



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
COORDENADORIA ESPECIAL DE BIOCÊNCIAS E SAÚDE ÚNICA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

DANIEL RODRIGUES DA SILVA

**INFECÇÃO DE TRATO URINÁRIO DE UM CÃO POR *Klebsiella pneumoniae*
MULTIRRESISTENTE A ANTIMICROBIANOS: RELATO DE CASO**

CURITIBANOS
2022

DANIEL RODRIGUES DA SILVA

**INFECÇÃO DE TRATO URINÁRIO DE UM CÃO POR *Klebsiella pneumoniae*
MULTIRRESISTENTE A ANTIMICROBIANOS: RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em
Medicina Veterinária do Campus Curitibanos da
Universidade Federal de Santa Catarina como requisito
para a obtenção do Título de Bacharel em Medicina
Veterinária.

Orientador: Prof Dr Adriano Tony Ramos

Curitibanos
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Silva, Daniel Rodrigues da
Infecção do trato urinário de um cão por *Klebsiella pneumoniae* multirresistente a antimicrobianos: Relato de Caso / Daniel Rodrigues da Silva ; orientador, Adriano Tony Ramos, 2022.
39 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Campus
Curitibanos, Graduação em Medicina Veterinária,
Curitibanos, 2022.

Inclui referências.

1. Medicina Veterinária. 2. Infecção do trato urinário de cães. 3. Resistência bacteriana. I. Ramos, Adriano Tony. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Medicina Veterinária. III. Título.

Daniel Rodrigues da Silva

Infecção do trato urinário de um cão por *Klebsiella pneumoniae* multirresistente a antimicrobianos: Relato de Caso

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de “Médico Veterinário” e aprovado em sua forma final pela seguinte banca:

Curitiba, 23 de março de 2022.

Prof. Dr. Malcon Andrei Martinez Pereira
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Adriano Tony Ramos
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

MV. DSc. Caroline Pissetti
Avaliadora
Laboratório Cedisa

Prof. Dr. Marcy Lancia Pereira
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

“Todos os problemas se tornam infantis depois de explicados.”

Sherlock Holmes

Dedico esse trabalho a todos aqueles que me incentivaram durante a vida acadêmica, principalmente meus pais Elizeu e Leoni, meu irmão Rafael e minha namorada Christine, além de todos os meus amigos e familiares.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que através do dom da vida me permitiu alcançar esse momento tão sonhado.

Agradeço aos meus pais, Elizeu e Leoni, que foram fundamentais em toda a minha vida, e sempre me incentivaram a buscar cada vez mais conhecimento.

Agradeço a minha namorada Christine, que durante todos esses anos de graduação foi minha parceira de vida e de estudos.

Agradeço ao meu irmão Rafael, por toda a parceria de sempre.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Adriano Tony Ramos, pelo auxílio no desenvolvimento do presente trabalho.

Agradeço a toda a equipe do Hospital Veterinário Vet Plus, por todo o conhecimento adquirido durante esses 4 meses de estágio. Todos foram fundamentais para o meu crescimento profissional e pessoal.

Agradeço a todos os meus amigos, que sempre me acompanharam durante minha trajetória de vida.

Agradeço a todos que de uma forma ou outra cruzaram meu caminho, e foram muito importantes para mim!

Muito Obrigado!

RESUMO

A infecção de trato urinário é bastante comum em cães, podendo ser dividida em simples e complicada, onde esta última é subdividida em recidivantes, persistentes e reinfecção. O diagnóstico das infecções simples é realizado por sinais clínicos e exames laboratoriais, sendo o tratamento mais simples, já para casos de infecção complicada, exames de imagem podem ser utilizados como ferramenta diagnóstica, além de haver necessidade de realização de urocultura. Essas infecções são ocasionadas na maioria das vezes por bactérias gram negativas. Além disso, se preocupa com níveis elevados de resistência bacteriana, por vezes multirresistência, afetando diretamente a saúde pública, sendo considerado um dos principais problemas de saúde pública do mundo. Como forma de diagnóstico das infecções de trato urinário, o clínico pode solicitar exames clínicos e laboratoriais, além de ser de extrema importância a realização de cultura microbiológica e antibiograma, indicando assim a conduta correta para o tratamento do paciente. O objetivo do presente trabalho é relatar um caso de infecção do trato urinário de um cão por *Klebsiella pneumoniae* multirresistente a antimicrobianos, acompanhado durante a realização do estágio obrigatório na cidade de Joinville (SC).

Palavras chaves: multirresistência; antibióticos, bactérias.

ABSTRACT

Urinary tract infection is quite common in dogs, and can be divided into simple and complicated, where the latter is subdivided into recurrent, persistent and reinfection. The diagnosis of simple infections is performed by clinical signs and laboratory tests, the treatment being the simplest, as for cases of complicated infection, imaging tests can be used as a diagnostic tool, in addition to the need to perform a urine culture. These infections are most often caused by gram negative bacteria. In addition, it is concerned with high levels of bacterial resistance, sometimes multidrug resistance, directly affecting public health, being considered one of the main public health problems in the world. As a way of diagnosing urinary tract infections, the clinician can request clinical and laboratory tests, in addition to being extremely important to perform microbiological culture and antibiogram, thus indicating the correct conduct for the treatment of the patient. The objective of the present work is to report a case of urinary tract infection of a dog by *Klebsiella pneumoniae* multiresistant to antimicrobials, followed during the obligatory internship in the city of Joinville (SC).

Keywords: multidrug resistance; antibiotics, bacteria.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Cápsula de <i>Klebsiella pneumoniae</i> sendo visualizada em coloração negativa.....	19
Figura 2: Resultado da urocultura e antibiograma realizado no animal.....	30
Figura 3: Realização da fluidoterapia por via subcutânea após a administração de amicacina no paciente.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Primeira urinálise realizada no paciente.....	27
Tabela 2: Segunda urinálise realizada no paciente.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS

ESBL - Extended Spectrum β -lactamases
UFSC - Universidade Federal de Santa Catarina
OMS - Organização Mundial da Saúde
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ITU - Infecção do Trato Urinário
DNA - Ácido Desoxirribonucleico
RNA - Ácido Ribonucleico
PBP - Proteínas de ligação à penicilina
MFS - Superfamília de facilitadores principais
SID - Uma vez ao dia
BID - Duas vezes ao dia
TID - Três vezes ao dia
QID - Quatro vezes ao dia

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 INFECÇÃO DE TRATO URINÁRIO EM CÃES.	14
2.2 CARACTERIZAÇÃO DA <i>Klebsiella pneumoniae</i>	18
2.3 A RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS	19
2.3.1 Mecanismos de ação dos antimicrobianos	19
2.3.1.1 β -lactâmicos	20
2.3.1.2 Quinolonas	20
2.3.1.3 Sulfonamidas	20
2.3.1.4 Tetraciclina	21
2.3.1.6 Aminoglicosídeos	21
2.3.1.7 Macrolídios	21
2.3.1.8 Glicopeptídeos	21
2.3.1.9 Lincosamidas	22
2.3.1.10 Estreptograminas	22
2.3.2 Mecanismos de resistência a antimicrobianos	22
2.3.2.1 Resistência aos β -lactâmicos	22
2.3.2.2 Resistência a tetraciclina	23
2.3.2.3 Resistência aos anfenicóis	23
2.3.2.4 Resistência a aminoglicosídeos	24
2.3.2.5 Resistência a quinolona	24
2.3.2.6 Resistência a macrolídeo, lincosamida e estreptogramina (MLS)	24
2.3.2.7 Resistência a glicopeptídeos	25
2.3.2.8 Resistência a sulfonamidas	25
2.3.2.9 Multirresistência.	25
3. RELATO DE CASO	26
4. DISCUSSÃO	31
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
6. REFERÊNCIAS.	34

1. INTRODUÇÃO

Considera-se bastante comum a existência de infecções de trato urinário em cães e gatos, e ocorrem por bactérias Gram negativas na maioria das vezes. As infecções do trato urinário podem receber diferentes classificações, com relação a ocorrência desta afecção, bem como sua resposta ao tratamento (CARVALHO et al, 2014; NELSON & COUTO, 2015; KOGIKA, 2017)

Como forma de diagnóstico dessa afecção utilizam-se alguns métodos diagnósticos, iniciando com o exame clínico completo, sendo associado a exames complementares, tais como a urinálise, a cultura da urina para detecção de agentes microbianos, e também o exame ultrassonográfico (VASCONCELLOS, 2012).

Além da grande prevalência dessa afecção, reitera-se os preocupantes níveis de resistência a diferentes antimicrobianos, bem como a existência de multirresistência também em nível elevado, o que destaca a grande importância do médico veterinário em intervir nesses casos, agindo intrinsecamente na saúde pública (CARVALHO et al, 2014).

A resistência a antimicrobianos é um problema extremamente grave, sendo considerado um dos maiores problemas de saúde pública a nível global, sendo que no período de 1998 até 2013 houveram diversas discussões por parte da OMS, com a finalidade de delinear ações como forma de enfrentamento ao referido problema (SILVA et al, 2020).

O Ministério da Saúde (2009) estabelece uma série de medidas a serem seguidas com a finalidade de se reduzir a seleção de agentes resistentes a antimicrobianos, tais como a não utilização de antibióticos sem a devida indicação, a utilização de dose e correta nos horários pré determinados, sempre realizar o tratamento no período previamente indicado e não utilizar antibióticos fora de prazo de validade.

Considerando a grande prevalência das ITUs em cães, associado a grande importância da resistência bacteriana para a saúde pública, o objetivo do presente trabalho foi relatar um caso de infecção do trato urinário de um cão por *Klebsiella pneumoniae* multirresistente a antimicrobianos, acompanhado durante a realização do estágio obrigatório na cidade de Joinville (SC).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 INFECÇÃO DE TRATO URINÁRIO EM CÃES.

Cistite é o nome genérico que se dá a inflamações e infecções de vesícula urinária, onde esses animais apresentam sinais clínicos como disúria, estrangúria, polaquiúria e hematúria. Tem-se como a principal causa de cistite a infecção bacteriana em vesícula urinária (LULICH et al, 2004). Levando-se em consideração que o termo cistite refira-se apenas as alterações em vesícula urinária, e que na maioria das vezes as condições anormais afetam vesícula urinária e uretra, utiliza-se o termo Infecção do Trato Urinário (ITU), que refere-se a alterações em qualquer segmento do trato urinário onde em sua normalidade encontra-se estéril (LULICH et al, 2004; KOGIKA & WAKI, 2015).

As ITUs são classificadas seguindo algumas de suas características, sendo que as ITUs simples ou não complicadas ocorrem esporadicamente nos animais e respondem bem ao tratamento e não observa-se nenhuma outra condição anormal no paciente. As ITUs complicadas ocorrem em animais que já possuam algum tipo de alteração prévia, como anormalidades anatômicas, dificuldade de micção, DRC, entre outros, e essa ITU complicada pode vir a se tornar recorrente, ou seja, apresentar três ou mais quadros infecciosos em um período de doze meses, ou dois ou mais episódios em um período de seis meses, mesmo que o tratamento realizado tenha obtido sucesso. (NELSON & COUTO, 2015; KOGIKA, 2017; WEESE et al, 2019).

Ainda com relação às ITUs recorrentes, existe uma subdivisão em recidivantes, que são infecções causadas pelo mesmo microrganismo inicial, reinfecção quando há infecção por um microrganismo diferente do inicial, e infecções persistentes são aquelas onde ainda há crescimento bacteriano do mesmo microrganismo inicial mesmo durante tratamento antimicrobiano (NELSON & COUTO, 2015; KOGIKA, 2017).

Para as cistites esporádicas (não complicadas), o diagnóstico é baseado em sinais clínicos, cultura bacteriana, além de urinálise. Deve-se salientar que a coleta de amostra para a cultura é realizada através de cistocentese. Para o tratamento, recomenda-se a administração de anti inflamatórios não esteróides (AINES), podendo iniciar a antibioticoterapia empírica até o resultado da cultura e antibiograma. Apesar de ser recomendada a cultura bacteriana em todos os casos, pode-se realizar a antibioticoterapia empírica para aqueles animais com pouca interação prévia a antibióticos e quando há um

padrão de susceptibilidade provável dos patógenos. A primeira escolha de tratamento é a amoxicilina, 11-15 mg/kg, BID ou TID, por via oral, durante 3 a 5 dias, devendo-se ter atenção ao fato de que a *Klebsiella* spp apresenta resistência natural a esse fármaco (WEESE et al, 2019).

Nos casos de cistites recorrentes, podem ser utilizados exames de imagem como ultrassonografia e radiografia. Em todos os casos deve ser realizada a urocultura, preferencialmente coletada através de cistocentese. O tratamento de longa duração, como 4 semanas (WEESE et al, 2011) e 6 a 8 semanas (KOGIKA E WAKI, 2014) não é mais recomendada devido a variáveis resposta dos microrganismos ao tratamento, onde na medicina humana defende-se o uso do tratamento curto, não havendo evidências suficientes na medicina veterinária. Para aqueles tratamentos mais longos, pode-se realizar uma urocultura em um período de 5 a 7 dias após a finalização do tratamento, e quando há novamente presença de bactérias, deve-se determinar qual a causa da não eliminação da mesma (WEESE et al, 2019).

Existe indicação para a realização de urocultura 3 a 5 dias após o início do tratamento com antibióticos, e 3 a 5 dias antes do final do tratamento, para tratamentos mais longos, assegurando ausência total de bactérias antes da finalização do tratamento (KOGIKA, 2017; SEGUIN et al, 2003; WEESE et al, 2011; OLLIN & BARTGES, 2015).

Em casos de ocorrência de recidivas, além da possibilidade de resistência a antibióticos, deve-se levar em consideração a possibilidade do microrganismo estar situado em locais de difícil acesso para o antimicrobiano, como rins, próstata e pólipos (NELSON et al, 2015), evidenciando-se a importância da realização de um exame ultrassonográfico com a finalidade de observar essas estruturas, descartando uma pielonefrite por infecção ascendente, por exemplo, e ainda com a finalidade de descartar uma possível obstrução uretral, de acordo com as alterações observadas no exame radiográfico. Caso haja algum tipo de obstrução o clínico deve ficar atento pois esse é um fator que predispõe a ocorrência de ITU persistente (NELSON et al, 2015).

A micção normal é um importante fator para impedir a contaminação bacteriana, seja através da eliminação de urina e conseqüentemente eliminação dos patógenos através da mesma, ou através das propriedades químicas da urina como pH alcalino ou ácido, alta densidade, hiperosmolaridade e grande concentração de ácidos orgânicos e ureia, que agem de forma a impedir a proliferação de microrganismos no meio (SEGUIN et al, 2003; KOGIKA & WAKI, 2015; OLLIN & BARTGES, 2015; KOGIKA, 2017).

A anatomia normal da região é importante para que as bactérias não colonizem o local. Como forma de evitar que isso ocorra existem algumas estruturas anatômicas bastante importantes, tais como a zona de pressão ou contração da uretra, através do esfíncter uretral interno e externo, integridade do urotélio, peristaltismo uretral, fluido prostático, uretra do macho mais alongada dificultando ascensão bacteriana, vesícula urinária repleta localizada na região hipogástrica garantindo trajeto uretral adequado, integridade da válvula uretero-vesical e peristaltismo ureteral que garante o correto fluxo urinário (OLIN & BARTGES, 2015; KOGIKA & WAKI, 2015; KOGIKA, 2017).

A barreira mucosa corrobora com a obstrução da adesão e colonização bacteriana, além disso auxilia na eliminação dos patógenos aderidos às células através de descamação, e também protege o urotélio através de glicosaminoglicanos e anticorpos (LING, 2004; WEESE et al, 2011; OLIN & BARTGES, 2015; KOGIKA, 2017).

Apesar da existência desses mecanismos, por vezes alguns fatores interferem na micção natural do animal, o que predispõe o organismo ao acometimento de ITU. Dentre esses fatores destacam-se as anormalidades anatômicas, urólitos, vesícula urinária herniada, neoplasias em urotélio e compressão uretral por alteração em próstata. Basicamente, esses mecanismos possuem a função de impedir que bactérias realizem adesão, multiplicação e colonização nesse meio, evitando o desenvolvimento de ITU (SEGUIN et al, 2003; KOGIKA & WAKI, 2015; OLIN & BARTGES, 2015; KOGIKA, 2017).

Com relação aos microrganismos encontrados em maior prevalência, destacam-se os bacilos Gram-negativos, principalmente *Escherichia coli* sendo considerado o principal microrganismo relacionado com tais infecções, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., e *Pseudomonas* spp., e os cocos Gram-positivos, como *Streptococcus* spp. e *Staphylococcus* spp., com destaque para *S. aureus* e *S. pseudointermedius* (GATORIA et al, 2006; SIQUEIRA et al, 2008; PENNA et al, 2010; RIBEIRO, 2011).

Em um estudo realizado por Carvalho et al. (2014), verificou-se que entre todos os animais confirmados com ITU, em 55% dos casos *Escherichia coli* foi isolada, além de *Staphylococcus* spp., em 20% dos casos, *Proteus mirabilis* em 16 % dos casos, *Streptococcus* spp. em 4% dos casos e *Enterococcus* spp. em 3% dos casos. Além disso, em 11% dos casos foram isoladas outras bactérias, tais como: *Citrobacter* spp., *Serratia liquefaciens*, *Enterobacter aerogenes* e *Klebsiella pneumoniae*, e em outros 3% dos animais foram isoladas bactérias Gram negativas tidas como “não enterobactérias”, tais

como: *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Chryseobacterium meningosepticum*.

A *Escherichia coli* é caracterizada por ser uma bactéria móvel, com presença de flagelos peritríquios e é flagelada em sua maioria das vezes. Nas linhagens que causam ITU, são requeridas adesinas para sua colonização, e além disso possuem a reação local atribuída a endotoxinas e exotoxinas. Além disso, possuem em sua estrutura uma cápsula, que possui a finalidade de evitar a fagocitose da bactéria, e produzem sideróforos os quais auxiliam as bactérias na obtenção de ferro do ambiente em que se encontram (QUINN et al, 2007; MCVEY et al, 2016).

Proteus e *Enterobacter* também são bactérias oportunistas, fazendo parte da família enterobacteriaceae. Possuem como fatores de virulência a produção de endotoxinas e sideróforos, assim como a *E. coli*. A *Enterobacter* produz cápsula com a finalidade de evitar a fagocitose (QUINN et al, 2007; MCVEY et al, 2016).

As *Pseudomonas* spp são bactérias gram negativas, obrigatoriamente aeróbios e possuem flagelo polar que lhes possibilitam mobilidade, além de também ocasionar infecções oportunistas. Possuem como fatores de virulência a produção de adesinas, cápsulas, sideróforos e exotoxinas (QUINN et al, 2007; MCVEY et al, 2016).

Os *Staphylococcus* são cocos gram positivos, que possuem como característica a estrutura de arranjo semelhante a um cacho de uva. Possuem como fatores de patogenicidade a produção de toxinas, para os *Staphylococcus* coagulase positiva, sideróforos, além de possuírem mecanismos complexos para o controle de produção de fatores de virulência críticos (QUINN et al, 2007; MCVEY et al, 2016).

Já os *Streptococcus* são cocos gram positivos, organizados estruturalmente em cadeia. Possuem como fatores de virulência as adesinas, produção de cápsula, toxinas enzimáticas, liberação de citocinas pró-inflamatórias, superantígenos da toxina pirogênica estreptocócica que resultam na liberação de altas concentrações de citocinas, além disso também realizam o controle de quais serão os genes de virulência a serem liberados (QUINN et al, 2007; MCVEY et al, 2016).

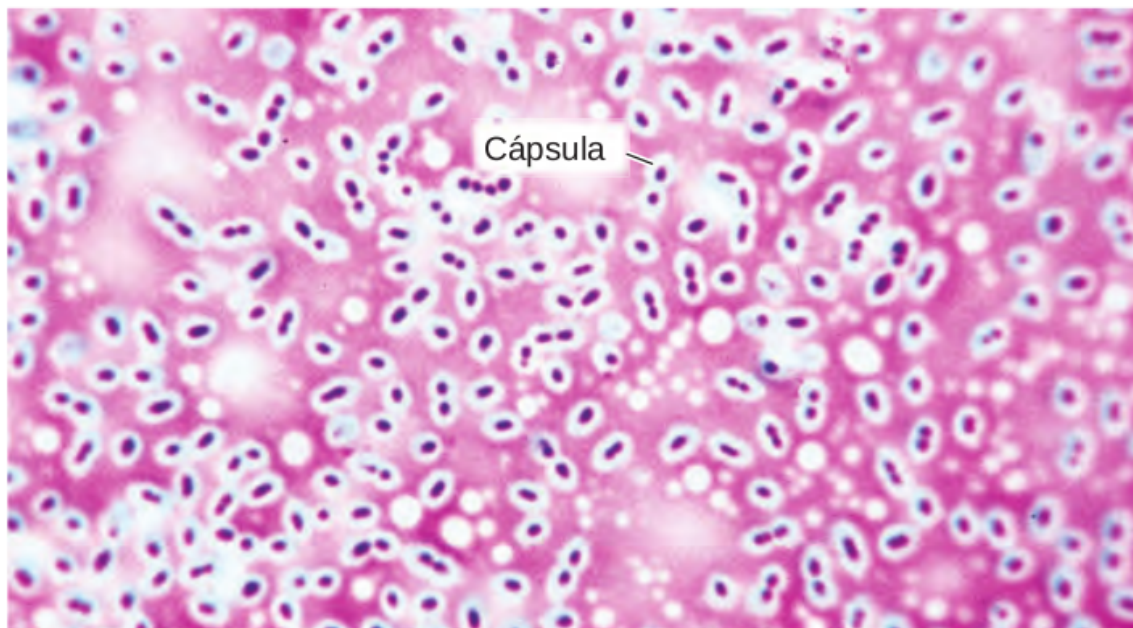
2.2 CARACTERIZAÇÃO DA *Klebsiella pneumoniae*

A *Klebsiella pneumoniae* é um bacilo Gram negativo, e caracteriza-se como um patógeno oportunista pertencente a famílias das enterobactérias, e que apesar disso raramente causa doença entérica. Possui como característica a possibilidade de evasão dos mecanismos de defesa do animal acometido, através da produção de material capsular que inibe a fagocitose (Figura 1), e por consequência aumenta sua sobrevivência, sendo responsável por infecções no trato urinário de cães, além de possuir a característica de adquirir resistência antimicrobiana de forma rápida. Também possui como fatores de virulência as adesinas, endotoxinas e enterotoxinas, sideróforos, além de seus componentes de parede celular (QUINN et al, 2007; TORTORA, 2012; MCVEY et al, 2016; ALENCAR et al, 2016).

Demonstra-se existência de multirresistência em um estudo realizado por Freitas et al (2011) analisando os agentes causadores de infecção urinária em cães, na cidade de Rio Verde (GO), sendo que em uma das amostras onde fora isolada *Klebsiella pneumoniae* associada a *Staphylococcus aureus*, dentre todos os antibióticos testados no antibiograma, houve sensibilidade apenas a cefalotina em doses altas.

Outro dado a respeito da resistência a antimicrobianos pela *Klebsiella pneumoniae* é decorrente de um estudo realizado por Carvalho et al (2018), em Lisboa, Portugal, e nesse estudo fora observado que aproximadamente 94% dos isolados de *K. pneumoniae* de cães e gatos continham β -lactamases de amplo espectro (ESBL), e além disso todos os isolados foram resistentes ao aztreonam, cefotaxima, ácido nalidíxico, ciprofloxacina e ampicilina, 94% dos isolados era resistente à ceftazidima, 88% dos isolados eram resistentes a tetraciclina, e outros 88% dos isolados eram resistentes a cefoxitina.

Em pacientes humanos a *K. pneumoniae* fora identificada com nível de resistência antimicrobiana preocupante. Em um estudo realizado na cidade de Ribeirão Preto (SP), no ano de 2013, foram avaliados 48 isolados, sendo que destes 60,4% apresentaram multirresistência, o que é um índice bastante preocupante com relação à saúde pública (AZEVEDO et al, 2019).



(a) Coloração negativa.

MO 5 μm

Figura 1: Cápsula de *Klebsiella pneumoniae* sendo visualizada em coloração negativa.
Fonte: Tortora, 2012.

2.3 A RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS

Define-se como resistência a antimicrobianos a capacidade de um microrganismo realizar alterações em sua composição, resultando em ineficácia do tratamento proposto e fazendo com que o microrganismo permaneça no hospedeiro e se propague. Tal situação é um problema de saúde pública a nível global, e vem crescendo ano após ano. Existem diversas formas de resistência a antimicrobianos. Como resposta a utilização errônea de antimicrobianos, existe uma seleção de bactérias mais resistentes que não são eliminadas pelo antibiótico, através da seleção natural de espécies descrita por Charles Darwin, o que resulta em um tratamento mais complicado. (PEREIRA, 2012; ANVISA, 2018; OPAS, 2022).

2.3.1 Mecanismos de ação dos antimicrobianos

Antes de se compreender os mecanismos de resistência a antimicrobianos, deve-se entender como os antimicrobianos agem. Podem ser divididos em bactericidas, que eliminam diretamente as bactérias, e bacteriostáticos, que apenas inibe o crescimento das

mesmas, deixando a eliminação das bactérias a cargo do sistema imune do animal. Além disso, o mecanismo de ação pode ser categorizado em inibição de síntese da parede celular, inibição da função do ribossomo, inibição da síntese de ácido nucleico, inibição do metabolismo do folato e inibição da membrana celular (SOSA et al, 2014).

2.3.1.1 β -lactâmicos

Esse grupo de antimicrobianos possui como característica principal a existência de um anel β -lactâmico em seu núcleo estrutural. O seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da síntese da parede celular pela bactéria, e por consequência provoca a lise da mesma devido ao fato da parede celular ser extremamente importante na manutenção de osmolaridade bacteriana, então pode-se dizer que esse grupo de antimicrobianos são bactericidas. Fazem parte desse grupo as penicilinas, cefalosporinas, inibidores de β -lactamases, carbapenemas e monobactâmicos (ANVISA, 2007; SPINOSA et al, 2017).

2.3.1.2 Quinolonas

As quinolonas são antimicrobianos classificados como bactericidas, possuindo como mecanismo de ação a inibição de topoisomerases bacterianas do tipo II, conhecidas como DNA girase. As topoisomerases são responsáveis por definir direção e extensão do espiralamento das cadeias de DNA, logo se topoisomerase tipo II é bloqueada não há o espiralamento do DNA que por consequência ocupará maior espaço no interior da bactéria, e além disso há uma desregulação na síntese de RNA mensageiro e proteínas, ocasionando a determinação de morte das bactérias (ANVISA, 2007; SPINOSA et al, 2017).

2.3.1.3 Sulfonamidas

As sulfonamidas apresentam a característica de serem bactericidas ou bacteriostáticos, dependendo da concentração utilizada, sendo bacteriostático quando em concentração terapêutica e bactericida quando em concentração alta, porém com risco de reação adversa grave. Seu mecanismo de ação é a inibição do ácido fólico por competição, e como consequência impede a síntese de DNA e RNA bacteriano (ANVISA, 2007; SPINOSA et al, 2017).

2.3.1.4 Tetraciclina

São assim chamados pois sua estrutura química é formada por quatro anéis. São agentes bacteriostáticos, onde seu mecanismo de ação consiste na inibição da síntese proteica pela ligação aos ribossomos. São agentes com amplo espectro de ação, podendo eliminar bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, micoplasmas, Ehrlichia, Anaplasma, clamídias, riquetsias, e alguns protozoários (ANVISA, 2007; SPINOSA et al, 2017).

2.3.1.5 Anfenicóis

É o grupo onde se encontra o cloranfenicol e florfenicol. São antimicrobianos bacteriostáticos que possuem como mecanismo de ação a inibição da síntese proteica através da ligação irreversível com a subunidade 50S, do ribossomo bacteriano, o que impede a formação do peptídeo e conseqüentemente o alongamento da cadeia peptídica (ANVISA, 2007; SPINOSA et al, 2017).

2.3.1.6 Aminoglicosídeos

São antimicrobianos classificados como bactericidas, e possuem como mecanismo de ação a inibição da síntese proteica através da ligação com a subunidade 30S do ribossomo bacteriano (ANVISA, 2007; SPINOSA et al, 2017).

2.3.1.7 Macrolídios

Possuem em sua constituição um anel lactônico macrocíclico com 14, 15 ou 16 átomos, e para cada número de átomos enquadram-se os diferentes antimicrobianos em seus respectivos grupos. São antimicrobianos bacteriostáticos, e agem impedindo a síntese bacteriana através da ligação com a subunidade 50S do ribossomo bacteriano (ANVISA, 2007; SOSA et al, 2014; SPINOSA et al, 2017).

2.3.1.8 Glicopeptídeos

São antibióticos bactericidas que agem principalmente contra bactérias Gram-positivas, principalmente cocos. Seu mecanismo de ação baseia-se em ligar-se a D-alanina-D-alanina impedindo a transpeptidação e por conseqüência impede a síntese da

parede celular. Além disso, interferem na síntese do RNA citoplasmático (ANVISA, 2007; SPINOSA et al, 2017).

2.3.1.9 Lincosamidas

Caracterizam-se por serem monoglicosídeos ligados a um aminoácido. São bacteriostáticos e possuem o mesmo mecanismo de ação dos macrolídeos, ligando-se à subunidade 50S do ribossomo, inibindo a síntese bacteriana (ANVISA, 2007; SPINOSA et al, 2017).

2.3.1.10 Estreptograminas

São caracterizados por serem formados por uma mistura de duas classes de componentes químicos diferentes, denominadas estreptograminas A e B. Seu mecanismo de ação consiste na inibição da síntese proteica através da ligação com a subunidade 50S do ribossomo bacteriano. Há diferença dos sítios de ligação entre estreptograminas A e B, sendo que primeiramente a estreptogramina A altera a conformação do sítio de ligação da estreptogramina B, aumentando a afinidade pelas mesmas (ANVISA, 2007; SPINOSA et al, 2017).

2.3.2 Mecanismos de resistência a antimicrobianos

Sabe-se que os microrganismos existem na terra a bilhões de anos, desta forma, estes seres desenvolveram diversos mecanismos de sobrevivência, garantindo que suportem a grande pressão seletiva desenvolvida do ambiente e o bombardeamento de diversos antimicrobianos que ocorre ano após ano (SOSA et al, 2014).

A resistência pode ser proveniente de forma natural no microrganismo, onde naturalmente o antimicrobiano não consegue eliminá-la, ou adquirida de outros microrganismos através do compartilhamento de um segmento genômico (BAPTISTA, 2013; SOSA, 2014).

2.3.2.1 Resistência aos β -lactâmicos

A ação desse grupo de antibióticos se dá através da ação de seu anel β -lactâmico que tem como função de inativar as transpeptidases que possuem como função o catabolismo das reações finais de reticulação da síntese de peptidoglicano bacteriano. A

eficácia é baseada em atingir e se ligar às proteínas de ligação à penicilina (PBPs). A resistência a esses grupo de antibióticos pode ser ocasionado por diversas formas, podendo ser pela ação de β -lactamases, modificação de PBP's ou permeabilidade celular (SOSA, 2014; SPINOSA, 2017).

As β -lactamase são enzimas que possuem diferentes classificações, podendo ser pelo seu espectro hidrolítico, suscetibilidade a inibidores, localização genética que pode ser plasmídica ou cromossômica, e sequência genômica ou aminoácidos. As β -lactamases foram divididas em grupos de 1 a 4 por Bush, Jacoby e Medeiros, em 1995 , dependendo de seu substrato e seu inibidor (SOSA, 2014).

Podem ocorrer mutações genômicas nas β -lactamases, fazendo com que seu espectro de atividade seja expandido, com isso passam a se chamar β -lactamases de amplo espectro ou espectro estendido (ESBL), que são capazes de hidrolisar cefalosporinas de amplo espectro e monobactâmicos (PHILIPPON et al, 1989; JACOBY & MEDEIROS, 1991; AVILA-CAMPOS, 2021)

2.3.2.2 Resistência a tetraciclina

A resistência à tetraciclina tem basicamente três mecanismos, sendo: bomba de efluxo, proteção ribossomal e modificação do antibiótico. O efluxo dos antibióticos ocorre através de uma proteína de exportação da superfamília de facilitadores principais (MFS) onde essas proteínas associam-se a membrana da célula, exportando a tetraciclina, e com isso há uma redução do de tetraciclina no citoplasma, conseqüentemente protegendo os ribossomos. O mecanismo de proteção ribossomal ocorre através de proteínas de proteção do ribossomo, que se ligam ao ribossomo impedindo que a tetraciclina se ligue ao mesmo, não interferindo em sua síntese proteica. A modificação do antibiótico ocorre através da alteração enzimática das drogas, sendo que alguns desses genes são codificados por *tet* genes (SOSA, 2014).

2.3.2.3 Resistência aos anfenicóis

A resistência ao cloranfenicol ocorre através da inativação do antibiótico por um cloranfenicol acetiltransferase, impedindo que o mesmo iniba a peptidil transferase. Outra

forma de resistência que pode ocorrer em bactérias gram negativas é a redução da permeabilidade da membrana externa ou efluxo ativo (SOSA, 2014).

2.3.2.4 Resistência a aminoglicosídeos

Com relação aos aminoglicosídeos, o principal fator de resistência é a enzima modificadora de aminoglicosídeos, sendo classificadas em: aminoglicosídeos acetiltransferases (AAC), aminoglicosídeos adeniltransferases ou aminoglicosídeos nucleodiltransferases (ANT) e aminoglicosídeos fosfotransferases (APH). Os aminoglicosídeos modificados perdem a capacidade de ligação ao ribossomos, e conseqüentemente não conseguem inibir a síntese de proteínas. Também descreve-se a existência de sistemas de efluxo e mutação de RNA mensageiro (SOSA, 2014).

2.3.2.5 Resistência a quinolona

As quinolonas apresentam como mecanismos de resistência a redução da afinidade de ligação do fármaco nos sítios ativos enzimáticos. Nos aminoácidos localizados na região de resistência às quinolonas (QRDR), há substituição de um grupo hidroxila por um resíduo hidrofóbico volumoso. Além disso, as mutações em *gyrA* resultam em alteração no sítio de ligação interferindo na interação quinolona-DNA girase. Em bactérias gram negativas, observa-se alterações em envelope celular, principalmente membrana externa, relacionam-se com redução na absorção e aumento de resistência a quinolonas (SOSA, 2014).

2.3.2.6 Resistência a macrolídeo, lincosamida e estreptogramina (MLS)

Descrevem-se três diferentes mecanismos de resistência em MLS, sendo o mais comum a modificação pós transcricional do rRNA 23S, alterando um sítio de rRNA 23S, que é comum a ligação dos antibióticos. O segundo mecanismo de resistência são as proteínas de efluxo que basicamente jogam os antibióticos para fora da célula e como resultado mantém a concentração intracelular de antibióticos baixa, poupando os ribossomos. O terceiro mecanismo de resistência são enzimas hidrolíticas, que possuem como função a hidrólise de estreptogramina B ou adição de um grupo acetiltransferase à estreptogramina A (SOSA, 2014).

2.3.2.7 Resistência a glicopeptídeos

Com relação a resistência à vancomicina, um dos principais glicopeptídeos, destaca-se a produção de *VanA*, que reconstrói a cadeia lateral de peptidoglicano, expressando um gene que possui menor afinidade por glicopeptídeos (SOSA, 2014).

2.3.2.8 Resistência a sulfonamidas

A resistência a sulfonamidas basicamente possui relação com dois genes, o *sul1* e o *sul2*, que codificam dihidropteroato sintase, os quais não são inibidos pela droga. *Sul1* encontra-se ligado a outros genes de resistência localizando-se em integrons de classe 1, já o *sul2* encontra-se localizado em pequenos plasmídeos conjugativos ou grandes plasmídeos transmissores de multirresistência (SOSA, 2014).

2.3.2.9 Multirresistência.

Caracterizam-se como multirresistentes aqueles microrganismos que possuem resistência a três ou mais categorias de antimicrobianos. Frequentemente esse tipo de resistência é ocasionada por elementos genéticos móveis, tais como plasmídeos, transposons e integrons. Os integrons capturam genes relacionados à resistência, através de recombinação específica, e possuem grande importância na disseminação de resistência em bactérias Gram-negativas, além disso podem estar integrados aos plasmídeos (PELLEGRINO, 2004; SOSA, 2014; ANVISA, 2018).

Os plasmídeos são fitas duplas de DNA, com formato circular, não estando conectadas ao cromossomo principal e com replicação independente, podendo ser adquiridos ou perdidos sem nenhum dano à célula, sendo bastante importantes no transporte de genes de resistência (TORTORA, 2012).

Já os transposons são os “genes saltadores”, os quais possuem a capacidade de alteração de localização genética, podendo estarem presentes em plasmídeos e cromossomos, gerando transposase que movimentam os transposon, que por sua vez são responsáveis por carrear genes de resistência (KELLY et al, 2009; MOREIRA et al, 2013).

3. RELATO DE CASO

Foi atendido um canino, Golden Retriever, macho, inteiro, 9 meses, pesando 15 kg. Segundo relato da tutora, o animal apresentava polaquiúria e dor ao urinar. Durante o exame físico, o animal apresentava dor à palpação abdominal, e seus parâmetros fisiológicos encontravam-se dentro da normalidade. O protocolo vacinal e a vermifugação encontravam-se em dia. Foi realizada uma urinálise, descrita a seguir. O método de coleta da urinálise foi cistocentese.

Tabela 1: Primeira urinálise realizada no paciente

Exame Físico		Valores de referência
Densidade	1,012	1,015 a 1,045
pH	7,5	5,5 a 7,5
Cor	Amarelo citrino	Amarelo citrino
Aspecto	Clara	Clara
Precipitado	Positivo	Negativo
Exame Químico		
Leucócitos	+++	Negativo
Proteína	Traços	Ausência a Traços
Glicose	Ausência	Ausência
Corpos Cetônicos	Ausência	Ausência
Bilirrubinas	Ausência	Ausência
Urobilinogênio	Normal	Normal
Nitrito	Negativo	Negativo
Hemoglobinas	Ausência	Ausência
Exame Microscópico		
Células queratinizadas	Ausência	
Transicionais Redondas	Ausência	
Transicionais Ovais	3/campo	

Transicionais caudadas	Ausência	
Renais	Ausência	
Leucócitos	>50/campo	Até 5/campo
Hemácias	2 a 4/ campo	Até 10/campo
Cilindros	Ausência	Ausência
Cristais	Biurato de amônia (+)	Ausência ou até 1+ de fosfato/oxalato/urato

Obs: presença de bactérias tipo cocos (++++)

Fonte: Vet Plus, 2021.

Com a realização da urinálise percebeu-se algumas alterações, tais como a presença de precipitado na urina, presença de leucócitos em exame químico e grande quantidade de leucócitos em exame microscópico, além da presença de bactérias cocos em grande quantidade (3 cruces).

Diante disso fora prescrito dipirona 500 mg/ml, 1 gota por kg, QID, prediderm 5 mg, 1 comprimido, BID, prazosina 1 mg, 1 cápsula, BID e litocit 540mg, 1 comprimido, BID. Além disso, devido a presença de bactérias, optou-se por iniciar a antibioticoterapia com a utilização de amoxicilina 250mg, 1 cápsula, TID, durante 10 dias. Após início do tratamento, houve cessão dos sinais clínicos apresentados pelo animal.

Aproximadamente dois meses após esse episódio o animal voltou a apresentar sinais clínicos de polaquiúria e dor ao urinar, onde novamente foi realizada uma urinálise, que será descrita a seguir. Assim como na primeira urinálise, o método de coleta foi a cistocentese.

Tabela 2: Segunda urinálise realizada no paciente

Exame Físico		Valores de Referência
Densidade	1,012	1,015 a 1,045
pH	6,5	5,5 a 7,5
Cor	Amarelo citrino	Amarelo citrino
Aspecto	Ligeiramente turvo	Clara
Precipitado	Positivo	Negativo

Exame químico		
Leucócitos	+++	Negativo
Proteína	+	Ausência a traços
Glicose	Ausência	Ausência
Corpos cetônicos	Ausência	Ausência
Bilirrubinas	+	Ausência
Urobilinogênio	Normal	Normal
Nitrito	Negativo	Negativo
Hemoglobinas	+++	Ausência
Exame microscópico		
Células queratinizadas	Ausência	
Transicionais redondas	Ausência	
Transicionais ovais	3/ campo	
Transicionais caudadas	Ausência	
Renais	Ausência	
Leucócitos	>50/ campo	Até 5/ campo
Hemácias	14/ campo	Até 10/ campo
Cilindros	Granulosos (raros)	Ausência
Cristais	Bilirrubina (+)	Ausência ou até 1+ de fosfato/oxalato/urato.

Obs: presença de bactérias (+++)

Fonte: Vet Plus, 2021.

Na segunda urinálise realizada houveram mais alterações do que na primeira, sendo observada alteração no aspecto da urina, presença de proteína, bilirrubina e hemoglobina no exame químico, hemácias, cilindros granulosos e cristais de bilirrubina no exame microscópico, além de haver novamente a presença de bactérias.

Decorrente da suspeita de que o animal pudesse ter cálculos em ureter devido às alterações em urinálise, bem como os seus sinais clínicos, associado ao fato de que em um exame ultrassonográfico realizado em 14/07/2021 evidenciou-se alteração em vesícula

urinária caracterizando sedimento ou cristalúria, solicitou-se a realização de um exame radiográfico.

Como resultado do exame radiográfico, foi visualizado a presença de conteúdo com radiopacidade fluída, não sendo característico de urólitos radiopacos, porém existindo a possibilidade de haver obstrução total ou parcial de uretra, que poderia ser ocasionado por urólitos radioluscentes ou ainda outras causas não determinadas, sendo indicado um exame ultrassonográfico para melhor evidênciação de tais alterações, o qual não foi realizado até o presente momento. Além disso, o exame radiográfico evidenciou uma leve prostatomegalia.

Como nas duas urinálises houve presença de bactérias, a qual não foi solucionada após a antibioticoterapia prescrita, solicitou-se a realização de urocultura e antibiograma, evidenciando a presença da bactéria *Klebsiella pneumoniae*, sendo essa multirresistente a antimicrobianos, conforme visualizado na figura 2. Além disso, o antibiograma determinou a existência de β -lactamases de largo espectro como marcadores de resistência.

UROCULTURA + ANTILOGRAMA

Material.....: PLACA COM URINA SEMEADA
 Metodologia.....: CULTURA AUTOMATIZADA COM TESTE DE SENSIBILIDADE E CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (M.I.C.)

Bactéria isolada.....: *Klebsiella pneumoniae*

S = Sensível | I = Intermediário | R = Resistente
 Pontos de Corte / Interpretação

Fármaco	MIC	SIR	S	R	
Amicacina	<=8	S	≤ 16,000	≥ 64,000	
Amoxicilina-Clavulanato	16/8	I	≤ 8,000	≥ 32,000	
Ampicilina	>16	R	≤ 8,000	≥ 32,000	
Cefazolina	>16	R	≤ 2,000	≥ 8,000	
Cefepima	16	R	≤ 2,000	≥ 16,000	
Cefoxitina	<=4	S	≤ 8,000	≥ 32,000	
Ceftriaxona	>4	R	≤ 1,000	≥ 4,000	
Cefuroxima	>16	R	≤ 8,000	≥ 32,000	
Ciprofloxacina	>2	R	≤ 0,250	≥ 1,000	
Ertapenem	<=0,25	S	≤ 0,500	≥ 2,000	
Gentamicina	>8	R	≤ 2,000	≥ 8,000	
Imipenem	<=0,25	S	≤ 1,000	≥ 4,000	
Levofloxacina	>4	R	≤ 0,500	≥ 2,000	
Meropenem	<=0,5	S	≤ 1,000	≥ 4,000	
Nitrofurantoína	>64	R	≤ 32,000	≥ 128,000	
Norfloxacina	>8	R	≤ 4,000	≥ 16,000	
Tetraciclina	>8	R	≤ 4,000	≥ 16,000	
Trimetoprim-Sulfametoxazol	>2/38	R	≤ 2,000	≥ 4,000	
Cefalexina	----	R			
Marbofloxacina	----	R			
Doxiciclina	----	R			
Ampicilina+Sulbactam	----	I			
Enrofloxacina	----	R			
Cefovecina	----	R			

Figura 2: Resultado da urocultura e antibiograma realizado no animal.

Fonte: Vetex, 2021

Com base nos resultados obtidos no antibiograma, iniciou-se a antibioticoterapia com a utilização de amicacina 250mg/ml, 1 ml, por via intravenosa, SID, durante 9 dias, associado à fluidoterapia intravenosa ou subcutânea com 250 ml de Ringer Lactato (figura 3). Após a realização do tratamento prescrito, houve regressão total dos sinais clínicos apresentados pelo animal.



Figura 3: Realização da fluidoterapia por via subcutânea após a administração de amicacina no paciente.
Fonte: Acervo pessoal

4. DISCUSSÃO

No presente relato o animal foi primariamente tratado com amoxicilina, mesmo sem o isolamento do agente causador e sem a realização de antibiograma, o que não era o manejo adequado, visto que recomendava-se em todos os casos a realização de cultura microbiana e antibiograma. A nova diretriz permite a antibioticoterapia empírica, desde que o animal possua pouca interação prévia a antibióticos e também haja um padrão de susceptibilidade provável dos patógenos (WEESE et al, 2011; RIBEIRO, 2011; CARVALHO et al, 2014; WEESE et al, 2019). Como o animal em questão já possuía histórico de administração de antibióticos por longo período, anterior ao quadro de infecção de trato urinário, a conduta de antibioticoterapia empírica não seria a mais indicada.

A densidade urinária do paciente observada nas urinálises indica que o rim não está concentrando ou diluindo o filtrado glomerular, permanecendo em isostenúria, significando que pode haver alteração renal com lesão primária de envolvimento tubular (THRALL, 2015).

A presença de cristais de bilirrubina indica a possibilidade da presença de doenças hepáticas, podendo ser utilizada como um marcador precoce de alterações a nível hepático. Como fora visualizada apenas 1+, e considerando que o animal é um cão macho, tal achado pode ser considerado normal, porém faz-se necessário a investigação de outras anormalidades no paciente. A presença de cristais de biurato de amônio podem indicar insuficiência hepática, além de *shunts* congênitos ou adquiridos, pela conversão reduzida de amônia em uréia. Pode ocorrer urolitíase decorrente da presença de cristalúria (THRALL, 2015).

A amicacina faz parte dos aminoglicosídeos, onde todos nesse grupo apresentam nefrotoxicidade. Possui moderada nefrotoxicidade, caracterizando-se pela necrose tubular aguda, sendo que um tempo de tratamento prolongado, acima de um período de 7 a 10 dias, além da preexistência de doença renal podem corroborar com tal toxicidade (SPINOSA et al, 2017).

Durante todo o tratamento com amicacina o animal recebeu fluidoterapia, justamente pela possibilidade da ocorrência de nefrotoxicidade, porém o período de tratamento proposto (9 dias) é considerado longo, e pode corroborar com a ocorrência de nefrotoxicidade. Associado a isso, não foram realizados exames complementares como

forma de observação da função renal do paciente, além de não ter sido investigado o possível dano renal observado nas duas urinálises realizadas.

O paciente do caso relatado possui uma infecção do trato urinário recorrente, conforme descrito por Weese et al. (2019), além de algumas alterações laboratoriais que podem significar dano renal já existente e alterações hepáticas. Como forma de prestar um melhor auxílio a esse paciente, seria indicado a realização de um hemograma para observação do quadro geral do paciente, testes bioquímicos para avaliação de função renal, investigação de um possível *shunt*, e realização de exame ultrassonográfico, buscando avaliar morfologia renal, prostática, e avaliar possível presença de cálculos.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através de todo o levantamento de literatura, assim como o relato do caso em questão, pode-se observar a grande prevalência de ITUs na população canina, e verifica-se a gravidade da resistência a antimicrobianos para saúde pública a nível mundial. É dever do médico veterinário reconhecer os sinais clínicos de ITUs, diferenciando-o de outras patologias, bem como deve saber a grande importância da resistência a antimicrobianos, realizando diagnóstico e tratamento de forma correta, corroborando com o bem estar do paciente e evitando o surgimento de novas bactérias resistentes a diferentes antimicrobianos.

6. REFERÊNCIAS.

- ALENCAR, M. P. I., SILVA, J. M., VIDAL, M. E., VANDESMET, L. C. S. *Klebsiella pneumoniae*: Uma revisão bibliográfica. **Mostra Científica em Biomedicina**. Centro Universitário Católico de Quixadá. v. 1. n. 1. Quixadá (CE), 2016. Disponível em: <http://reservas.fcrs.edu.br/index.php/mostrabiomedicina/article/viewFile/830/746>
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Superbactérias: de onde vêm, como vivem e se reproduzem**. 2018. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=5097813&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=superbacterias-de-onde-vem-como-vivem-e-se-reproduz-1&inheritRedirect=true
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Antimicrobianos - Bases teóricas e usos clínicos**. 2007. Disponível em: https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/penicilinas5.htm
- AVILA-CAMPOS, M. J. Beta-lactamases: Sua importância na resistência bacteriana. **Departamento de Microbiologia da Universidade de São Paulo**. 2021. Disponível em: http://www.icb.usp.br/bmm/mariojac/index.php?option=com_content&view=article&id=47&Itemid=57&lang=br
- AZEVEDO, P. A. A. et al., Molecular characterisation of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* belonging to CC258 isolated from outpatients with urinary tract infection in Brazil. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**. v. 18., p. 74-79., 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716519300323>
- BAPTISTA, M. G. F. M. **Mecanismos de Resistência aos Antibióticos**. Dissertação de Mestrado (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia. Lisboa (POR), 2013. 51 p. Disponível em: http://www.educadores.diaadia.pr.gov.br/arquivos/File/julho2013/biologia_artigos/mecanismos_de_resistencia_aos_antibioticos_mariagalvaoba.pdf
- CARVALHO, I., ALONSO, C. A., PIMENTA, P., CUNHA, R., Resistência a antibióticos em *Klebsiella pneumoniae* isolada de animais de companhia em Portugal. **Jornadas de Engenharia Agronômica**. Vila Real (Portugal), 2018. Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/332963900_Resistencia_a_antibioticos_em_Klebsiella_pneumoniae_isolada_de_animais_de_companhia_em_Portugal

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.** v. 34., n. 2. p. 62-70. São Paulo (SP), 2014.

Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/pvb/a/vXbd45dmRGQbfspWVqYRKMN/?format=pdf&lang=pt>

FREITAS, L. R., SILVA, A. C. R., STELA, A. E., PORTILHO, E. F. Agentes causadores de infecções urinárias em cães em Rio Verde–GO: ocorrência e determinação da sensibilidade a antimicrobianos. **Pubvet.** v. 5, n. 26, Ed. 173, Art. 1166. Londrina (PR), 2011.

Disponível em:

https://web.archive.org/web/20180720053902id_/http://www.pubvet.com.br/uploads/bc229af61cd38bee66b77817326d25db.pdf

GATORIA, I. S., SAINI, N. S., RAI, T. S., DWIVEDI, P. N. Comparison of three techniques for the diagnosis of urinary tract infections in dogs with urolithiasis. **Journal of Small Animal Practice.** v. 47, n. 12. p. 727-732. 2006. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1748-5827.2006.00169.x>

JACOBY, G. A., MEDEIROS, A. A., More extended-spectrum beta-lactamases. **Antimicrob Agents and Chemotherapy.** v. 35., n. 9., p. 1697-1704. 1991. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC245253/>

KELLY, B. G., VASPERMANN, A., BOLTON, D. J. The role of horizontal gene transfer in the evolution of selected foodborne bacterial pathogens. **Science Direct.** v. 47., n. 5., p. 951-968., 2009. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691508000859?via%3Dihub>

KOGIKA, M. M. Infecção de Trato Urinário em Cães: Diagnóstico, Causas e Tratamento. **Boletim Pet - Agener União Saúde Animal.** v. 2. 19 p. São Paulo (SP), 2017. Disponível em:

https://s3-sa-east-1.amazonaws.com/vetsmart-contents/Documents/DC/AgenerUniao/Infeccao_Trato_Urinario_Caes_Diagnostico_Causas_Tratamento.pdf

KOGIKA, M. M., WAKI, M. F., Infecção do Trato Urinário de Cães. *In:* JERICÓ, M. M., ANDRADE NETO, J. P., KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos.** 1ª Edição. Rio de Janeiro (RJ). Roca, 2015. 7047 p.

LING, G. V. Infecções bacterianas do trato urinário. *In*: ETTINGER, S. J., FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária: doenças do cão e do gato**. 5ª edição. v. 2. Rio de Janeiro (RJ) Guanabara Koogan, 2004. 2222 p.

LULICH, J. P., OSBORNE, C. A., BARTGES, J. W., LEKCHAROENSUK, C. Distúrbio do trato urinário inferior dos caninos. *In*: ETTINGER, S. J., FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária: doenças do cão e do gato**. 5ª edição. v. 2. Rio de Janeiro (RJ) Guanabara Koogan, 2004. 2222 p.

MCVEY, D. S., KENNEDY, M., CHENGAPPA, M. M. **Microbiologia Veterinária**. 3ª Edição, Rio de Janeiro (RJ). Guanabara Koogan, 2016. 884 p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Uso de antibióticos – orientações**. Biblioteca Virtual em Saúde. 2009. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/uso-correto-de-antibioticos/>

MOREIRA, N. M., SOLA, M. C., FEISTEL, J. C., OLIVEIRA, J. J., FREITAS, F. A. Os mecanismos de resistência bacteriana da *Salmonella* sp. frente a utilização de antibióticos. **Enciclopédia Biosfera**. v. 9., n. 16., p. 1131-1156. Goiânia (GO), 2013. Disponível em: <https://www.conhecer.org.br/enciclop/2013a/agrarias/os%20mecanismos%20de.pdf>

NELSON, R. W., COUTO, C. G., *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 5ª Edição. Rio de Janeiro (RJ). GEN Guanabara Koogan, 2015. 4442 p.

OLIN, S. J., BARTGES, J. W. Urinary tract infections: treatment/comparative therapeutics. **Vet. Clin. North Am Small Anim. Pract.** v. 45, n. 4. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25824394/>

OPAS. **Resistência Antimicrobiana**. Organização Pan-Americana de Saúde. 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/resistencia-antimicrobiana>

PELLEGRINO, F. L. P. C., Integrans e cassetes de genes: elementos genéticos envolvidos com a resistência de *Pseudomonas aeruginosa* aos carbapenemas. **Revista do Biomédico**. Ed. 57., 2004. Disponível em: https://crbm1.gov.br/bio57/artigocien_57.asp

PENNA, B., VARGES, R., MARTINS, R., MARTINS, G., LILEMBAUM, W. In vitro antimicrobial resistance of staphylococci isolated from canine urinary tract infection. **The Canadian veterinary journal**. v. 51., p. 738-742. 2010. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/47157459_In_vitro_antimicrobial_resistance_of_staphylococci_isolated_from_canine_urinary_tract_infection

PEREIRA, P. S. **Caracterização molecular de *Klebsiella pneumoniae* multirresistentes produtoras de carbapenemase do tipo KPC isoladas em diferentes regiões do Brasil**. Dissertação de Mestrado (Pós Graduação em Biologia Celular e Molecular). Instituto

Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro (RJ). 132 p., 2012. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/7044/1/polyana_pereira_ioc_mest_2012.pdf

PHILIPPON, A., LABIA, R., JACOBY, G. Extended-spectrum beta-lactamases. **Antimicrob Agents and Chemoterapy**. v. 33., n. 8., p. 1131-1136. 1989. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC172613/>

QUINN, P. J., MARKEY, B. K., CARTER, M. E., DONNELLY, W. J., LEONARD, F. C. **Microbiologia Veterinária e Doenças Infecciosas**. 1ª Edição, Porto Alegre (RS). Artmed, 2007. 507 p.

RIBEIRO, N. A. S., Infecção do trato urinário inferior em cães: Revisão de literatura. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**. v. 9. n. 1. p. 38-41. São Paulo (SP), 2011. Disponível em: <https://www.revistamvez-crmvsp.com.br/index.php/recmvz/article/view/393/364>

SEGUIN, M. A., VADEN, S. L., ALTIER, C., STONE, E., LEVINE, J. F. Persistent Urinary Tract Infections and Reinfections in 100 Dogs (1989–1999). **Journal Vet. Intern. Med.** v. 17., p. 622-631., 2003. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02492.x>

SILVA, R. A., OLIVEIRA, B. N. L., SILVA, L. P. A., OLIVEIRA, M. A., CHAVES, G. C. Resistência a Antimicrobianos: a formulação da resposta no âmbito da saúde global. **Saúde Debate**. v. 44, n. 126, 2020. Disponível em: <https://scielosp.org/article/sdeb/2020.v44n126/607-623/>

SIQUEIRA, A. K. et al. Perfil de sensibilidade e multirresistência em linhagens de Escherichia coli isoladas de infecção do trato urinário, de piometra e de fezes de cães. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec**. v. 60., n. 5., p. 1263-1266. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abmvz/a/rn3c8ktJR38fXYq6fmp5KJw/?lang=pt>

SOSA, A. J., BYARUGABA, D. K., AMÁBILE-CUEVAS, C. F., HSUEH, P. R., KARIUKI, S., OKEKE, I. N. **Antimicrobial Resistance in Developing Countries**. 1ª Edição. New York (EUA). Springer, 2009. 548 p.

SPINOSA, H. S., GÓRNIK, S. L., BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**. 6ª edição. Rio de Janeiro (RJ). Guanabara Koogan, 2017. 1420 p.

THRALL, M. A., WEISER, G., ALLISON, R. W., CAMPBELL, T. W. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2ª Edição. Rio de Janeiro (RJ), Guanabara Koogan, 2015. 1590 p.

TORTORA, G. J., FUNKE, B. R., CASE, C. L. **Microbiologia**. 10ª Edição. Porto Alegre (RS). Artmed, 2012. 967 p.

VASCONCELLOS, A. L. **Diagnóstico de Cistite em Cães - Contribuição dos Métodos de Avaliação**. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Medicina Veterinária). Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Jaboticabal (SP). 71 p., 2012. Acesso em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/89196/vasconcellos_al_me_jabo.pdf?sequence=1

WEESE, J. S. et al. 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. **Vet Med Int**. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21776346/>

WEESE, J. S. et al. 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?via%3Dihub>