

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

GABRIELLE CASTRO DA SILVA

RESISTÊNCIA À ANTIBIÓTICOS NA CISTITE BACTERIANA DE CÃES E A
REPERCUSSÃO NA SAÚDE ÚNICA

REVISÃO DE LITERATURA.

São Paulo

2023

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

GABRIELLE CASTRO DA SILVA

RESISTÊNCIA À ANTIBIÓTICOS NA CISTITE BACTERIANA DE CÃES E A
REPERCUSSÃO NA SAÚDE ÚNICA

REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada à Comissão de Residência Multiprofissional da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para conclusão da residência em Clínica Médica de Pequenos Animais.

Orientadora: Prof^a Dr^a Fernanda
Chicharo Chacar

São Paulo

2023

Nome: SILVA, Gabrielle Castro

Título: Resistência à antibióticos na cistite bacteriana de cães

Monografia apresentada à Comissão de Residência Multiprofissional da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para conclusão da residência em Clínica Médica de Pequenos Animais.

Orientadora: Prof^a Dr^a Fernanda Chicharo Chacar

Aprovado em:

Banca Examinadora:

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, mãe (Priscila Mariano Castro), pai (Anderson Ferreira da Silva), tias e tios (Reufla Ferreira, Emerson Ferreira), avós (Maria Aparecida Nascimento Leopoldino e Roseneide Ferreira) por me proporcionarem todo tipo de suporte durante o período da residência e constituírem a minha base, meu fôlego, minha razão.

Ao meu noivo (Lucas Fonseca Berta) pelo companheirismo, apoio, suporte e cooperação nesses últimos dois anos, tempo em que enfrentei diversas batalhas e que ficou ao meu lado me ajudando a reparar todas as feridas.

Aos meus R-parças de todos os setores (Maria Elizabete, Gabriela Viana, Thais Caroline, Conrado Henrique, Jacqueline Mennucci, Mariana Shiroma, Jacqueline Melo, Maria Luiza, Bruna Camilo, Nádia, Gabriela Pinheiro, Bruna Cardoso, Diogo, Victor, Beatriz, Bianca, Bruna Vendramel, Renata, Fernanda, Gabriela Barbosa, Gabrielli) por serem pessoas tão verdadeiras e parceiras! Nós construímos uma família que se acolhe e ajuda quando necessário, mas que também dá risada e faz tudo ficar mais leve.

Às minhas preceptoras da clínica médica de pequenos animais (Denise, Laís, Bruna, Khadine, Thalita e Letícia) por serem tão batalhadoras, fortes e corajosas. Por enfrentarem batalhas diárias, mas colocarem um sorriso no rosto e darem o seu melhor e o seu máximo dia após dia. Estas mulheres são exemplos de amor à profissão e amor pelo hospital veterinário da USP! Meu muito obrigada por cada vez que fui acolhida e ensinada por vocês, que terão meu carinho, amor e consideração para sempre.

Aos preceptores dos demais serviços (Cardiologia – Vinicius Dayoub; Ortopedia – Ana Paula e Fabiana; Anestesiologia – Flor, Geni, Clarissa e prof Aline; Dermatologia – Carlos Eduardo; Ginecologia e Obstetrícia – Mariana e Marcelo; Oftalmologia – Débora) por se disporem a ensinar, com tanto carinho, do zero alguém de outro setor, uma pessoa desconhecida e que, por muitas vezes, precisa de ajuda até para coisas básicas das suas respectivas rotinas devido à falta de hábito.

Aos professores Aline Bolzan, Aline Ambrosio, Fernanda Chicharo, Denise Schwartz; que sempre estiveram ao meu lado para me oferecer suporte (seja profissional e até pessoal quando eu estive em situações atípicas e passei por dificuldades).

A minha psicóloga Sabrina, que me ajudou a amadurecer em diversos sentidos e a enfrentar com sabedoria as situações adversas as quais passei durante este período.

Aos meus pacientes queridos Zeus, Teddy, Tom (cachorro), Tom (gato), Kiara, Tetê, Guerreiro e a todos os outros pacientes que passaram por mim durante esse tempo. Vocês me ensinaram que enquanto há vida, há esperança, mas também me mostraram a importância de respeitar e entender o processo de finitude, quando parar e quando continuar até a última possibilidade. Me deram os olhares, “lambeijos” e me agradeceram por cada toque, cada gesto de respeito, cuidado e carinho que tive com vocês.

Vocês, meus pacientes, me mostraram que eu não só nasci para ser médica veterinária, mas que nasci verdadeiramente para praticar o ato de cuidar.

Aos estagiários e internos por tanto nos ajudarem na rotina árdua e corrida, e também por confiarem em mim para ensinar-lhes aquilo que eu amo, confirmando a mim mesma, a paixão pela arte de ensinar.

EPÍGRAFE

“Para tão longo o amor, tão curta a vida!”

(Luiz Vaz de Camões)

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura a partir de artigos nacionais e internacionais sobre resistência à antibióticos na infecção do trato urinário de cães a fim de elucidar seus mecanismos, padrões de resistência, meios de prevenção e resolução.

A cistite bacteriana de cães estimula de forma massiva prescrição de antimicrobianos de forma empírica na medicina veterinária, que dentre as diversas falhas na vigilância, fiscalização e uso, é apontada como um dos principais causadores deste problem. A resistência bacteriana é apontada, pela OMS, como um problema de saúde mundial podendo estar entre as 10 causas de maior mortalidade na saúde única em 50 anos.

No presente estudo foram encontradas diversos padrões de resistência às aos agentes *E.coli*, *Staphylococcus* sp., *Enterococcus* sp. , *Pseudomonas* sp. e *Proteus* sp. sendo os antibióticos mais comuns quinolonas, beta- lactâmicos e até carbapenemicos. Fármacos amplamente utilizados também na medicina humana, nos levando a avaliar o potencial reservatório de zoonoses e zooantroponoses de BMR.

O conceito One Health vem ganhando força no combate a MBR, onde diversas diretrizes e guidelines vem sendo escritos e estudados por pesquisadores da área, que classificam, dentre as diversas recomendações importantes, a a prevenção, uso racional e correto de antimicrobianos como base para o controle deste problema.

This study haved a objective maked aliterature review of nacionals and internationals articles about resistant antibiotics in bacterian cistits of dogs for clarify mechanisms, resistance patters and forms of prevetion and resolution this cause.

The bacterian cistitys of dogs simulates of massive forma the empirical antibiotics prescription in veterinary medicin, that diversers fains in vivigalce, fiscalization and use, is onde of the main causes of problem. The bacterian resistance is classificad for OMS as mundial problem, will is among 10 causes of bigger dead in One health at 50 years

ABSTRACT

The present study aimed to carry out a literature review based on national and international articles on antibiotic resistance in urinary tract infections in dogs in order to elucidate its mechanisms, resistance patterns, means of prevention and resolution.

Bacterial cystitis in dogs encourages massive empirical prescription of antimicrobials in veterinary medicine, which among the various failures in surveillance, inspection and use, is identified as one of the main causes of this problem. Bacterial resistance is identified by the WHO as a global health problem and could be among the 10 causes of highest health mortality in just 50 years.

In the present study, several patterns of resistance to the agents *E.coli*, *Staphylococcus* sp., *Enterococcus* sp. , *Pseudomonas* sp. and *Proteus* sp. the most common antibiotics being quinolones, beta-lactams and even carbapenems. Drugs widely used in human medicine also lead us to evaluate the potential reservoir of BMR zoonoses and zoonanthroponoses.

The One Health concept has been gaining strength in the fight against MBR, where several guidelines and directives have been written and trained by researchers in the field, who classify, among the various important recommendations, prevention, rational and correct use of antimicrobials as the basis for control this problem

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ITU - Infecção de trato urinário inferior

OMS - Organização mundial da saúde

BMR - Bactérias multirresistentes

TID - Três vezes ao dia

BID - Quatro vezes ao dia

SID - Uma vez ao dia

FAO - Organização das Nações Unidas de Alimentação e Agricultura

OIE - Organização Mundial da Saúde Animal

HAC – Hiperadrenocorticocismo

OBJETIVOS

Os objetivos gerais deste trabalho foram reunir fatos que detalham e justifiquem a importância do uso racional de antibióticos na medicina veterinária, principalmente para infecções do trato urinário cujo produto tem contato direto com o ambiente externo, favorecendo ainda mais o contato com tais agentes patogênicos, afim de contribuir para o movimento de conscientização de médicos veterinários nesta questão

SUMÁRIO

ABSTRACT.....	7
2. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	13
3.1 FISIOPATOLOGIA DA CISTITE BACTERIANA.....	13
3.2 MECANISMOS DE DEFESA DO TRATO URINÁRIO	14
3.2.1 Propriedades físico-químicas da urina.....	14
3.2.2 Armazenamento e Esvaziamento	14
3.2.3 Estruturas Anatômicas.....	14
3.2.4 Barreira da mucosa	14
4.2 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA	15
4.2.1 Produção de enzimas que degradam ou modificam os antibióticos	15
4.2.2 Enzimas que alteram os antibióticos	15
4.2.3 Redução da permeabilidade na membrana externa	16
4.2.4 Bombas de Efluxo Hiper Expressas	16
4.2.5 Biofilme	16
4.2.6 Contextos ambientais do animal de companhia (paciente)	17
4.3 CORRELAÇÃO DE RESISTÊNCIA BACTERIANA ENTRE ANIMAIS E HOMEM.....	17
4.4 IMPORTÂNCIA DA RESISTÊNCIA BACTERIANA NA SAÚDE ÚNICA.....	18
4.5 PRINCIPAIS BACTÉRIAS ENCONTRADAS EM CÃES E PADRÕES DE RESISTÊNCIA.....	21
4.6 PORQUE ESTAMOS ENFRENTANDO A RESISTÊNCIA BACTERIANA?.....	24
4.7 MEDIDAS POSSÍVEIS PARA PREVENÇÃO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA.....	25
4.7.1 Antibioticoterapia empírica deve ser evitada	25

4.7.2 Escolha do antibiótico empírico, caso seja necessário.....	26
4.7.3 Comorbidades e Doenças concomitantes	26
4.7.5 Cultura com antibiograma e tempo de tratamento.....	27
4.7.5 Prevenção	27
4.7.6 Evitar antibioticoterapia profilática	28
4.7.7 Pesquisa e Ensino	28
4.7.8 Comunicação com o tutor	28
4.7.9 Implementação de vigilância de resistência antimicrobiana e do uso de antimicrobianos no setor não humano	28
4.7.10 Otimização de agentes farmacológicos utilizados para saúde não humana	29
5. DISCUSSÃO.....	30
6. CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

2. INTRODUÇÃO

As cistites bacterianas são causas frequentes de polaciúria, disúria e hematúria em cães devido a potencial contaminação via ascendente (uretral). Fêmeas são mais acometidas devido ao comprimento da uretra e proximidade da vulva ao ânus, aquelas obesas e/ou castradas precocemente, podem desenvolver problemas anatômicos que formadores de arco superior de fundo cego, acarretando na concentração de sujidades, predispondo ainda mais à ascendência bacteriana no trato urinário (Jericó, 2014; Barsanti, 2006).

As principais formas de transmissão dessas bactérias resistentes são através do consumo de alimentos, derivados de animais e também da excreção dos dejetos dos mesmos no ambiente, sendo a urina, um deles (Guardabassi et al., 2004). Ajustado a estes fatores, os antibióticos utilizados em doenças infecciosas, são em grande maioria, os mesmos que utilizados para tratamento de diversas infecções nos seres humanos, o que pode ser um problema, uma vez que já foi relatada presença de bactérias resistentes a Tigeciclina, antibiótico de última escolha para humanos, na urina de dois cães (Overejo et al 2017).

É fato que a cistite bacteriana é frequentemente tratada com antimicrobianos de amplo espectro, escolhidos de forma empírica. Como agravante, escassez de estratégias que monitorem o controle da prescrição dessa classe medicamentosa acentua a facilidade com que isso aconteça, já que no geral, farmácias veterinárias não exigem receituário controlado e as fabricantes não precisam notificar nenhum órgão público sobre suas vendas, cabendo única e exclusivamente ao médico veterinário, racionalizar suas prescrições e direcioná-las somente quando realmente necessário.

O impacto do uso indiscriminado de fármacos antimicrobianos na medicina veterinária é diretamente ligado à saúde única, a Organização mundial da saúde (OMS) coloca a resistência bacteriana no top 10 dos problemas que ameaçam a humanidade, tornando-se necessárias mais pesquisas e estudos a respeito desse tema agregando informações que possam educar e conscientizar os profissionais da saúde (OMS, 2021).

2. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 FISIOPATOLOGIA DA CISTITE BACTERIANA

A cistite advém da união de três principais fatores: status do mecanismo de defesa do cão, fatores de virulência bacteriana e amplitude da infecção. Um trato urinário completamente saudável, com todos os seus mecanismos de defesa em dia, não permite a ascensão de um microrganismo, tampouco a multiplicação do mesmo neste meio (Jericó, 2014; Julie K Byron, 2017).

As bactérias se organizam em duas formas: estado planctônico (sozinhas) ou biofilme (organização de diversas bactérias unidas em meio à uma matriz orgânica). O estado planctônico é no geral, mais sensível a defesa do organismo parasitado e aos antibióticos, mas, possui fímbrias que permitem sua adesão a matrizes orgânicas dispersas no lúmen como células descamativas e micro cálculo - este é o ponto que justifica a importância atribuída à ingestão hídrica e micção adequados (Flores-Meireles et al 2015).

Após a aderência da bactéria a uma célula epitelial do trato urinário, há o mecanismo de opsonização, onde o sistema imunológico desagrega a célula infectada para o meio extra luminal, a fim de liberá-la através da urina. Algumas bactérias *E. coli* promovem adesão intracelular, impedindo essa reação do corpo do hospedeiro à sua presença, uma vez que dentro da célula uroepitelial, não há reconhecimento do patógeno naquela célula. Após a adesão intracelular, a bactéria pode ou não retornar à forma planctônica voltada ao lúmen vesical. Outros gêneros, adentram a região intersticial e promovem uma colônia ali, tornando o acesso das medicações ao tecido infectado, bem mais difícil (Julie K Byron, 2017).

Assim, na intenção de combater um processo infeccioso, inicia-se o processo de descamação da parede da bexiga, que infelizmente, acaba favorecendo a instalação da infecção, pois, detritos de reações fagocíticas promovem mais material biológico para o agente patológico aderir e fazer de substrato (Julie K Byron, 2017).

A partir de então, caso o hospedeiro tenha dificuldade no esvaziamento da bexiga, urólitos, comorbidades imunossupressoras, proteinúria, glicosúria ou, qualquer desequilíbrio no pH urinário, a infecção pode se instalar, crescer e produzir sinais clínicos no paciente, já que em condições normais a própria micção já eliminaria todos esses microrganismos na grande maioria das vezes (Breashears & Confer, 2017).

3.2 MECANISMOS DE DEFESA DO TRATO URINÁRIO

3.2.1 Propriedades físico-químicas da urina

O pH urinário relativamente ácido sempre foi relatado como agente inibitório ao crescimento de microrganismos na bexiga, em humanos, um pH entre 5 e 6,5 pode dificultar a instalação de bactérias tanto que os médicos utilizam acidificantes urinários para prevenir e tratar infecções. Outras propriedades como a alta concentração de ureia e a sua densidade relativamente alta, isto é, sua capacidade de concentração de solutos, também auxiliam neste combate (Smee et al. 2013).

Na medicina veterinária, não temos comprovações fundamentadas sobre os princípios bactericidas dos componentes físico-químicos urinários. Trabalhos recentemente publicados mostram crescimento de *E.coli* em urinas de cães (*In vitro*), cujo pH estava bastante ácido e a urina extremamente concentrada, colocando à prova, tais informações (Thornton. L. A et al 2018).

3.2.2 Armazenamento e Esvaziamento

Durante o esvaziamento, a urina dificulta a aderência das bactérias ao epitélio, de forma mecânica. Logo, qualquer doença que promova retenção urinária, predispõe ao desenvolvimento de infecções, como por exemplo, pacientes com lesões em nervos hipogástricos e pudendos, comumente ocorrentes em discopatias e traumas (Smee et al. 2013).

3.2.3 Estruturas Anatômicas

As estruturas anatômicas normais e funcionantes possuem papel importante no combate à ascensão bacteriana. A primeira delas são os esfíncteres uretrais (interno e externo), ambos promovem uma barreira mecânica e o relaxamento prolongado dos mesmos – que acontece em lesões neurológicas, podem causar problemas. Secreções prostáticas também possuem propriedades bactericidas devido à quantidade de zinco, que, unindo-se ao comprimento prolongado da uretra em machos, compõe a vantagem para a menor prevalência de ITU em machos (Krakowski et al. 2019; Julie K Byron, 2017).

3.2.4 Barreira da mucosa

Entre as células epiteliais existem estruturas chamadas uroplaquinas que se modificam de acordo com a distensão do órgão, elas conferem alta impermeabilidade da parede da bexiga à água e alguns solutos. A camada de glicosaminoglicanas (GAG) reveste todo urotélio tornando-o hidrofílico, a fim de evitar penetração de agentes agressores na membrana (Smee et al. 2013; Márcio Lucon, 2012).

As fímbrias de algumas bactérias, podem se ligar às uroplaquinas, e promover destruição da célula epitelial, iniciando um processo de espoliação. Outros meios de lesionar a membrana de GAG na bexiga e facilitar o acesso dos patógenos são lesões químicas através de quimioterápicos (ciclofosfamida) e/ou mecânica através da presença de urólitos (Smee et al. 2013; Márcio Lucon, 2012).

4.2 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA

As bactérias possuem mecanismos intrínsecos - aqueles naturais da espécie; e extrínsecos (adquiridos) - aqueles provenientes de mutação genética própria ou de genes mutados de outras bactérias através de plasmídeos e transposon.

No geral, a literatura organiza os mecanismos de resistência em cinco tipos: produção de enzimas que degradam ou modificam antibióticos, redução da permeabilidade da membrana externa, sistemas de efluxo hiper expressos, alterações do sítio de ligação do antibiótico e bloqueio do sítio de ativação do antibiótico.

4.2.1 Produção de enzimas que degradam ou modificam os antibióticos

Dentre as principais enzimas, está a Beta-lactamase - hidrolisar o anel betalactâmico impedindo a ligação entre o agente patológico e o fármaco; essas enzimas são desenvolvidas de forma intrínseca ou adquirida através de plasmídeos e transposons. Desde a propagação do uso das penicilinas diversos tipos de beta-lactamases vem surgindo, penicilinases, cefalosporinas, carbapenases, dentre outras. Sucessivamente, foram desenvolvidos os inibidores de betalactamases (Ac. clavulânico, sulbactam) que associado aos antibióticos possuem um efeito sinérgico mas sozinhos, não possuem propriedades antimicrobianas (Trabulsi e Alterthum, 2004).

As carbapenemases são aquelas capazes de degradar todos os betalactâmicos, não só os carbapenêmicos e por se disseminarem pela via extrínseca, possui alta capacidade de disseminação desse gene. Elas são hoje, uma das principais preocupações e causas de infecções hospitalares por bacilos gram negativos em humanos, que por sinal é a classe da *E.coli* - principal agente causador de ITU em cães (Pfeifer et al 2010; Vieira & Vieira, 2017).

4.2.2 Enzimas que alteram os antibióticos

A bactéria possui enzimas que modificam a estrutura química do antimicrobiano, acontece bastante com os aminoglicosídeos, que tem o sítio de ligação do ribossomo dele com a bactéria completamente modificado, perdendo assim seu mecanismo de ação. Na medicina veterinária, os aminoglicosídeos são antibióticos utilizados em infecções menos complexas, sendo as mais comuns

dermatológicas e/ou oftalmológicas. É uma classe de antibióticos sem grandes impactos em pacientes hospitalizados e com infecções do trato urinário (Visser e Schmitz, 2001; Trabulsi e Alterthum, 2004).

4.2.3 Redução da permeabilidade na membrana externa

Trata-se de um mecanismo exclusivo presente nas bactérias gram negativas, uma vez que as gram positivas não possuem membrana externa em sua parede celular. As partículas do antibiótico se adaptam ao citoplasma da bactéria através da penetração membranosa pelas porinas. Entretanto, a redução da permeabilidade impede essa penetração, e consequentemente, o contato da bactéria com o agente farmacológico através da diminuição na quantidade de porinas presentes na membrana. Esse mecanismo é presente em *E.coli*, *K. pneumoniae* e bactérias do gênero *Enterobacter* (Visser and Schmitz, 2001).

4. 2. 4 Bombas de Efluxo Hiper Expressas

São proteínas presentes na membrana das bactérias que fazem o transporte do antibiótico de dentro da bactéria para fora dela, tal mecanismo aflige todas as classes de antimicrobianos, porém mais efetivamente as tetraciclinas e quinolonas (Dzidic et al. 2008; ANVISA, 2007).

A concentração de antibiótico intracelular na bactéria fica reduzida, fazendo com que a eficácia do mesmo caia drasticamente. Por este motivo, as quinolonas e tetraciclinas são concentração dependente, uma vez que precisam estar em concentrações maiores para vencerem as bombas de efluxo das bactérias (Dzidic et al. 2008; ANVISA, 2007).

4.2.5 Biofilme

O biofilme é resultado de uma adaptação das bactérias às condições ambientais e exposição a antimicrobianos. Trata de uma estrutura de células organizadas, mimetizadoras de uma capa protetora que promove proteção contra injúrias ambientais e físico-químicas, além de inviabilizar a ação do sistema imunológico do hospedeiro sob sua colônia (Ribeiro e Lima, 2017).

As principais bactérias produtoras de biofilme são *E.coli*, *Klebsiella* sp. e *Staphylococcus* sp. elas produzem biofilme com resistência a cefalotina, ampicilina e sulfadiazina + trimetoprina, respectivamente (Ribeiro e Lima, 2017). Um trabalho avaliou amostras de urina provenientes de cães com cistite, cujos resultados apontaram que mais de 50% dos uropatógenos formaram biofilme in vitro, fator não impeditivo para formação de biofilme in vivo (Ribeiro et al 2022). Outro estudo avaliou uropatógenos de humanos, concluindo que a *E. coli* tem grande potencial formador

de biofilme bacteriano e também é classificada como uma das mais frequentes em quadros de ITU na medicina veterinária (Niveditha et al 2012).

4.2. 6 Contextos ambientais do animal de companhia (paciente)

Condições socioeconômicas e ambientais podem influenciar significativamente na incidência e desfecho de infecções por menor acesso à saneamento básico, informação e pior estado geral dos cães - desnutrição, parasitoses intestinais, ectoparasitas, doenças concomitantes.

Em contrapartida, nos indivíduos cujas famílias possuem condições econômicas médias altas, a resistência bacteriana é alimentada através do acesso aos recursos, uma vez que o paciente pode ser apresentado à diversos agentes farmacológicos, e submetidos à diversos processos invasivos como, por exemplo, intubação endotraqueal e sondagem uretral, que são considerados porta de entrada para microrganismos resistentes e não resistentes (Collignon e Beggs, 2019)

4.3 CORRELAÇÃO DE RESISTÊNCIA BACTERIANA ENTRE ANIMAIS E HOMEM

É sabido que o conceito de saúde única hoje contempla as esferas humana, animal, ambiental e suas interações formando um ciclo. De encontro com esta afirmação, todos os medicamentos antibióticos administrados em nossos pets, de forma direta ou indireta nos afetam, seja através do solo, da água, dos alimentos e até mesmo seja através do contato direto presente nas interações diárias (Fernandes et al 2018; McEwen and Collignon, 2018)

Com o passar dos anos a relação dos animais com os humanos vêm mudando e, hoje, os pets ficam dentro das residências, compartilham a mesma cama e o mesmo sofá que os seus responsáveis, sendo para muitos, parte da família. Tal mudança na sociedade quanto aos pets trouxe muitos benefícios, mas também chamou atenção dos profissionais da saúde quanto a troca de bactérias entre ambos, isto é, a proximidade entre dois corpos sempre resulta em alguma troca de bactérias, sempre, sejam lá quais forem essas bactérias e isso também vale para nós, humanos (Lloyd, 2007; Trott, 2013).

A literatura comenta que a transversalidade de bactérias multirresistentes entre homem/animal, possa ter origem tanto no contato direto como lambidas, mordidas como no indireto através de contaminação ambiental com excretas que podem atingir a água, alimentos agrícolas e de origem animal – na produção leiteira, muitas vacas fazem uso de antibioticoterapia em grande frequência devido a processos inflamatórios-infecciosos na região mamária, conhecidos popularmente como mastites (Guardabassi et al 2004). Na mesma linha, há pesquisas que evidenciam uma relação direta entre animais produtores de carne, *E. coli* e humanos, apostando

que uma ITU causada por este agente, possa representar uma potencial zoonose (Jakobsen, L. et al 2011).

Há possibilidade de troca de genes resistentes entre as bactérias de um organismo e outro, este mecanismo pode acontecer com bactérias participantes da microbiota natural da pele e intestino. O que torna o processo ainda pior, visto que bactérias formadoras de microbiota são compartilhadas entre pessoas de várias formas - relações sexuais, gestação, cumprimentos e outros (Varani et al., 2021).

Recentemente foi relatado um caso de um cão com otite média por processo infeccioso, cuja bactéria isolada foi *Pseudomona aeruginosa* resistente a carbapenêmicos. Após uma melhor investigação a respeito do ambiente e da família, a equipe descobriu que um dos moradores da casa permaneceu internado alguns meses e foi tratado com vancomicina. Logo, foram coletadas amostras de todos os cômodos da casa, amostras fecais dos dois moradores (incluindo o que foi internado) e também dos outros cães saudáveis, a *Pseudomona aeruginosa* foi detectada tanto no ambiente, quanto nos tutores, sugerindo uma zooantroponose (Fernandes et al 2018).

As bactérias podem adquirir diversos mecanismos de resistência como a capacidade de deprimir seu metabolismo na intenção de poupar energia para lutar contra o antibiótico através da mudança na expressão de diversas proteínas. Um exemplo, é a diminuição da expressão da enzima ATP sintase na bactéria, após sua exposição à quinolona. Menos energia será produzida, porém, pouca estará sendo utilizada, promovendo uma drástica diminuição de estresse oxidativo enquanto há ganho energético rápido pela glicólise. O mesmo estudo também mostrou que bactérias resistentes expressam menos as proteínas que intermediam a penetração do antibiótico ao meio intracelular da bactéria, protegendo-a da exposição ao antimicrobiano (Piras, C. et al 2015).

4.4 IMPORTÂNCIA DA RESISTÊNCIA BACTERIANA NA SAÚDE ÚNICA

A OMS coloca a resistência bacteriana entre os 10 fatores que ameaçam a saúde global, atualmente mencionando seu impacto não só no prognóstico de pacientes em processos de quimioterapia, pós-operatórios e crianças, como também no estado econômico das nações. A exposição dos cuidadores e servidores da saúde aumenta conforme o número de enfermos, e a mão de obra se torna mais cara, precisando de maiores investimentos financeiros na saúde já que os pacientes passam mais tempo internados e produzindo diversos tipos de custos (OMS, 2021).

O contexto de saúde única “One Health” adotado atualmente, transmite o conceito da relação multissetorial e interligada quanto a saúde humana, animal e ambiental, bem como o quanto o equilíbrio e respeito são importantes para que as

três esferas se mantenham saudáveis. Esse contexto foi adotado de forma internacional, principalmente com relação a resistência a antimicrobianos, onde a meta é determinar meios de amenizar as consequências dos problemas mundiais relacionados às três esferas, enquanto os mesmos são resolvidos (McEwen e Collignon, 2018).

Para melhor promover a saúde única, há uma união tripartite entre a OIE, OMS e FAO que visa compartilhar informações em relação a gestão de risco, comunicação pública, detecção de agentes patogênicos e outros tipos de dados, que ajudem na elaboração de estratégias de longo prazo para coordenar a nível global a interface humana animal e ambiental

Pesquisas estimam uma perspectiva de que até 2050, a resistência bacteriana seja a maior responsável pela mortalidade entre animais, meio ambiente e homem. Para termos ideia, até 80% do antibiótico utilizado em um cão ou gato volta para o solo através de suas excretas (fezes e urina). Com a crescente presença e humanização dos animais de companhia nas famílias, os cães são encarados como membros das famílias de seus respectivos donos. O avanço da medicina veterinária, aumenta a prescrição de agentes farmacológicos utilizados na medicina humana em diversas enfermidades infecciosas de animais domésticos, incluindo as cistites bacterianas (Costa et al 2013; FAO Resistance Working Group 2018; FAO/WHO 2019).

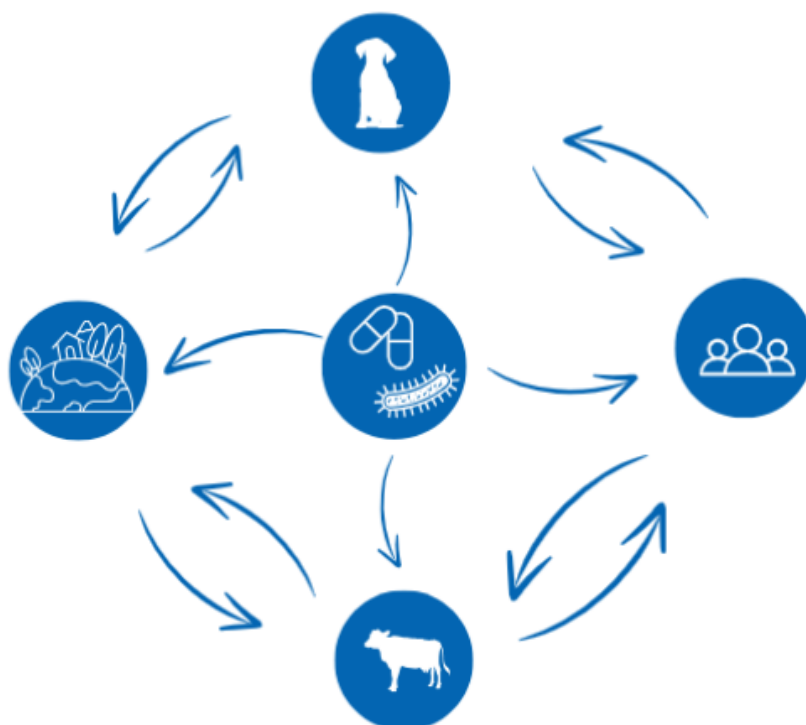
Dados evidenciam que as infecções urinárias de cães e gatos, estão entre as causas mais comuns de antibioticoterapia empírica com base em diagnósticos presuntivos. Apenas pela exposição da bactéria ao medicamento, há possibilidade de que a mesma adquira mecanismos de resistência. Logo, quanto mais exposto o paciente a um antibiótico, maior a chance desse antibiótico perder sua eficácia ao longo dos anos e, quanto mais frequente a prescrição empírica e indiscriminada, maior será o estímulo ao ciclo da resistência antimicrobiana (Sorensen et al 2018; De Bryne et al 2014).

A resistência bacteriana tem acontecido devido a pressão seletiva ocasionada pelo uso maciço e indevido de fármacos pelas diversas áreas da saúde, uma vez resistente, a bactéria pode habitar um organismo por meses de forma subclínica, conseguindo a manutenção de sua colônia e a excreção esporádica de suas réplicas frente a quadros de imunossupressão do indivíduo acometido, bem como induzir uma cronicidade da infecção oportunista (Fuga et al 2022; O'Neill, 2016).

Associado a prescrição e uso indiscriminado dos antibióticos está o letárgico investimento, pesquisa e produção da indústria farmacêutica em novas moléculas, uma vez que fármacos controladores de doenças são mais lucrativos que aqueles que curam (Projan e Shlaes, 2004). Além disso, os custos para a produção e aprovação de um antimicrobiano são extremamente elevados, porém a possibilidade de sua aprovação é inversamente proporcional, sendo das classes farmacológicas, a

mais complexa de se desenvolver e a mais fácil de se adquirir resistência, ter sua eficácia diminuída e, conseqüentemente sua comercialização, também. Mais um fato desanimador para a indústria farmacêutica (Ferri et al 2017).

As infecções bacterianas do trato urinário estão entre as causas mais comuns de infecção associada à hospitalização, ocupando o primeiro lugar na mais comum causa de infecções generalizadas (sanguíneas) em humanos, principalmente nos pacientes que são sondados. Sendo os cateteres urinários de demorar mais relacionados à complicações como ITUS, pielonefrite, sepse, aumento do tempo de hospitalização do paciente além da mortalidade, com mais de 10.000 (dez mil) mortes ao ano (Glenn T Werneburg, 2022).



A ilustração acima expõe a complexidade no ciclo de um antimicrobiano no meio ambiente, como também representa a transversalidade no repertório de uma bactéria em relação à sobrevivência no meio ambiente e em diferentes espécies, bem como sua capacidade de promover zoonoses, e antropozoonoses. Fonte: arquivo pessoal.

4.5 PRINCIPAIS BACTÉRIAS ENCONTRADAS EM CÃES E PADRÕES DE RESISTÊNCIA

Sabe-se que as cistites são mais comuns em mamíferos quadrúpedes devido a posição anatômica e a distância da vulva com o ânus. Em humanos, as cistites bacterianas estão mais frequentemente relacionadas a sondagens uretrais e comorbidades imuno comprometedoras, além do comprimento uretral diferente em homens e mulheres (Julie K. Byron, 2019).

Estudos apontam que a urina não é considerada estéril e que a mesma possui, inclusive, uma microbiota própria de grande população. Mas, pobre quanto a diversidade das espécies quando comparada com a microbiota intestinal. As principais bactérias urinárias avaliadas através de sequenciamento genético foram as do gênero de *Pseudomonas* sp, também foram encontradas *Acinetobacter* sp., *Sphingobium* sp. e *Bradyrhizobiaceae* sp., diferindo bastante de padrões encontrados em infecções, que são predominantemente, causadas por *E. coli*. Porém, nas ITU's também foram observadas bactérias dos gêneros *Staphylococcus* sp., *Proteus* sp., *Klebsiella* sp e *Enterococcus* sendo a microbiota intestinal, epidérmica e genital as principais fontes destes microorganismos (Burton et al 2017; Julie K. Byron, 2019; Jericó, 2014).

A problemática em questão, é que bactérias multirresistentes foram isoladas nas amostras de urina de animais clinicamente saudáveis e assintomáticos. Dentre elas estão: *E. coli* *Staphylococcus* sp., *Proteus* sp. e *Enterobacter* sp. com resistência a Ampicilina, Amoxicilina, Amoxicilina com clavulanato, Enrofloxacina e Imipenem, mostrando cães podem servir como reservatório para BMR (Yamanaka et al 2019).

Em relação a *Klebsiella pneumoniae*, há relatos desta espécie como causadora de ITU em cães, sendo a variante ST15 também presente em infecções comunitárias e hospitalares em regiões de Portugal, os dados apontam que ainda são necessários mais estudos para avaliar seu potencial zoonótico. Mas, afirmam que genes de resistência encontrados na linhagem ST15 foram iguais aos encontrados em outras linhagens predominantes em humanos. A preocupação devido a seu alto potencial de contaminação ambiental é grande e os trabalhos dissertam sobre a necessidade de manejos específicos frente à cães infectados com a *K. pneumoniae*, além da implementação de um método One Health para limitar a disseminação deste patógeno para outras regiões (Marques et al 2019; Lee et al 2020).

Bactérias do gênero *Enterococcus* spp. são pouco virulentas, mas, bastante patogênicas. Em humanos compõe parte das ITUs complicadas por sondagem de demora (lesão em urotélio). Já em cães, estudos mostram que ela é frequentemente isolada na urina de pacientes assintomáticos, mas em contrapartida, foi achada na urina de ao menos 50% dos pacientes sintomáticos do trabalho em questão - o que

pode acontecer justamente pelo fato dela estar presente de forma subclínica, antes de aparecer a oportunidade que facilite sua replicação (Wood et al 2019).

E. faecalis é uma das espécies mais virulentas do gênero e a mais prevalente dentre os isolados promovido pelo estudo, sendo motivo de preocupação em relação a recidivas e seleção genética. ITUs por *Enterococcus* são comuns em pacientes com algo que já esteja lesionando a mucosa da bexiga, como litíases e neoplasias (Wood et al 2019).

Em 1997, dados europeus e americanos já apontavam cepas de *E.coli* resistentes a quinolonas, microrganismo também classificado com resistência generalizada global pela OMS. Recentemente, foi realizada pesquisa de padrões genômicos em bactérias *E. coli*, provenientes de humanos, animais, alimentos e ambiente num espectro de 49 anos; todas as cepas avaliadas apresentaram genes que codificam resistência a quinolonas, cefalosporinas e aminoglicosídeos, sendo a maioria classificadas como cepas multirresistentes (Fuga et al 2022; OMS 2021; Guardabassi et al 2004).

As bactérias do gênero *Escherichia* sp. possuem uma grande versatilidade genômica, sua alta capacidade em transmitir de genes resistentes através de plasmídeos proporcionam uma virulência e capacidade de sobrevivência maiores que os demais microrganismos, justificando o fato da *E.coli* ser uma preocupação mundial (Fuga et al 2022).

Um trabalho realizou análise dos padrões microbiológicos e de resistência num espectro de 16 anos em Portugal, sendo mais prevalentes os gêneros *Escherichia*, *Proteus*, *Staphylococcus* e *Enterococcus* (ordem decrescente). Os mecanismos de resistência cresceram exponencialmente ao longo dos anos, por exemplo, a *E.coli* obteve resistência 4x maior à amoxicilina com cl de potássio e enrofloxacin entre 2006 e 2014, já *Proteus* spp. esteve até 9x mais resistentes ao mesmo princípio ativo. O trabalho menciona também resistência a tetraciclina, possivelmente utilizadas para tratar hemoparasitoses, mas que acabam selecionando bactérias uropatogênicas (Marques et al 2016).

A prescrição e escolha de antibióticos varia bastante em diversos países e vai de acordo com padrão de doenças endêmicas, infecções, raças mais comuns e da cultura da classe veterinária também, veja, por exemplo: análises realizadas na Europa mostram que um dos antimicrobianos mais utilizados na Espanha pertencem à classe das quinolonas, já na Suécia, as tetraciclina. O mesmo trabalho também reiterou que em cães, o sistema tegumentar e genitourinário são entre aqueles que mais precisam de antibioticoterapia, sendo as quinolonas e penicilinas (amoxicilina com clavulanato de potássio em especial) frequentemente eleitos para tratar doenças destes sistemas (Bryine et al 2014).

Microbiota natural da urina	Bactérias uropatogênicas da maior para menor frequência	Fármacos a que apresentaram resistência na literatura
<i>Pseudomonas</i> sp.	<i>Escherichia</i> sp	Quinolonas, tetraciclina, Amoxicilina + cl. de potássio
<i>Acinetobacter</i> sp.	<i>Staphylococcus</i> sp.	Ampicilina, Amoxicilina, Amoxicilina com clavulanato, Enrofloxacin, Imipenem
<i>Sphingobium</i> sp.	<i>Proteus</i> sp.	Ampicilina, Amoxicilina, Amoxicilina com clavulanato, Enrofloxacin, Imipenem
<i>Bradyrhizobiaceae</i> sp.	<i>Klebsiella</i> sp	cefalotina, fluorquinolonas, sulfa trimetoprima
-	<i>Enterococcus</i> sp	Amoxicilina + cl de potássio, enrofloxacin, imipenem, oxacilina, penicilina e tetraciclina.

Esta tabela simplifica a relação dos principais patógenos causadores de ITU e os principais antimicrobianos em que foram resistentes ou apresentaram genes de resistência.

4.6 PORQUE ESTAMOS ENFRENTANDO A RESISTÊNCIA BACTERIANA?

A escassez de diretrizes na medicina veterinária para antibioticoterapia teve grande impacto no passado, uma vez que o tema vem sendo discutido com maior frequência entre os estudantes da área da saúde mais recentemente. Nos últimos 10 anos, diretrizes, guidelines e orientações vêm sendo amplamente divulgadas. A implementação de diretrizes auxilia na redução o uso indevido de antimicrobianos; um trabalho avaliou a conduta terapêutica de diversos profissionais em um hospital entre 1995 e 2004, após orientação, a quantidade de prescrições reduziram drasticamente (Weese, 2006; De Bryine et al 2013).

Profissionais de diferentes áreas da medicina veterinária foram questionados quais fatores levam em consideração para prescrição de antibióticos na Europa, muitos responderam levar em conta a questão da exposição do paciente à droga e a possibilidade de resistência, mas, também muitos também responderam que levam em conta a facilidade de administração, acessibilidade para compra além de sua própria experiências obtidas em casuística pessoal. Este mesmo artigo menciona os custos e prazos do teste são empecilhos para que os profissionais utilizem o exame na rotina, revelando dificuldade em lidar com os imediatismos e cobranças dos tutores por melhora clínica do paciente (De Bryine et al 2013; Weese, 2006).

Os profissionais da medicina veterinária, solicitam cultura e antibiograma apenas quando os sintomas são refratários a antibioticoterapia empírica escolhida nas primeiras consultas. Muitas vezes, por medo de complicações relacionadas ao quadro, reprovação dos tutores ou falta de recursos financeiros para realização dos exames necessários (Kint et al 2018).

Além disso, um trabalho avaliou o padrão das prescrições de médicos veterinários, observando a carência de informações técnicas e científicas quanto aos critérios atuais e adequados para a condução do tratamento. Bem como a farmacodinâmica e farmacocinética desses princípios ativos, uma vez que em muitos casos, o antibiótico prescrito na posologia errada, não atinge concentrações eficazes no tecido/sistema alvo (Kint et al 2018).

Segundo informações obtidas através do o Plano de Ação Nacional para Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos do Brasil (PAN-BR), as causas indiretas, isto é, não relacionadas com a prescrição do antimicrobiano, em si, são: programas inadequados de prevenção e controle de infecções que favorecem a exposição de indivíduos a microrganismos resistentes; antimicrobianos de baixa qualidade - aumentam o tempo de tratamento e a exposição do paciente aquele agente farmacológico; insuficiente regulamentação e fiscalização do uso dos medicamentos antimicrobianos. Estes pontos são discutidos e apontados como grandes barreiras na batalha contra BMR na saúde humana e animal (PAN-BR, 2022)

O livre acesso à antibióticos, antifúngicos e antivirais na medicina veterinária é controversamente discutido entre estudiosos da área. A aquisição sem receituário controlado em casas de ração e pet shops impossibilita o controle de utilização desses agentes farmacológicos. Além disso, as autoridades discutem bastante a restrição do uso de alguns medicamentos que atualmente, são apontados como risco na medicina humana, isto é, alto índice de resistência, o que acaba indo contra o princípio de equilíbrio entre saúde humana, animal e ambiental, visto que a limitação do direito do médico veterinário em prescrever certo fármaco, pode comprometer o prognóstico do animal em relação a doença. No geral, os pilares do controle de resistência bacteriana não são esses, mas sim o uso racional, prevenção de doenças e vigilância (Weese et al 2014).

4.7 MEDIDAS POSSÍVEIS PARA PREVENÇÃO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA

Durante a revisão de literatura, ficou claro que a resistência aos antibióticos é uma realidade difundida na medicina veterinária, uma vez que não há controle na prescrição de antimicrobianos, há poucos dados oficiais sobre a maciça prescrição dessa classe de medicamentos pelos colegas da nossa profissão, entretanto, trabalhos realizados em hospitais e regiões específicas apontam grande número de BMR, incluindo e animais saudáveis podendo então servir de reservatório para os mesmos.

A sociedade internacional de doenças do trato urinário em animais de companhia estudou e reuniu informações sobre algumas das doenças, sendo a ITU uma delas, determinando diretrizes que, podem e devem auxiliar a sociedade veterinária na determinação terapêutica de ITUS esporádicas, persistentes - 6 episódios em 12 meses ou 3 episódios em 6 meses (ISCAID, 2019).

4.7.1 Antibioticoterapia empírica deve ser evitada

Uma alternativa importante, é evitar a antibioticoterapia empírica, prescrevendo analgésicos e anti-inflamatórios afim de esperar o resultado da cultura e antibiograma para assim prescrever o antibiótico correto, nesse meio tempo é possível que a ITU seja resolvida, e em muitos casos, a prescrição do antibiótico não precise ser realizada, outra questão importante seria não mudar o antibiótico quando o clínico se depara com a refratariedade do quadro e sim imediatamente solicitar à cultura e antibiograma, que na verdade já deveria ter sido coletada, dessa forma o veterinário aguarda menos tempo para mudar o antibiótico e investe no controle de sintomas até lá (ISCAID 2019; Rabelo, 2022).

A antibioticoterapia empírica deve ser realizada somente quando há desconforto intenso do paciente ou imunossupressão importante com sinais clínicos evidentes. Caso necessária é recomendado uso de beta lactâmicos, no caso a

amoxicilina com ou sem clavulanato, ao invés das quinolonas, cefalosporinas de terceira geração - devido à sua ampla utilização na medicina humana, sendo as quinolonas um dos princípios mais resistentes encontrados na pesquisa literária do presente estudo (ISCAID 2019; Rabelo, 2022).

4.7.2 Escolha do antibiótico empírico, caso seja necessário

Dentre os diversas bactérias acometidas do trato urinário inferior, ganhar o páreo a *E. coli*, sendo a mesma produtora de beta-lactamase, entretanto a literatura fala do uso da amoxicilina sem clavulanato, visto que em muitos casos uso da mesma não se faz necessário devido à alta concentração do fármaco na urina, deixando o ácido clavulânico como uma alternativa à resistência da amoxicilina, não há estudos específicos sobre a necessidade do adjuvante em questão, além disso, a posologia alternativa também é uma opção antes de modificar-se o princípio ativo do antibiótico, uma vez que os beta lactâmicos são tempo dependentes, sendo TID mais eficaz que BID (ISCAID 2019; Rabelo, 2022)

4.7.3 Comorbidades e Doenças concomitantes

Investigação de possíveis causas-base da infecção urinária é essencial visto que, raramente trata-se de um problema isolado, sendo comumente relacionado com endocrinopatias, obesidade e dermatopatias uma vez que a inflamação da região periovular em fêmeas serve de chamariz para a lambadura vulvar, mantendo a região quente e úmida, além de muitos pacientes dermatológicos utilizam medicações com potencial imunossupressor como prednisolona, ciclosporina. Alguns trabalhos recomendam a urinálise com cultura e antibiograma antes de iniciar o tratamento com tais agentes, a fim de determinar padrão do paciente (Peterson et al 2012; Meere & Vandenabeele, 2019).

Muitos pacientes com inflamações infecções graves podem apresentar condições fisiológicas que comprometam a farmacodinâmica e a farmacocinética da droga. Pacientes com hipoalbuminemia e inflamações intensas possuem uma distribuição de fluidos corporais completamente alteradas, comprometendo a chegada do antibiótico no órgão alvo por uma questão de perfusão tecidual. Doenças hepáticas, renais possuem papel importante na metabolização farmacológica, pois, secretam enzimas e excretam os metabólitos da droga (Caneshi et al 2023).

4.7.4 Reforçar mecanismos fisiológicos de defesa do trato urinário ou investigar se todos eles estão mantidos.

Os mecanismos de defesa do trato urinário devem ser checados, como a capacidade de concentrar urina, que diminui bastante em portadores de doença renal crônica (DRC), trabalhos que analisam urinas de cães e gatos portadores da mesma, encontram uma maior quantidade de bacteriúria subclínica em gatos, em relação aos

cães, de modo que os mesmos possuem uma maior facilidade para se tornarem sintomáticos, a literatura justifica que os microrganismos presentes na bexiga felina possa ser menos patogênicos, ou que os mesmos demonstram menos sintomas as famílias, sendo uma possibilidade o tratamento da bacteriúria assintomática a fim de evitar possíveis pielonefrites futuras, mas, ainda há muito o que ser estudado (Foster et al 2018).

4.7.5 Cultura com antibiograma e tempo de tratamento

A cultura e antibiograma deve ser realizada sempre que houverem recursos regionais (acessibilidade ao exame) e financeiros dos proprietários, sendo a antibioticoterapia prescrita não só de acordo com a interpretação do mesmo, mas também de acordo com a concentração do fármaco no sítio de infecção, sua farmacologia e as particularidades do paciente. Além destes fatores, diretrizes europeias desaprovam o uso de fármacos de amplo espectro e/ou associações (Rabelo, 2022; Gomes, 2021).

O exame sempre deve ser coletado via cistocentese, e a amostra deve ser analisada no prazo máximo de duas horas, sendo armazenada em ambiente refrigerado e o volume da amostra deve ser o maior possível (10 mls).

Alguns trabalhos mencionam a avaliação citológica da urina, a fim de verificar se são agentes gram positivos ou negativos, cocos ou bastões, pois isso junto às outras informações podem auxiliar na escolha da antibioticoterapia empírica, se muito necessária (Frey et al 2022). A duração da antibioticoterapia deve durar menos o possível, por isso a realização da cultura é ideal, a fim de subir a possibilidade de assertividade na terapêutica.

4.7.5 Prevenção

A prevenção também é um importante pilar do combate à resistência bacteriana, recolher as fezes do paciente portador de MBR descartando-o em local adequado, desinfetar com produto específico (amônia quaternária) os locais em que o mesmo urinou e evitar exposição dos dejetos do mesmo em áreas públicas como parques, lagoas, mares, etc. A higienização pessoal, incluindo a das mãos com maior frequência e principalmente, entre a manipulação dos pacientes possui extrema importância nesta missão (Rabelo, 2022; King et al 2018; IHMT, 2016).

O tratamento das comorbidades desencadeadoras de cistites, bem como evitar ou fazer da forma mais asséptica o possível alguns procedimentos invasivos como sondagem uretral para alívio ou de demora, sendo que na medicina humana, os

trabalhos mostram que as resistências estão mais relacionadas às de demora (Frey et al 2022).

4.7.6 Evitar antibioticoterapia profilática

A antibioticoterapia profilática é indicada apenas em casos que há grande possibilidade de infecção, por exemplo: cirurgia de infecções uterinas, ou em casos em que as implicações de uma possível infecção sejam extremamente comprometedoras à saúde do paciente influenciando diretamente no prognóstico de forma muito negativa (Frey et al 2022).

4.7.7 Pesquisa e Ensino

Investir em aprimoramento e capacitação de profissionais da área da saúde à respeito do tema, organizando estratégias de comunicação para disseminar a problemática em questão e despertar a curiosidade dos mesmos para com o assunto, abrir o leque de pesquisa quanto à eficácia e qualidade dos fármacos, fiscalizar seus destinos finais em relação ao descarte correto dos frascos e ampolas de armazenadores de antibióticos (PAN-BR, 2022).

4.7.8 Comunicação com o tutor

A clareza das informações ditas para o proprietário e a certificação de sua compreensão são cruciais para a obtenção do êxito no tratamento, evitando prolongar a terapia medicamentosa devido à administração errada quanto a frequência ou a quantidade do fármaco, por exemplo. Inclusive, quanto estamos lidando com um quadro refratário, devemos confirmar que o tutor administra o medicamento correto, da forma correta e que o animal não teve reações como vômitos, diarreia que podem diminuir a absorção do princípio ativo (Frey et al. 2022).

4.7.9 Implementação de vigilância de resistência antimicrobiana e do uso de antimicrobianos no setor não humano

O estabelecimento de um órgão para monitorar o uso de antimicrobianos e os padrões de resistência são de alta relevância, não somente para detecção de tendências a resistência de cada região, como também, para um levantamento de dados adequado, podendo auxiliar na elaboração e aperfeiçoamento dos programas de combate a resistência e adequá-los às regiões específicas de um determinado perímetro. A vigilância também pode avaliar a eficiência da implementação das medidas de combate, incluindo a coleta de amostras de saúde humana, animal e ambiental (McEwen and Collignon, 2018).

4.7.10 Otimização de agentes farmacológicos utilizados para saúde não humana

A OIE possui uma lista de antibióticos amplamente utilizados na saúde animal, que é bastante parecida com a lista criada pela OMS que classifica os antibióticos com base na sua importância para a saúde humana, é inteligente utilizar ambas as listas para promover a escolha de um fármaco que seja eficaz para a enfermidade infecciosa do meu paciente, mas que se possível, não estava dentro da lista dos antibióticos mais importantes para a saúde humana. Alguns países europeus restringe o uso de agentes antimicrobianos para saúde animal, não sendo autorizados algumas classes mais fortes como carbapenêmicos, apenas em exceções, forçando muitas vezes o profissional a pensar com maior critério na sua escolha quanto à princípio ativo, sítio de ação e tempo de tratamento (UE, 2015; McEwen and Collignon, 2018).

5. DISCUSSÃO

Com relação as principais bactérias isoladas em cães portadores de cistite bacteriana, houve similaridade na literatura analisada, havendo uma média de proporção onde as *E. colis* são mais prevalentes, seguida de *Enterococcus* sp., *Proteus* sp., *Klebsiella* sp. e *Staphylococcus* sp, sendo as provenientes da microbiota fecal as mais comuns (Wood et al 2019, Marques et al 2016; Burton et al 2017; Julie K. Byron, 2019).

Entretanto, alguns artigos apresentaram divergências em relação à incidência e virulência de duas espécies de *Enterococcus* sp. Enquanto Wood et al., 2019 aponta *E. faecalis* como uma das mais virulentas espécies; pesquisadores isolaram bactérias enterocócicas na urina de cães e gatos comentam que a espécie *E. faecium* teve 4,5x mais chances se desenvolverem como multirresistentes. Ambos os estudos obtiveram dados semelhantes com relação à proporção, sendo a primeira, mais comum (KuKanich e Lubbers 2015).

Quanto às orientações de combate às bactérias multirresistentes, é notória a preocupação das organizações mundiais envolvidas no tema, todavia, ainda não foi encontrado um método eficaz para que a situação seja controlada. Dentre as diretrizes para controle deste problema de saúde única, há semelhança entre recomendações sugeridas pelos diversos guias e guidelines, que incluem a abordagem One Health como principal mecanismo de saída, sendo de acordo com as três esferas em questão. (O'Neill, 2016; McEwen and Collignon, 2017; PAN-BR, 2022).

O trabalho de Weese et al. 2015 resume de forma prática 3 (três) ações de extrema acessibilidade para profissionais da área da saúde: reduzir a utilização de antimicrobianos no geral (isto é, evitar o uso desnecessário do mesmo - antibioticoterapia profilática, antibioticoterapia em quadros virais os quais o indivíduo se encontra sem sinais de complicações, gastroenterites não hemorrágicas, bacteriúria assintomática, etc); investir em prevenção (vacinas, medidas de higiene, check ups para diagnóstico precoce de enfermidades, evitando complicações e hospitalizações) e por fim, quando houver infecção, determinar o antimicrobiano com embasamento científico e cultura e antibiograma.

Estudos correlacionam de forma consolidada a predisposição das fêmeas e dos portadores de comorbidades ao desenvolvimento da cistite bacteriana; sendo mais propensos aqueles portadores de doenças imunossupressoras ou autoimunes, doenças renais, HAC e diabetes mellitus. Tais enfermidades não só comprometem o

estado imunológico do paciente como também desorganizam os mecanismos naturais de combate à injúrias do trato urinário (Wong et al 2015; Wood et al 2019; ISCAID, 2018; Julie K. Byron, 2018).

O fato de que animais domésticos são potenciais reservatórios de BMR é frequentemente mencionado para embalar pesquisas relacionadas ao tema na medicina veterinária, porém, pouco se declara sobre o fato de que nós, humanos, também podemos desempenhar este papel aos nossos pets. Fernandes et al 2018 relata um caso de zooantroponose, cujo tutor permaneceu hospitalizado sob infusões de antimicrobianos, meses após sua recuperação e alta, seu cão apresentou quadro infeccioso com espécie e padrão de resistência bem semelhantes, sendo os outros cães e ambiente também contaminados com o patógeno.

Há relatos de zoonose reversa em outras bactérias multirresistentes, como *E. coli* e *Staphylococcus* sp. mostrando a necessidade em cuidados de profissionais da área da saúde e seus animais de casa, uma vez que todos nós frequentemente lidamos com animais e pessoas apresentando enfermidades infecciosas de todos os tipos, incluindo as cistites (Abbas e Khan, 2021).

6. CONCLUSÃO

A cistite bacteriana é uma enfermidade amplamente disseminada em diversas espécies, mas principalmente, as caninas. Isso acontece tanto por questões anatômicas quanto a sexo, raça, score corporal, mas também pela quantidade de comorbidades capazes de promover seu desenvolvimento. Por se tratar de uma doença dolorosa, incomoda, muitos médicos veterinários optam pela antibioticoterapia empírica antes da investigação de outras causas e até mesmo do resultado de uma urocultura.

Este tipo de conduta fortalece um dos principais meios de resistência bacteriana, a seleção genética. Sendo o uso irracional de antimicrobianos na medicina veterinária, apontado como grande contribuinte para a causa. Legislações europeias já cogitam restringir o acesso da comunidade veterinária a esse tipo de medicação, mas esse tipo de ação é controversa pesando no conceito One Health.

Portanto, o conceito One Health veio para unir e promover a transversalidade entre esferas animal, humana e ambiental na luta contra esse fenômeno que ameaça a nossa saúde e a nossa vida. Para que isso seja possível, são necessários investimentos em vigilância e monitoração, bem como na divulgação de diretrizes a fim de conscientizar os profissionais da saúde, mostrando que com pequenas ações, podemos obter grandes resultados no controle das zoonoses e zoonotroponoses ocasionadas pelas BMR.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Veterinary Medical Association. 2018. Antimicrobial stewardship definition and core principles. [Acessado em 13/12/2023 às 00h56.

Antimicrobial stewardship guidelines. Australian Veterinary Prescribing Guidelines. Disponível em: [Australian Veterinary Prescribing Guidelines -](#) acessado em 17/12/2023.

BARSANTI, J. A. Genitourinary infections. In: GREENE, C. E. Infectious diseases of the dog and cat. 3. ed. St Louis, Missouri: Saunders/Elsevier, p. 935-961, 2006.

BRYINE N.; ATKINSON J. POKLUDOVÁ L. BORRIELO S. P. Antibiotics used most commonly to treat animals in Europe. Veterinary Record. 2014.

CANESCHI, A.; BARDHI, A.; BARBOSA, A.; ZAGHINI, A. The Use of Antibiotics and Antimicrobial Resistance in Veterinary Medicine, a Complex Phenomenon: A Narrative Review. Antibiotics, v. 12, p. 487. 2023.

COLLIGNON P., BEGS J.J Socioeconomic enablers for contagion: Factors impelling the antimicrobial resistance epidemic. Antibiotics. v. 8, p. 86. 2019.

COSTA P. M. D., LOUREIRO L., MATOS A. J. F. Transfer of multidrug-resistant bacteria between intermingled ecological niches: The interface between humans, animals and the environment. Int J Environ Res Public Health, V 10 (1), 278-294. 2013. [Internet, acessado em 12/12/2023 às 23h27

DE BRIYNE, N.; ATKINSON, J.; POKLUDOVA, L.; BORRIELLO, S. P.; PRICE, S. Factors influencing antibiotic prescribing habits and use of sensitivity testing amongst veterinarians in Europe. Veterinary Record 173, 475. 2013.

EUROPEAN UNION (EU). Guidelines for the prudent use of antimicrobials in veterinary medicine (2015/C 299/04). Official Journal of the European Union. v 220, p.7-26. 2015.

FERNANDES, R. M.; SELLERA, P. F.; MOURA, Q.; CARVALHO, N. P. N.; ROSATO, N. P.; CERDEIRA, L.; LINCOPAN, N. Zoonanthroponotic transmission of Drug- Resistant *Pseudomonas aeruginosa*, Brazil. Emerg Infectious Diseases, v. 24, p. 1160-162. 2018.

FLORES-MEIRELES. A. L. WALKER J. N.; CAPARON, M. Infecções do trato urinário: epidemiologia, mecanismos de infecção e opções de tratamento. Nature Reviews Microbiology. V.13, p. 269–284. 2015.

FOSTER, D. J., KRISHNAN H., COLEN S. Characterization of subclinical bacteriuria, bacterial cystitis, and pyelonephritis in dogs with chronic kidney disease, v. 252, p. 1257-1262. 2018.

FUGA, B.; SELERRA, P. F.; CERDEIRA, L.; ESPOSITO F.; CARDOSO, B.; FONTANA, H.; MOURA, Q.; CARDENAS-ARIAS, A.; SANO, E.; RIBAS, M. R.; CARVALHO, C. A.; TOGNIM, B. C. M.; MORAIS, C. M. M.; QUARESMA, G. P. J. A.; SANTANA, P. A.; REIS, N. J.; PILONETTO, M.; VESPERO, C. E.; BONELLI, R. R.; CERQUEIRA, F. M. A.; SINCERO, T. LINCOPAN N.; WHO Critical priority *Escherichia coli* One Health Challenge for a Pos-pandemic Scenario: Genomic Surveillance and Analyss of Curret trends in Brazil. Microbiology spectrum, v.10, p. 1-18. 20220.

Glenn T Werneburg. Catheter-Associated Urinary Tract Infections: Current Challenges and Future Prospects. Research and Report Urology. 14: 109–133. 2022

Instituto de Higiene e Medicina Tropical da Universidade de Lisboa. 2016. HAITool: Boas Práticas para a Implementação de “Antibiotic Stewardship”. 2016. Acessado em 13/12/2023 às 01h05.

ISHII, J. B.; FREITAS, J.C.; ARIAS, M. V. B. Resistência de bactérias isoladas de cães e gatos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (2008-2009). Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 31, n.6, p.533-537, 2011.

J. SCOTT WEESE. Investigation of antimicrobial use and the impact of antimicrobial use guidelines in a small animal veterinary teaching hospital: 1995-2004. Journal of the American Veterinarian Association. V. 16, 2006.

JAKOBSEN, L.; GARNEAU P.; BRUANT G.; HAREL J.; OLSEN S. S.; PORSBO L. J. HAMMERUM A. M. FRIMODT-MOLLER N. Is *Escherichia coli* urinary tract zoonosis? Proof of direct link with production animals and meat. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. v. 31, p. 1121 -1129. 2012.

JOANA CATARINA FERNANDES GOMES. A medicina veterinária e a resistência aos antimicrobianos em contexto de “One Health”: A proposta de uma ferramenta de apoio à prescrição de antimicrobianos de uso veterinário. Universidade de Lisboa - Faculdade de medicina veterinária. 2021.

JULIE K. BYRON. Urinary tract Infection. Veterinary Small Animals. V 49, p. 211-221. 2018.

KRAKOWSKI L.; WACHOKA A.; BRODZQUI P.; WRONA Z.; PIECH T. WAWRON W.; CHALABIS – MAZUREK A. Sperm quality and selected biochemical parameters of seminal fluid in dogs with benign prostatic hyperplasia. Animal Reproduction Science. V.160, P. 120–125.2019.

KUKANICH, S. KATE and LUBBERS, V. BRIAN. Review of Enterococci Isolates from Canine and Feline Urine Specimens from 2006 to 2011. Journal American Animal Hospital Association, v 51, p. 148-154, 2015.

LULICH, J. P.; OSBORNE, C. A.; BARTGES, J. W.; LEKCHAROENSUK, C. Distúrbios do trato urinário inferior dos caninos. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. Tratado de Medicina Interna Veterinária. 5ª ed, vol. 2, São Paulo: Manole, p. 1841-1867, 2008.

MAR TÁVIO, M.; VILA J.; RUIZ J., RUIZ J.; MARTÍN-SÁNCHEZ A. M.; ANTAM. T. J., Mechanisms involved in the development of resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* isolates,

MARCOS LUCON. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. Avaliação do Metabolismo dos Glicosaminoglicanos em pacientes portadores de Cistite Intersticial. V. 44 p. 735–742. 1999. Tese de Doutorado. Disponível In: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5153/tde-06022013-164806/publico/MarcosLucon.pdf>

MARQUES A., BEAS AFRANCO A., ABOIM C., GAMA L. T., POMBA C. Increase in antimicrobial resistance and emergence of major international high-risk clonal lineages in dogs and cats with urinary tract infection: 16 year retrospective study. Journal Antimicrobial Chemother. v. 73 p. 377-384. 2018.

MARQUES, C.; MENEZES, J. BELAS, A.; ABOIM, C.; SILVA, C. P.; TRIGUEIRO, G.; GAMA, T. L.; POMBA, C. *Klebsiella pneumoniae* causing urinary tract infections in companion animals and humans: population structure, antimicrobial resistance and virulence genes. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, v. 74, p. 594-602, 2019.

MECEWEN, A. SCOTT and COLLIGNON J. PETER. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. Microbiology spectrum, 2024.

MEERE, C; VANDENABEELE, S. Therapeutic complications and follow-up in a dog with atopic dermatitis. Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift, v.88, p. 168-174. 2019.

MELAINÉ A. BREASHEARS and ANTHONY W. CONFER. The Urinary System. In: Pathology Basis of veterinary Diseases., capítulo 11, p. 617 – 681. Ed. Elsevier. 2017.

NIVEDITHA, S.; PRAMODHINI, S.; UMADEVI, S.; KUMAR, S.; STEPHEN, S. The isolation and the biofilm formation of uropathogens in the patients with catheter associated urinary tract infections (UTIs). Journal of clinical and diagnostic research, v. 6, n. 9, p.1478, 2012.

O'NEILL, J. Tackling Drug-resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. Review on Antimicrobial Resistance. 2016.

Plano Nacional de Prevenção e controle de resistência aos antimicrobianos no âmbito da saúde única (PAN-BR). Ministério da saúde, 2018-2022. Distribuição gratuita.

PROJAN S. J. SHALES, D. M. Descoberta de medicamentos antibacterianos: tudo vai piorar a partir daqui. Clin. Microbiol. Infectar v. 10 p. 18–22. 2004.

ROSANNE APARECIDA CAPANEMA RIBEIRO. Avaliação da formação de biofilme por bactérias isoladas de amostras de urina de cães com cistite. Universidade Federal de Uberlândia (UFU). 2017. Acessado em 13/10/2023; Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/21045>.

SMEE, N.; LOYD, K.; & GRAUER G. UTIs in Small Animal Patients: Part 1: Etiology and Pathogenesis. Journal of the American Animal Hospital Association, v. 49, p.1–7. 2013.

SORENSEN M T.; BJORNVAD C. R.; CORDOBA G.; DOMBORG P.; GUARDABASSI L.; SIERMA V.; BJERRUM L.; JESSEN L. R. Effects of diagnostic work-up on medical decision - making for canine Urinary tract infection: An observational study in Danish Small Animal Practices. Journal Veterinary Internal Medicine, v. 32(2), p. 743-751. 2018.

The FAO-OIE-WHO Collaboration, Sharing responsibilities and coordinating global activities to address health risks at the animal-human-ecosystems interfaces. 2010.

WEESE, J.S.; GUARDABASSI, L.; MORLEY, P. S.; PAPICH, M.; RICCIUTO, D. R. SYKES, J. E. Consensus Statement on Therapeutic Antimicrobial Use in Animals and Antimicrobial resistance ACVIM. Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 29, p 487-498. 2015.

WOOD, W. M.; LEPOLD, A.; TESFAMICHAEL, D.; LASAREV, R. M.; Risk Factors for Enterococcal Bacteriuria in dogs: A retrospective study. Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 34, p. 2447-2453, 2020.

YAMANAKA A. R.; HAYAKAWA A. T.; ROCHA I. M.; DUTRA V. SOUZA V. R. F. CRUZ J. N.; CAMARGO L. M.; NAKAZATO L. The occurrence of multidrug resistant bacteria in the urine of healthy dogs and dogs with cystitis. Animals. V. 9. P. 1887. 2019.

YAMANAKA A. R.; HAYAKAWA A. T.; ROCHA I. S.; DUTRA V.; SOUZA V. R. F.; CRUZ. J.N.; CAMARGO L. M. NAKAZATO L. The occurrence of multidrug resistant bacteria in the urine of healthy dogs and dogs with cystitis. Animals. v. 9, p. 12. 2019.