíveis aos antimicrobianos, seja por administração de doses subterapêuticas ou por casos de resistências ao antimicrobiano escolhido (NELSON; COUTO, 2015; WESTROPP; SYKES, 2013).

Já a bacteriúria subclínica é definida pela presença de bactérias na urina, conforme determinado por cultura bacteriana positiva de uma amostra de urina coletada adequadamente por cistocentese, com ausência de evidências clínicas de doença infecciosa do trato urinário (DORSCH *et al.*, 2019).

## 2.2 MICROBIOTA ASSOCIADA ÀS INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO

Carvalho *et al.* (2014) afirmaram que infecções do trato urinário podem ser provocadas tanto por bactérias Gram positivo, como: *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. e *Enterococcus* spp. quanto por Gram negativo. Aproximadamente 75% dos casos das infecções são originadas por bactérias Gram negativo como *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. e *Enterobacter* spp.

### 2.2.1 *Staphylococcus* spp.

*Staphylococcus* spp. são cocos Gram positivo, não-esporuladas e geralmente não-encapsuladas, com aspecto semelhante a um cacho de uvas à microscopia ótica. São consideradas bactérias comensais da pele e mucosas, podendo se tornar oportunistas em um quadro de imunossupressão (QUINN *et al.*, 2018; SANTOS *et al.*, 2007).

Rezende *et al.* (2019) afirmam que infecções do trato urinário inferior provocadas pela espécie *Staphylococcus intermedius*, bactéria que produz urease, faz com que o pH da urina fique mais alcalino, favorecendo a formação dos urólitos de estruvita em cadelas.

### 2.2.2 *Streptococcus* spp.

*Streptococcus* spp. são bactérias em forma de cocos apresentando-se, usualmente, em cadeias; Gram positivo, anaeróbias facultativas e fermentativas. Na maioria das vezes, são comensais em membranas mucosas e grande parte das infecções estreptocócicas são oportunistas (MAIA, 2016; QUINN *et al.*, 2018).

Bactérias do gênero produzem fatores hemolíticos e, quando cultivados em meio sólido contendo sangue, podem ser classificadas como alfa-hemolítica, beta-hemolítica ou gama-hemolítica. *Streptococcus canis* é considerado como beta-hemolítica, sendo responsável por causar endocardite e infecções na pele, em tecidos moles e no trato urinário em cães e humanos (HAENNI; LUPO; MADEC, 2018).

### 2.2.3 *Enterococcus* spp.

*Enterococcus* spp., são bactérias em forma de cocos Gram positivos, apresentando-se em cadeias curtas, anaeróbicos facultativos. Foram classificados como parte do grupo D de estreptococos e fazem parte da microbiota intestinal de cães. Esses micro-organismos podem ser encontrados em ITU ou infecções teciduais hospitalares de cães (GREENE; PRESCOTT, 2015).

De acordo com Thompson (2011), bactérias do gênero *Enterococcus* spp. são mais prevalentes em ITUs persistentes ou recorrentes, juntamente com *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Staphylococcus* spp., *Proteus* spp. e *Pseudomonas* spp.

### 2.2.4 *Escherichia coli*

*Escherichia coli*, de acordo com Guimarães *et al.* (2017), é o agente bacteriano isolado com maior frequência nas infecções urinárias. É um bacilo Gram negativo, não formador de esporos, pertencente à família *Enterobacteriaceae*, que habita principalmente o trato intestinal de humanos e animais, sendo amplamente distribuída na natureza (MOXLEY, 2013; SOUZA *et al.*, 2016).

Para Quinn *et al.* (2018), a maior parte das cepas de *E. coli* não provocam doença, mas podem gerar infecções oportunistas em outros locais como no trato urinário, em glândulas mamárias, entre outros. Fatores como idade, estado imunológico, alimentação e exposição intensa a cepas patogênicas, podem predispor a uma infecção.

Cepas de *E. coli* capazes de gerar infecções fora do trato intestinal são denominadas *Escherichia coli* extra-intestinais (EXPEC) e, dentre elas, as que provocam infecções urinárias são classificadas as *Escherichia coli* uropatogênicas (UPECs). As UPECs expressam alto grau de virulência e capacidade de formação de microcolônias ou comunidades bacterianas intracelulares (IBCs). Estas podem permanecer, principalmente, no interior das células epiteliais da bexiga de hospedeiros (AQUINO *et al.*, 2017).

### **2.2.5 *Proteus* spp.**

Segundo Rocha (2016), *Proteus* spp. são bacilos Gram negativo, anaeróbias facultativas, móveis, com flagelos peritríqueos, que fazem parte da família *Enterobacteriaceae* e são amplamente distribuídas na natureza. Estas exibem atividade proteolítica quando estão sob condições de aerobiose e anaerobiose facultativa. Dentre as propriedades bioquímicas deste gênero destacam-se a desaminação oxidativa de aminoácidos e a habilidade de hidrolisar ureia com a produção de amônia e dióxido de carbono.

De acordo com Chen *et al.* (2012), *Proteus mirabilis* é um dos patógenos responsáveis por infecções do trato urinário, porém, ao contrário dos outros membros da família *Enterobacteriaceae*, *P. mirabilis* não é um micro-organismo que usualmente gera infecções do trato urinário em hospedeiros saudáveis, sendo mais relacionado à ITU complicada.

### **2.2.6 *Klebsiella* spp.**

De acordo com Podschun e Ullmann (1998), bactérias pertencentes ao gênero *Klebsiella* são definidas como bacilos Gram negativo, da família *Enterobacteriaceae*, que podem ser encontradas na água, solo, plantas e esgoto. São responsáveis por cerca de 6-17% de todas as infecções do trato urinário. Há um aumento da sua presença em grupos específicos de pacientes em risco, por exemplo, pacientes com *diabetes mellitus*.

*Klebsiella* spp. é responsável por produzir urease, que é responsável por transformar ureia em amônia e isso pode lesar o uroepitélio e alterar o pH da urina, tornando-a mais alcalina, favorecendo assim o desenvolvimento de cálculos urinários de estruvita (KOENIG, 2015).

### **2.2.7 *Pseudomonas* spp.**

Quinn *et al.* (2018) definem bactérias do gênero *Pseudomonas* como micro-organismos Gram negativo, aeróbicos obrigatórios. *Pseudomonas aeruginosa* é a principal espécie desse gênero, sendo encontrada na pele, em membranas mucosas e em fezes de animais saudáveis.



*P. aeruginosa* é um agente bacteriano oportunista e a infecção ocorre a partir de uma porta de entrada, como, por exemplo, a presença de cateter urinário. Esta produz várias toxinas e enzimas, que promovem invasão e dano tecidual. Acomete principalmente indivíduos com o sistema imunológico comprometido (QUINN *et al.*, 2018; TENOVER, 2006).

### **2.2.8 *Enterobacter* spp.**

O gênero *Enterobacter* é formado por bactérias fermentadoras de lactose, da família *Enterobacteriaceae*, que produzem colônias mucoides. Esses agentes bacterianos estão associados a várias infecções hospitalares, como pneumonia e infecções do trato urinário e com a contaminação de dispositivos hospitalares como cateteres, sondas e marca-passos (SOARES *et al.*, 2016).

De acordo com Quinn *et al.* (2018), *Enterobacter* spp. são micro-organismos oportunistas, que a partir de uma contaminação fecal do meio contribui para a ocorrência de infecção oportunista.

## **2.3 TERAPÊUTICA DE INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO**

Para Ferreira *et al.* (2016), os agentes antibacterianos são compostos naturais ou sintéticos capazes de ocasionar a morte ou inibir o crescimento de bactérias.

De acordo com Guimarães, Momesso e Pupo (2010), os antimicrobianos podem ser categorizados em beta-lactâmicos (grupo das penicilinas, cefalosporinas, carbapeninas, oxapeninas e monobactamas), tetraciclina, aminoglicosídeos, macrolídeos, cloranfenicol, lincosamidas, peptídicos cíclicos (glicopeptídeos e lipodepsipeptídeos) e estreptograminas. Os antibióticos sintéticos são classificados em sulfonamidas, fluoroquinolonas e oxazolidinonas.

## **2.3.1 Fármacos inibidores da síntese da parede celular**

### **2.3.1.1 Beta-lactâmicos**

Os antibióticos beta-lactâmicos atuam na inibição da síntese da parede celular, impedindo a enzima transpeptidase, responsável por catalisar a transpeptidação das cadeias de peptidoglicanas da parede celular bacteriana, o que confere rigidez à parede celular (PEREIRA; OLIVEIRA, 2016).

De acordo com Guimarães, Momesso e Pupo (2010), fazem parte desse grupo as penicilinas, cefalosporinas, carbapeninas e monobactamas. Estes autores ainda citam as oxapeninas e sulfoxapeninas como parte desse grupo. Estas inibem a enzima beta-lactamase, enzima de resistência bacteriana, que degrada os beta-lactâmicos.

### **2.3.1.2 Glicopeptídeos e Lipodepsipeptídeos**

Os glicopeptídeos são fármacos que inibem a biossíntese da parede celular bacteriana, por meio da ligação com a porção D-alanil, D-alanina da cadeia lateral do peptídeo da subunidade precursora do peptidoglicano. A vancomicina e a teicoplanina são fármacos dessa classe, utilizados no tratamento de infecções por bactérias Gram positivo com resistência a diversos antibióticos (GUIMARÃES *et al.*, 2010; KAPOOR; SAIGAL; ELONGAVAN, 2017).

Guimarães, Momesso e Pupo (2010) afirmam que os lipodepsipeptídeos afetam a permeabilidade da membrana bacteriana e inibem a síntese de ácido pipoteicoico, componente da membrana externa de bactérias Gram positivo.

## **2.3.2 Fármacos inibidores da síntese proteica**

### **2.3.2.1 Tetraciclinas**

Para Maia *et al.* (2010), o mecanismo de ação das tetraciclinas se baseia na ligação destas com um sítio na subunidade 30S do ribossomo bacteriano, impedindo

a ligação do aminoacil-t-RNA no sítio A do ribossomo, evitando assim a adição de aminoácidos e, conseqüentemente, impedindo a síntese proteica.

### **2.3.2.2 Aminoglicosídeos**

Segundo Maia (2016), os aminoglicosídeos se ligam aos receptores da subunidade 30S dos ribossomos bacterianos, fazendo com que ocorram erros na leitura do código genético do RNAm. A ligação incorreta de aminoácidos ao peptídeo inibe a síntese proteica ribossômica. Os aminoglicosídeos também podem interferir no sistema de transporte de elétrons da célula; na degradação do RNA; em efeitos no metabolismo do DNA e na lesão da membrana celular.

### **2.3.2.3 Macrolídeos, lincosamidas, estreptograminas, cloranfenicol, oxazolidinonas**

Antibióticos das classes dos macrolídeos, lincosamidas, estreptograminas e oxazolidinonas são classificados como agentes bacteriostáticos, que agem na ligação do RNA ribossômico 23S da subunidade 50S, interferindo no afastamento da cadeia peptídica durante a translação, bloqueando a biossíntese de proteínas bacterianas (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

O cloranfenicol, de acordo com Maia (2016), é um composto não-ionizado, altamente lipofílico, que é capaz de penetrar as células por difusão passiva ou facilitada. Assim como os fármacos supracitados, este inibe a síntese da proteína celular, ligando-se à subunidade 50S ou 30S do ribossomo.

### **2.3.3 Fármacos inibidores da síntese de ácidos nucleicos**

#### **2.3.3.1 Sulfonamidas**

Para Nogueira *et al.* (2016), as sulfonamidas inibem a formação de ácido fólico. Estes agentes antimicrobianos impedem a síntese de ácido di-hidrofólico, um pré-folato formado a partir do ácido p-aminobenzoico (PABA) e precursores como a pteridina. As sulfonamidas ainda agem como análogos do PABA, competindo com

este substrato pela enzima di-hidropteroatosintetase e, desta forma, atuam como bacteriostáticos.

### **2.3.3.2 Fluoroquinolonas**

De acordo com Hernández, Mayén e López (2015), as fluoroquinolonas são fármacos sintéticos de amplo espectro que inibem a síntese de DNA. Estas agem diretamente na replicação bacteriana, interagindo com as enzimas DNA-girase e topoisomerase IV, que são essenciais para o processo de replicação do DNA. A enzima DNA-girase é a principal em bactérias Gram negativo, enquanto a topoisomerase IV é mais presente em bactérias Gram positivo (HERNÁNDEZ; MAYÉN; LÓPEZ, 2015; NOGUEIRA *et al.*, 2016).

## **2.4 RESISTÊNCIA BACTERIANA A ANTIMICROBIANOS**

O uso excessivo e indiscriminado dos antimicrobianos é uma das principais causas do surgimento de resistência bacteriana. A introdução dos antibióticos na terapêutica constituiu um grande avanço para a saúde pública. Entretanto, a utilização desses fármacos de forma desordenada na prevenção e tratamento de doenças, tanto no homem quanto em animais, favoreceu a seleção de bactérias resistentes. A prescrição moderada, a restrição da comercialização e utilização desordenada de antibióticos tem sido foco de discussão entre profissionais e órgãos regulamentadores de saúde mundiais, devido ao impacto da utilização desses medicamentos na saúde individual e coletiva (OLIVEIRA; MUNARETTO, 2010).

A pressão seletiva de determinados micro-organismos ocorre de acordo com os princípios da teoria de Darwin, ou seja, os indivíduos com maiores capacidades de se adaptarem ao meio possuem maiores chances de sobreviverem a determinados ambientes e deixarem mais descendentes. Sendo assim, em um ambiente com uma ampla variedade de micro-organismos que são frequentemente expostos a agentes antibacterianos pode ser inevitável a seleção de micro-organismos resistentes (NOGUEIRA *et al.*, 2016).

Para Blair *et al.* (2015), a resistência aos antimicrobianos pode ser devido a certas características de algumas espécies bacterianas que podem resistir à ação de

certo antibiótico, como resultado de características estruturais ou funcionais inerente de determinada espécie.

Já de acordo com Costa e Silva Junior (2017), a resistência pode ser adquirida quando ocorrem mutações durante a replicação celular ou induzidas através de agentes mutagênicos, como radiações ionizantes e não ionizantes. Ainda pode ser devido à aquisição de material genético exógeno presente em outros micro-organismos que possuem genes de resistência, que são disseminados por meio de mecanismos de transferência gênica horizontal, como a conjugação bacteriana, a transformação e a transdução.

#### **2.4.1 Mecanismos de resistência a antibióticos**

Segundo Costa e Silva Junior (2017), o uso indevido de fármacos antimicrobianos pode acelerar o processo de resistência, pelo fato de que no ambiente natural esses fármacos são produzidos por populações microbianas como ferramenta de competição por recursos nutricionais e espaço dentro do ambiente que ocupam. Os principais mecanismos de resistência aos antimicrobianos, de acordo com a ANVISA (BRASIL, 2007) são:

##### **2.4.1.1 Alteração de permeabilidade**

A permeabilidade limitada constitui uma das características da membrana celular externa da parede celular, composta por lipopolissacarídeos de bactérias Gram negativo. A permeabilidade da membrana ocorre através de porinas, que estabelecem canais específicos pelos quais as substâncias podem passar para o espaço periplasmático e, em seguida, para o interior da célula. A permeabilidade limitada é responsável pela resistência intrínseca dos bacilos Gram negativo à penicilina, eritromicina, clindamicina e vancomicina (BRASIL, 2007).

##### **2.4.1.2 Alteração do sítio de ação do antimicrobiano**

Alterações no sítio de ação onde atua determinado antibiótico, de maneira a impedir a ocorrência de qualquer efeito inibitório ou bactericida, constitui um dos mais importantes mecanismos de resistência. Os micro-organismos podem adquirir

um gene que codifica uma nova substância resistente ao antibiótico, substituindo o alvo original. Assim, um gene recém-adquirido pode modificar um alvo, tornando-o menos vulnerável a determinado antimicrobiano (BRASIL, 2007).

#### **2.4.1.3 Bomba de efluxo**

Coletti *et al.* (2016) afirmam que as bombas de efluxo são proteínas transportadoras envolvidas na expulsão de substâncias tóxicas do meio intracelular para o meio extracelular, sendo conhecidas como mecanismo de resistência a muitas classes de antimicrobianos.

#### **2.4.1.4 Mecanismo enzimático**

A degradação dos antibióticos por enzimas é um mecanismo de resistência bacteriana a antibióticos. As enzimas beta-lactamases hidrolisam a ligação amida do anel beta-lactâmico, destruindo o sítio de ligação dos antimicrobianos beta-lactâmicos com as Proteínas de Ligação às Penicilinas (PBPs), local onde exerceriam seu efeito antibacteriano (BRASIL, 2007).

Bactérias Gram negativo possuem grandes quantidades de enzimas, tendo várias destas a capacidade de inativar diferentes antimicrobianos beta-lactâmicos. Os genes responsáveis por codificar essas beta-lactamases podem estar sujeitos a mutações que aumentam a atividade enzimática e que são capazes de ser transferidos facilmente a outras bactérias. Além disso, as beta-lactamases produzidas por bactérias Gram negativo são secretadas no espaço periplasmático, onde podem atuar juntamente com a barreira de permeabilidade da parede celular externa, produzindo resistência significativa aos beta-lactâmicos (BRASIL, 2007).

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisadas 13 amostras biológicas de urina de cães com suspeita clínica de ITU, cedidas por um laboratório de análises clínicas veterinárias do município de Formiga-MG, no ano de 2019. As amostras foram transportadas em caixa isotérmica com gelo reciclável e analisadas no Laboratório de Microbiologia do UNIFOR-MG. A metodologia aplicada foi uma adaptação das metodologias propostas por Ferreira *et al.* (2014) e Guimarães *et al.* (2017).

As amostras foram inoculadas em caldo “Brain Heart Infusion” - BHI (Kasvi; São José dos Pinhais, Paraná), meio nutritivo que propicia o crescimento de diversos micro-organismos, e incubadas a 36°C por 24-36 horas. Após o crescimento as colônias foram estriadas em ágar “MacConkey” (Laborclin; Pinhais, Paraná), meio seletivo para enterobactérias, bactérias fermentadoras de lactose formam colônias róseas nesse meio; e ágar “CLED” (Laborclin; Pinhais, Paraná), meio nutritivo, não seletivo e diferencial destinado à cultura de urina, esse meio reduz o crescimento de bactérias do gênero *Proteus* spp., devido a baixas concentrações de eletrólitos; e incubadas a 37°C por 24 horas.

Posteriormente, as colônias foram identificadas macroscopicamente quanto a sua morfologia e coloração e, em seguida, microscopicamente por meio da coloração de Gram e análise em microscopia ótica de imersão.

As amostras de urina que apresentaram crescimento positivo em um ou em ambos os meios de cultura seletivos foram purificadas em ágar BHI, ou seja, as colônias que apresentaram características morfológicas diferentes foram selecionadas e inoculadas separadamente para, após crescimento e confirmação da pureza da colônia por meio de repiques, ser realizada a análise do perfil de susceptibilidade a antimicrobianos. A metodologia utilizada para análise foi de acordo com o recomendado pelo CLSI (2016).

A colônia purificada foi padronizada para 0,5 na escala de McFarland (correspondente a  $10^8$  UFC) em salina (0,85% NaCl) estéril e, em seguida, cada suspensão bacteriana preparada foi semeada em placa contendo ágar “Mueller Hinton” (Laborclin; Pinhais, Paraná) por meio de “swab” estéril. Os discos contendo os principais antimicrobianos de relevância para transtornos urinários no contexto da clínica médica de pequenos animais: enrofloxacino (05 µg), norfloxacino (10 µg),

amoxicilina + ácido clavulânico (30 µg) e sulfa + trimetropim (25 µg); foram espalhados de forma equidistante sobre a placa (FURINI *et al.*, 2013).

As placas foram incubadas a 37°C por 24 horas. Os halos ao redor dos discos foram medidos com auxílio de um paquímetro digital para determinação da sensibilidade ou resistência do micro-organismo isolado àquele antimicrobiano de acordo com o padronizado por CLSI (2016).



## 4 RESULTADOS

### 4.1 Cultura bacteriana

Todas as urinas com suspeita de ITU apresentaram crescimento de pelo menos um micro-organismo em cultura. Os micro-organismos foram identificados com base nos resultados descritos pelo laboratório Laborclin, fabricante dos meios utilizados, juntamente com a análise em microscopia ótica (TAB. 1). Dos 13 casos amostrados, o agente bacteriano *Staphylococcus* spp. revelou-se predominante, com oito casos registrados, representando 61,5% das amostras. Outros agentes bacterianos também foram isolados, entre os quais: a *E. coli*, com dois casos, equivalente a 15,4%; o *Enterococcus* sp., com um caso, equivalente a 7,7% das amostras; o *Streptococcus* sp., também com um caso, equivalente a 7,7%; e o *Proteus* sp., com um caso, equivalente a 7,7% da amostra. Os valores estão representados na TAB. 2.

Tabela 1 - Características morfológicas dos agentes bacterianos isolados nas amostras de urina de cães com suspeita de ITU

Agentes Bacterianos	Característica das colônias em ágar "CLED"	Características das colônias em ágar "MacConkey"	Características do micro-organismo em microscopia ótica
<i>Staphylococcus</i> spp.	Colônias amarelas, dimensão pequena, meio amarelo	Não houve crescimento	Gram positivo, cocos em arranjo de cachos de uvas
<i>Escherichia coli</i>	Colônias amarelas, dimensão grande	Colônias róseas, dimensão grande	Gram negativo, bacilo
<i>Enterococcus</i> sp.	Colônias amarelas, dimensão pequena, meio amarelo	Não houve crescimento	Gram positivo, cocos em pares
<i>Streptococcus</i> sp.	Colônias incolores, dimensão pequena	Não houve crescimento	Gram positivo, cocos em cadeias
<i>Proteus</i> sp.	Colônias azuladas, dimensão grande	Colônias incolores, dimensão grande	Gram negativo, bacilo

Fonte: A autora, 2020.

Nota: As interpretações foram realizadas com base aos resultados descritos pelo fabricante dos meios de cultura e análise em microscopia ótica.

Tabela 2 - Agentes bacterianos isolados em urocultura de cães

<b>Agentes bacterianos</b>	<b>Amostras de urina (%)</b>
<b>Gram positivos</b>	
<i>Staphylococcus</i> spp.	8 (61,5%)
<i>Enterococcus</i> sp.	1 (7,7%)
<i>Streptococcus</i> sp.	1 (7,7%)
<b>Gram negativos</b>	
<i>Escherichia coli</i>	2 (15,4%)
<i>Proteus</i> sp.	1 (7,7%)
<b>Total</b>	<b>13 (100%)</b>

Fonte: A autora, 2020.

#### 4.2 Perfil de susceptibilidade a antimicrobianos

Quando os micro-organismos foram submetidos ao teste de sensibilidade a antimicrobianos, a porcentagem de resistentes a cada um dos agentes antimicrobianos foi de: 46,1% a enrofloxacino, a norfloxacino e a sulfa + trimetropim e 23,1% a amoxicilina + ácido clavulânico. A porcentagem para micro-organismos sensíveis para cada um dos antimicrobianos foi de: 53,8% a enrofloxacino e a sulfa + trimetropim, 46,1% a norfloxacino e 61,5% a amoxicilina + ácido clavulânico. Já a porcentagem para micro-organismos com resistência intermediária foi de: 7,7% a norfloxacino e 15,4% a amoxicilina + ácido clavulânico. Os valores estão representados na TAB. 3.

Tabela 3 - Porcentagem de micro-organismos sensíveis, resistentes e com resistência intermediária para cada antimicrobiano

<b>Antimicrobiano</b>	<b>Amostras sensíveis</b>	<b>Amostras com resistência intermediária</b>	<b>Amostras resistentes</b>
Enrofloxacino (5 µg)	7 (53,8%)	-	6 (46,1%)
Norfloxacino (10 µg)	6 (46,1%)	1 (7,7%)	6 (46,1%)
Amoxicilina + ácido clavulânico (30 µg)	8 (61,5%)	2 (15,4%)	3 (23,1%)
Sulfa + trimetropim (25 µg)	7 (53,8%)	-	6 (46,1%)

Fonte: A autora, 2020.

#### **4.2.1 Susceptibilidade de *Staphylococcus* spp. aos antimicrobianos**

O *Staphylococcus* spp. foi o agente bacteriano com maior número de casos isolados em cultura, para os quais foram testados no total, quatro agentes antibacterianos diferentes. Das oito amostras, cinco apresentaram sensibilidade aos antimicrobianos enrofloxacino (62,5%), amoxicilina + ácido clavulânico (62,5%) e sulfa + trimetropim (62,5%); já em relação ao antimicrobiano norfloxacino, quatro amostras (50%) apresentaram sensibilidade. Três amostras apresentaram resistência a enrofloxacino (37,5%), a amoxicilina + ácido clavulânico (37,5%), a norfloxacino (37,5%) e a sulfa + trimetropim (37,5%). Uma amostra apresentou resistência intermediária a norfloxacino (12,5%).

#### **4.2.2 Susceptibilidade de *Escherichia coli* aos antimicrobianos**

A *E. coli* apresentou dois casos de isolamento em cultura, para os quais foram testados no total quatro agentes antibacterianos diferentes. As duas amostras de *E. coli* apresentaram resistência intermediária a amoxicilina + ácido clavulânico (100%) e as duas amostras apresentaram resistência a enrofloxacina (100%), a norfloxacina (100%) e a sulfa + trimetropim (100%).

#### **4.2.3 Susceptibilidade de *Enterococcus* sp. aos antimicrobianos**

O *Enterococcus* sp. apresentou um caso de isolamento em cultura, para os quais foram testados no total quatro agentes antibacterianos diferentes. A amostra foi sensível a amoxicilina + ácido clavulânico (100%), a amostra também apresentou resistência a enrofloxacina (100%), norfloxacina (100%) e sulfa + trimetropim (100%).

#### **4.2.4 Susceptibilidade de *Streptococcus* sp. e *Proteus* sp. aos antimicrobianos**

Assim como o *Enterococcus* sp., o *Streptococcus* sp e *Proteus* sp. apresentaram somente um caso de isolamento em cultura, para os quais foram testados no total quatro agentes antibacterianos diferentes. As amostras de *Streptococcus* sp. e de *Proteus* sp. foram sensíveis aos antimicrobianos

enrofloxacino (100%), norfloxacino (100%), amoxicilina + ácido clavulânico (100%) e sulfa + trimetopim (100%).

## 5 DISCUSSÃO

No presente estudo os agentes bacterianos Gram positivos (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus* sp. e *Streptococcus* sp.) foram isolados com maior frequência, esses resultados foram semelhantes ao estudo realizado por Silva *et al.* (2018). *Staphylococcus* spp. foi o agente bacteriano isolado com maior frequência na urocultura, discordando com a maior parte da literatura e estudos realizados nos últimos anos, que demonstraram uma maior prevalência para a *E. coli* e *Staphylococcus* spp. como o segundo agente isolado com maior frequência (CARVALHO *et al.*, 2014; FERREIRA *et al.*, 2014; FURINI *et al.*, 2013; GUIMARÃES *et al.*, 2017; MAIA, 2016; THOMPSON *et al.*, 2011; VIEIRA *et al.*, 2020; WEESE *et al.*, 2019).

*Staphylococcus* spp. são comensais da pele e podem ser encontrados em mucosas do trato respiratório superior, urogenital inferior e intestinal. Bactérias do gênero podem ser responsáveis por provocar cistite. Em cães, boa parte dos cálculos de estruvita são induzidos por processos infecciosos, geralmente por *Staphylococcus* spp. Estes são capazes de hidrolisar ureia para formar amônia e dióxido de carbono e essa reação aumenta o pH da urina e disponibiliza o amônio para formar cristais de fosfato de magnésio e amônio (QUINN *et al.*, 2005; WEESE *et al.*, 2019).

O segundo agente isolado nesse estudo com maior frequência foi a *E. coli*. Diversos estudos afirmam que a *E. coli* é um patógeno frequentemente isolado em cães com algum tipo de infecção do trato urinário. A maioria das cepas de *E. coli* extra-intestinais pertencem aos grupos filogenéticos B2 e D, e estes patógenos possuem vários fatores de virulência como: fatores capsulares, citotoxinas, fatores de invasão e sideróforos, que permitem uma maior chance de causarem algum tipo de ITU. (CLERMONT; BONACORSI; BINGEN, 2000; GUIMARÃES *et al.*, 2017; MARTINS *et al.*, 2017; ROBERTS; WHITE; LAM, 2019; THOMPSON *et al.*, 2011).

*Enterococcus* sp., *Streptococcus* sp. e *Proteus* sp. também foram isolados com uma menor frequência, assim como na maioria dos estudos (CARVALHO *et al.*, 2014; FERREIRA *et al.*, 2014; FURINI *et al.*, 2013; GUIMARÃES *et al.*, 2017; ROBERTS; WHITE; LAM, 2019).

Em relação ao teste de susceptibilidade aos antimicrobianos, a amoxicilina + ácido clavulânico apresentou maior sensibilidade dentre as amostras testadas, o que

indica uma possível melhor eficiência deste antimicrobiano no tratamento de infecções do trato urinário. Já em relação aos níveis de resistência, os antimicrobianos enrofloxacino, norfloxacino e sulfa + trimetropim apresentaram resultados menos satisfatórios. Segundo Olin e Bartges (2015), tanto micro-organismos Gram positivo quanto Gram negativo possuem grandes chances de desenvolverem resistência a enrofloxacino, norfloxacino, sulfa + trimetropim, por serem amplamente utilizados na rotina de clínicas veterinárias para o tratamento de ITUs. Algumas amostras apresentaram nível intermediário de resistência, o que significa que a eficácia do antimicrobiano ao micro-organismo isolado pode ser inferior comparado ao isolado sensível, nesse caso as dosagens convencionais do antimicrobiano utilizado podem não apresentar uma melhor eficácia. (CLSI, 2016).

Todos os antimicrobianos testados apresentaram resultados satisfatórios para infecções do trato urinário provocadas por *Staphylococcus* spp., que apresentou 62,5% de sensibilidade para enrofloxacino, amoxicilina + ácido clavulânico e sulfa + trimetropim e 50% para norfloxacino. Esses resultados foram semelhantes aos do estudo feito por Silva *et al.* (2018). Uma das amostras desse agente bacteriano apresentou resistência intermediária para norfloxacino, o que, de acordo com o CLSI (2016), pode significar que seja, para esse caso, necessária a utilização de uma dose maior que a normal para um tratamento eficaz à base do antimicrobiano em questão para tal agente etiológico. Os resultados das amostras resistentes podem ser devido ao uso contínuo e muitas vezes, inadequado, desses antimicrobianos, resultando no surgimento de bactérias resistentes ao longo do tempo (CARVALHO *et al.*, 2014).

Os antimicrobianos enrofloxacino, norfloxacino e sulfa + trimetropim apresentaram amostras de *E. coli* com 100% de resistência, estes resultados diferem dos estudos realizados por Carvalho *et al.* (2017) e Vieira *et al.* (2020). Para estes autores o aumento de resistência a sulfa + trimetropim é devido ao uso rotineiro deste antimicrobiano para o tratamento de ITUs. Segundo Olin e Bartges (2015), a utilização de antimicrobianos da classe das fluoroquinolonas para o tratamento empírico de ITUs vem contribuindo para o desenvolvimento de resistência de *E. coli*. Uma das amostras apresentou resultado intermediário para amoxicilina + ácido clavulânico, podendo necessitar de uma dose maior que a convencional, assim como no caso da amostra de *Staphylococcus* spp. que apresentou padrão similar.

Quanto aos resultados dos testes de susceptibilidade aos antimicrobianos para *Enterococcus* sp.; enrofloxacino, norfloxacino e sulfa + trimetropim apresentaram 100% resistência da amostra testada, esses resultados foram semelhantes ao descrito por Weese *et al.* (2019). Esse micro-organismo revelou-se 100% sensível à amoxicilina + ácido clavulânico, resultado esse semelhante ao encontrado por Guimarães *et al.* (2014), onde 75% dos casos isolados deste gênero microbiano envolvido em ITUs foram susceptíveis à amoxicilina + ácido clavulânico, o que significa que este agente antibacteriano pode ser eficaz em ITUs causadas por *Enterococcus* spp.

Todos os antimicrobianos testados apresentaram resultados eficazes para o tratamento de ITUs por *Streptococcus* sp. e *Proteus* sp., tendo em vista que tais amostras apresentaram 100% de sensibilidade nos resultados do teste de susceptibilidade aos antimicrobianos.

Vale ressaltar que os padrões de prevalência de determinados micro-organismos e seu perfil de resistência podem variar entre os estudos de acordo com a região geográfica onde são realizados, da prática clínica exercida ou da frequência que são realizados (MAIA, 2016).

A urocultura e o teste de suscetibilidade devem ser realizados em todos os casos, para confirmar a presença de infecção, identificar a presença de micro-organismos resistentes, que podem ou não responder à terapia inicial, além de ajudar a diferenciar os tipos de infecções e fornecer ao médico veterinário orientações sobre os micro-organismos mais comuns que causam ITU, seus padrões de suscetibilidade e estabelecer de um diagnóstico definitivo e escolha do antimicrobiano mais adequado (FURINI *et al.*, 2013; WEESE *et al.*, 2011).

## 6 CONCLUSÃO

Conclui-se que o *Staphylococcus* spp. foi o agente bacteriano mais comumente isolado em urinas de cães com suspeita de infecção do trato urinário (ITU) e que o agente antimicrobiano com menores níveis de resistência relativo aos diversos micro-organismos isolados foi amoxicilina + ácido clavulânico. Com isso, enfatiza-se a importância da realização da urocultura e do antibiograma antes da prescrição de antimicrobianos, uma vez que os micro-organismos isolados apresentaram susceptibilidades variáveis aos diferentes agentes antimicrobianos testados. Assim, direciona-se um melhor tratamento, diminui-se custos e efeitos colaterais de terapias prolongadas que possam ser ineficazes. Ainda, a confirmação da identificação do micro-organismo e uma terapêutica correta reduzem as chances da aquisição de resistência microbiana aos antimicrobianos de eleição para um determinado tratamento.



## REFERÊNCIAS

- AQUINO, A. F. S.; FERREIRA, R. M.; MONTEIRO, A. S.; CALDONCELLI, J. L. D. Estudo da interação de diferentes antibacterianos em linhagens de *Escherichia coli* uropatogênicas. **Revista de Investigação Biomédica**, v. 9, n. 2, p. 105-117, 2017. Disponível em: <<http://www.ceuma.br/portalderevistas/index.php/RIB/article/view/137>>. Acesso em 16 nov. 2019.
- BARSANTI, J. A. Infecções geniturinárias. In: GREENE, C. E. **Doenças infecciosas em cães e gatos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. cap. 90, p. 1054-1081.
- BLAIR, J. M. A.; WEBBER, M. A.; BAYLAY, A. J.; OGBOLU, D. O.; PIDDOCK, L. J. V. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature**, v. 13, p. 42-51, 2015. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrmicro3380#:~:text=Antibiotic%20resistance%20is%20a%20global,the%20direct%20inactivation%20of%20antibiotics.>>. Acesso em 17 nov. 2019.
- BRASIL. Anvisa. **Resistência microbiana – mecanismos e impacto clínico**. 2007. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede\\_rm/cursos/rm\\_controle/opas\\_web/modulo3/mecanismos.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/mecanismos.htm)>. Acesso em: 17 nov. 2019.
- 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. **Pesquisa veterinária brasileira**, v. 34, n. 1, p. 64-70, 2014. Disponível em: <[https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-736X2014000100011&script=sci\\_abstract&lng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-736X2014000100011&script=sci_abstract&lng=pt)>. Acesso em: 07 set. 2019.
- CHEN, C. Y.; CHEN, Y. H.; LU, P. L.; LIN, W. R.; CHEN, T. C.; LIN, C. Y. *Proteus mirabilis* urinary tract infection and bacteremia: Risk factors, clinical presentation, and outcomes. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 42, p. 228-236, 2012. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/224932040\\_Proteus\\_mirabilis\\_urinary\\_tract\\_infection\\_and\\_bacteremia\\_Risk\\_factors\\_clinical\\_presentation\\_and\\_outcomes](https://www.researchgate.net/publication/224932040_Proteus_mirabilis_urinary_tract_infection_and_bacteremia_Risk_factors_clinical_presentation_and_outcomes)>. Acesso em: 16 nov. 2019.
- CLERMONT, O.; BONACORSI, S.; BINGEN, E. Rapid and Simple Determination of the *Escherichia coli* Phylogenetic Group. **Applied and environmental microbiology**, v. 66, n. 10, p. 4555–4558, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC92342/>>. Acesso em: 25 ago. 2020.
- CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests: Approved Standards. **National Committee for Clinical Laboratory Standards**, 2016. Disponível em: <[http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/metodo\\_ref\\_testes\\_diluicao\\_modulo4.pdf](http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/metodo_ref_testes_diluicao_modulo4.pdf)>. Acesso em 18 jul. 2020.

COLETTI, T. M. S. F. A.; ALMEIDA, A. M. F.; MIRANDA, E. T.; FONTANA, C. R. Efeito da terapia fotodinâmica em biofilme de *Candida* sob inibição de bomba de efluxo. **Revista de Ciências Farmacêutica Básica e Aplicadas**, v. 37, n. 1, 2016. Disponível em: <<http://seer.fcfa.unesp.br/rcfba/index.php/rcfba/article/view/381/189>>. Acesso em: 17 nov. 2019.

COSTA, A. L. P.; JUNIOR, A. C. S. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação científica**, v. 7, n. 2, p. 45-57, 2017. Disponível em: <<https://periodicos.unifap.br/index.php/estacao/article/view/2555/0>>. Acesso em: 17 nov. 2019.

DORSCH, R.; TEICHMANN-KNORRN, S.; LUND, H. S. Urinary tract infection and subclinical bacteriuria in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 21, n. 11, p. 1023-1038, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31601143/>>. Acesso em: 15 nov. 2019.

FERREIRA, M. C.; NOBRE, D.; OLIVEIRA, M. G. X.; OLIVEIRA, M. C. V.; CUNHA, M. P. V.; MENÃO, M. C.; DELLOVA, D. C. A.; KNOBL, T. Agentes bacterianos isolados de cães e gatos com infecção urinária: perfil de sensibilidade aos antimicrobianos. **Atas de saúde ambiental**, v. 2, n. 2, p. 29-37, 2014. Disponível em: <<http://www.revistaseletronicas.fmu.br/index.php/ASA/article/view/477>>. Acesso em: 27 ago. 2019.

FERREIRA, V. M.; MOREIRA, E. D.; GONZAGA, L. M. O.; BATISTA, T. B.; GONZAGA, L. M. C.; OLIVEIRA, M. V. M. Perfil de dispensação de antibióticos nos ambientes ambulatorial e hospitalar em Montes Claros, MG. **Revista Unimontes Científica**, v. 18, n.1, 2016. Disponível em: <<http://www.ruc.unimontes.br/index.php/unicientifica/article/view/459>>. Acesso em: 17 nov. 2019.

FURINI, A. A. C.; SILVA, B. T. O. S.; CHIAPARINI, J.; RAMOS, M. P. S. C. M.; MARTINS, E. A.; ATIQUÊ, T. S. C.; NETTO, H. A.; NARDO, C. D. D.; CASTRO, K. F. Análise epidemiológica, identificação e perfil de susceptibilidade a antimicrobianos isolados de cães com infecção do trato urinário. **Acta veterinária brasileira**, v. 7, n. 4, p. 288-293, 2013. Disponível em: <<https://periodicos.ufersa.edu.br/index.php/acta/article/view/3247>>. Acesso em: 28 jun. 2019.

GIEG, J.; CHEW, D. J.; MCLOUGHLIN, M. A. **Doenças da bexiga**. In: BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. Manual Saunders – Clínica de pequenos animais. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008. p. 916-942.

GREENE, C. E.; PRESCOTT, J. F. Infecções por bactérias Gram-positivas. In: GREENE, C. E. **Doenças infecciosas em cães e gatos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. cap. 33. p. 342-356.

GUIMARÃES, C. D. O.; FERREIRA, C. S.; SILVA, K. M. C.; VIEIRA, A. B. R.; VIEIRA, J. M. S. Isolamento bacteriano e suscetibilidade microbiana em amostras biológicas de cães. **Pubvet**, v. 11, n. 2, p. 168-175, fev. 2017. Disponível em: <<https://www.pubvet.com.br/uploads/d040c2fcc700447235caa52e5f6698d4.pdf>>. Acesso em: 04 set. 2019.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010. Disponível em: <[https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010040422010000300035&script=sci\\_arttext&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010040422010000300035&script=sci_arttext&tlng=pt)>. Acesso em: 17 nov. 2019.

HAENNI, M.; LUPO, A.; MADEC, J. Y. Antimicrobial resistance in *Streptococcus* spp. **Microbiol Spectrum**, v. 6, n. 2, mar. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29600772/#:~:text=First%2Dline%20treatments%20are%20penicillins,streptococci%20isolated%20from%20animals%20worldwide.>>>. Acesso em: 16 nov. 2019.

HERNÁNDEZ, D. A. A.; MAYÉN, G. S. G.; LÓPEZ, R. V. Quinolonas. Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia **Revista chilena de infectología**, Santiago, v. 32, n. 5, p. 499-504, 2015. Disponível em: <[https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S071610182015000600002](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071610182015000600002)>. Acesso em: 17 nov. 2019.

KAPOOR, G.; SAIGAL, S.; ELONGAVAN, A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. **Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology**, v. 33, n. 3, p. 300-305, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5672523/>>. Acesso em: 16 nov. 2019.

KOENIG, A. Infecções por bactéria Gram-negativas. *In*: GREENE, C. E. **Doenças infecciosas em cães e gatos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. cap. 35, p. 367-377.

MAIA, E. C. P.; SILVA, P. P.; ALMEIDA, W. B.; SANTOS, H. F.; MARCIAL, B. L.; RUGGIERO, R.; GUERRA, W. Tetraciclinas e gliciliclinas: uma visão geral. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 700-706, jan. 2010. Disponível em: <[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S010040422010000300038](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010040422010000300038)>. Acesso em: 16 nov. 2019.

MAIA, F. P. R. M. **Caracterização do crescimento bacteriano e a susceptibilidade antimicrobiana em infecções do tracto urinário em cães**. 2016. 57 p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária)-Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2016. Disponível em: <<http://recil.grupolusofona.pt/handle/10437/7039>>. Acesso em: 27 out. 2019.

- MARTINS, F. S. M.; CARVALHO, G. L. C.; POPPL, A. G.; GONZALEZ, F. H. D. O hiperadrenocorticismo como fator predisponente à infecção do trato urinário canino. **Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação**, v. 15, n. 46, p. 112-117, 2017. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/320234195>>. Acesso em: 13 nov. 2019.
- MOTA, R. A.; SILVA, K. P. C.; FREITAS, M. F. L.; PORTO, W. J. N.; SILVA, L. B. G. Utilização indiscriminada de antimicrobianos e sua contribuição a multirresistência bacteriana. **Brazilian journal of veterinary research and animal science**, v. 42, n. 6, p. 465-470, 2005. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/vti-5483>>. Acesso em: 09 set. 2019.
- MOXLEY, R. Enterobacteriaceae: *Escherichia*. In: MCVEY, D. S.; KENNEDY, M.; CHENGAPPA, M. M. (Eds.), **Veterinary Microbiology**. 3. ed. Iowa: John Wiley & Sons, 2013. p. 62-74.
- NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- NOGUEIRA, H. S.; XAVIER, A. R. E. O.; XAVIER, M. A. S.; CARVALHO, A. A.; MONÇÃO, G. A.; BARRETOS, N. A. P. Antibacterianos: principais classes, mecanismos de ação e resistência. **Revista Unimontes Científica**, v. 18, n. 2, 2016. Disponível em: <<http://www.ruc.unimontes.br/index.php/unicientifica/article/view/523>>. Acesso em: 17 nov. 2019.
- OLIN, S. J.; BARTGES, J. W. Urinary tract infections treatment/comparative therapeutics. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 45, n. 4, p. 721-746, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25824394/>>. Acesso em: 10 nov. 2019.
- OLIVEIRA, K. R.; MUNARETTO, P. Uso racional de antibióticos: responsabilidade de prescritores, usuários e dispensadores. **Revista contexto e saúde**, v. 9, n. 18, 2010. Disponível em: <<https://www.revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude/article/view/1470>>. Acesso em: 17 nov. 2019.
- PEREIRA, E. L.; OLIVEIRA, A. F. A. A produção de antibióticos por processos fermentativos aeróbios. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 14, n. 2, p. 1058-1078, 2016. Disponível em: <<http://periodicos.unincor.br/index.php/revistaunincor/article/view/3157>>. Acesso em: 17 nov. 2019.
- PRESSLER, B.; BARTGES, J. W. Urinary Tract Infections. In: ETTINGER, Stephen J.; FELDMAN, Edward C. (Eds.). **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 7. ed. EUA: Elsevier Saunders, 2010. p. 2036–2046.

- PODSCHUN, R.; ULLMANN, U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. **Clinical microbiology reviews**, v. 11, n. 4, p. 589-603, 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88898/>>. Acesso em: 16 nov. 2019.
- QUINN, P. J.; MARKEY, B. K.; CARTER, M. E.; DONNELLY, W. J.; LEONARD, F. C. **Microbiologia veterinária e doenças infecciosas**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- QUINN, P. J.; MARKEY, B. K.; LEONARD, F. C.; FITZPATRICK, E. S.; FANNING, S. **Microbiologia veterinária essencial**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.
- REZENDE, A. A.; ALVES, C. L. M. R.; NETO, F. A. S.; OLIVEIRA, L. C.; SANTOS, C. H. S.; SARMENTO, C. A. P.; ANDRADE, R. L. F. S.; CARDOSO, M. C. Emprego do cateter ureteral duplo J em complicações por cálculos. **Pubvet**, v. 13, n. 7, a 364, p. 1-10, 2019. Disponível em: <<https://www.pubvet.com.br/artigo/5991/emprego-do-cateter-ureteral-duplo-j-em-complicaccedilotildees-por-caacutelculos>>. Acesso em: 16 nov. 2019.
- ROBERTS, M.; WHITE, J.; LAM, A. Prevalence of bacteria and changes in trends in antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolated from positive canine urinary samples from an Australian referral hospital over a 5-year period (2013–2017). **Veterinary Record Open**, v. 6, p. 1-6, 2019. Disponível em: <<https://vetrecordopen.bmj.com/content/6/1/e000345>>. Acesso em: 02 set. 2019.
- ROCHA, S. P. D. **Identificação in silico de pequenos RNAs não codificantes em genoma de proteus mirabilis uropatogênico**. 2016. 31 p. Monografia (Pós-graduação em Bioinformática)-Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Londrina, 2016. Disponível em: <<http://repositorio.roca.utfpr.edu.br/jspui/handle/1/7627>>. Acesso em: 16 nov. 2019.
- SANTOS, A. L.; SANTOS, D. O.; FREITAS, C. C.; FERREIRA, B. L. A.; AFONSO, I. F.; RODRIGUES, C. R.; CASTRO, H. C. *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 6, p. 413-423, 2007. Disponível em: <[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S167624442007000600005](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167624442007000600005)>. Acesso em: 16 nov. 2019.
- SILVA, D. R.; VIEIRA, Y. G.; VENANCIO, T. J. R.; ORTIZ, M. A. L.; MOLINARI, B. L. D. Estudo retrospectivo da etiologia, sensibilidade antibiótica, avaliação hematológica e bioquímica de infecções do trato urinário de cães e gatos. **Revista UNINGÁ Review**, v. 33, n. 4, p. 13-26, 2018. Disponível em: <<http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/3017>>. Acesso em: 27 out. 2019.

SOARES, G. G.; COSTA, J. F.; MELO, F. B. S.; MOLA, R.; BALBINO, T. C. L. Biofilm production and resistance profile of *Enterobacter* sp. strains isolated from pressure ulcers in Petrolina, Pernambuco, Brazil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 52, n. 5, p. 293-298, 2016. Disponível em: <[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S167624442016000500293](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167624442016000500293)>. Acesso em: 16 nov. 2019.

SOUZA, C. O.; MELO, T. R. B.; MELO, C. S.; MENEZES, E. M.; CARVALHO, A. C.; MONTEIRO, L. C. R. *Escherichia coli* enteropatogênica: uma categoria diarreio gênica versátil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 7, n. 2, p. 79-91, 2016. Disponível em: <<http://scielo.iec.gov.br/pdf/rpas/v7n2/2176-6223-rpas-7-02-00079.pdf>>. Acesso em: 15 nov. 2019.

TENOVER, F. C. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. **American Journal of Infection Control**, v. 34, jul. 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16813980/>>. Acesso em: 16 nov. 2019.

THOMPSON, M. F.; LITSTER, A. L.; PLATELL, J. L.; TROTT, D. J. Canine bacterial urinary tract infections: New developments in old pathogens. **The Veterinary Journal**, v. 190, p. 22-27, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21239193/>>. Acesso em: 01 set. 2019.

VIEIRA, S. E.; MARTINS, T. O.; BOSCULO, M. R. M.; COSTA, L. R.; OLIVEIRA, P. L.; ALMEIDA, B. F. M. Identificação e perfil de sensibilidade antimicrobiana de bactérias causadoras de cistite em cães atendidos no hospital veterinário roque quagliato. **Almanaque Ciências Agrárias**, v. 02, n. 01, p. 22-28, 2020. Disponível em: <<http://revistaaca.unifio.edu.br/index.php/ACA/article/view/17>>. Acesso em: 02 ago. 2020.

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. International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats. **The Veterinary Journal**, v. 247, p. 8-25, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S109002331830460X>>. Acesso em: 03 nov. 2019.

WEESE, J. S.; BLONDEAU, J. M.; BOOTHE, D.; BREITSCHWERDT, E. B.; GUARDABASSI, L.; HILLIER, A.; LLOYD, D. H.; PAPICH, M. G.; RANKIN, S. C.; TURNIDGE, J. D.; SYKES, J. E. Antimicrobial Use Guidelines for Treatment of Urinary Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. **Veterinary Medicine International**, v. 2011, p. 1-9, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21776346/>>. Acesso em: 15 nov. 2019.

WESTROPP, J. L.; SYKES, J. E. **Bacterial infections of the genitourinary tract**. St. Louis: Elsevier Saunders, 2013.