

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, LABORATORIAL E MICROBIOLÓGICA DA
INFECÇÃO NO TRATO URINÁRIO EM CÃES COM
HIPERADRENOCORTICISMO ESPONTÂNEO**

PORTO ALEGRE

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, LABORATORIAL E MICROBIOLÓGICA DA
INFECÇÃO NO TRATO URINÁRIO EM CÃES COM
HIPERADRENOCORTICISMO ESPONTÂNEO**

Autor: Letícia Machado

**Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Veterinárias
como requisito parcial para obtenção do
grau de Mestre em Ciências Veterinárias.**

Orientador: Félix Hilario Diaz González

Co-orientador: Alan Gomes Pöppl

PORTO ALEGRE

2019

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- Brasil (CAPES)-001

CIP - Catalogação na Publicação

Machado, Leticia
Caracterização clínica, laboratorial e
microbiológica da infecção do trato urinário em cães
com hiperadrenocorticismo espontâneo / Leticia
Machado. -- 2019.
61 f.
Orientador: Félix Hilario Diaz González.

Coorientador: Alan Gomes Pöppl.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Porto
Alegre, BR-RS, 2019.

1. Endocrinologia veterinária. 2. Hiperadrenocorticismo
canino. 3. Infecção do trato urinário. 4.
Microbiologia veterinária. 5. Espectrometria de massa.
I. Diaz González, Félix Hilario, orient. II. Gomes
Pöppl, Alan, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Caracterização clínica, laboratorial e microbiológica da infecção no trato urinário em cães com hiperadrenocorticismo espontâneo

Letícia Machado

Aprovada em 25 de abril de 2019

APROVADO POR:

Prof. Dr. Félix Hilário Diaz González
Orientador e Presidente da Comissão

Prof. Dra. Mariana Cristina Hoepfner Rondelli (Universidade Federal de Pelotas)
Membro da Comissão

Prof. Dr. Daniel Guimarães Gerardi (Universidade Federal do Rio Grande do Sul)
Membro da Comissão

Prof. Dra. Stella de Faria Valle (Universidade Federal do Rio Grande do Sul) Membro da Comissão

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar o meu agradecimento sempre será a minha família, meus pais e meu irmão, que sempre estiveram ao meu lado incentivando, aconselhando e torcendo por mim a cada novo desafio que me propus a enfrentar. Nós sabemos da nossa história e de quantas batalhas lutamos para conquistar o que temos hoje. Sem vocês eu não chegaria até aqui e agradeço imensamente por ter essa família maravilhosa, parceira para todas as horas. Muito obrigada por cada minuto ao meu lado! Amo vocês mais do que tudo, sempre e pra sempre!

Ao Ricardo, agradeço por ser meu grande incentivador ao longo dessa jornada. Tua parceria e apoio nas horas mais difíceis fizeram a diferença. Obrigada por me instigar a sempre buscar novos desafios, por me socorrer nas horas difíceis e por estar ao meu lado nas comemorações. Obrigada por tudo!

Ao meu orientador, Félix González, agradeço pela oportunidade e pela liberdade quanto a escolha do tema para a realização deste trabalho.

Ao meu co-orientador, Alan Pöpl, agradeço por esses quatro anos e cinco meses de aprendizado. Hoje vendo o quanto cresci profissionalmente desde outubro de 2014, quando entrei pela primeira vez no já saudoso ambulatório 8 do HCV, me sinto grata por cada atendimento teu que pude acompanhar, e por toda ajuda que recebi de ti nos casos que eu conduzi “sozinha”, já no mestrado. Espero que nossos caminhos continuem cruzados nessa jornada endocrinológica. Obrigada por tudo!

Ao meu querido amigo Guilherme Carvalho agradeço pela amizade e pelos ensinamentos. Contigo aprendi não só sobre endocrinologia, mas também sobre garra, superação, empenho, dedicação e humildade. Te admiro demais e tu sabe disso! Obrigada por ser exatamente quem tu és como pessoa e profissional!

A Luana Meirelles agradeço pelos ensinamentos durante o tempo em que fui estagiária no HCV e pelo exemplo de médica veterinária dedicada e sempre disposta. Contigo eu aprendi que se é para fazer algo, que seja sempre bem feito. Obrigada pelo incentivo de sempre!

Ao Savio Martins agradeço pela parceria, ajuda e pelos ensinamentos nas terças a tarde, e por ter deixado uma parte do Nordeste aqui conosco.

A querida Naila agradeço pela companhia sempre agradável durante a rotina do LACVet. Agradeço também por toda ajuda e todo o conhecimento transmitido. Te desejo realização e sucesso em tudo que te propuzeres a fazer, tu mereces!

A toda equipe LACVET, que foi mudando ao longo dos anos em que estive lá, muito obrigada por tudo! Aprendi muito e me diverti muito com vocês! Em especial, agradeço a Marina Toso, Nathália Lima, Thaiane Albuquerque, Daiani Waismann, Bruno Albuquerque pelos incontáveis laudos liberados para o meu projeto. A companhia de vocês fez a diferença nos meus dias. Não poderia deixar de agradecer a professora Stella Valle, pelos 6 anos de aprendizado entre estágio extra-curricular na graduação e mestrado. Obrigada por ser exemplo de pesquisadora e por sempre me desafiar.

A minha amiga Thaís Santin, agradeço por viver comigo esses 2 anos intensos, uma na residência, a outra no mestrado. Obrigada pelos intervalos de almoço, e principalmente, por todas as vezes em que nos ajudamos pelos corredores, ambulatórios e internação do HCV. Nós sabemos a diferença que fizemos na vida uma da outra durante esses 2 anos e isso só fortaleceu a nossa amizade, que já existe há oito anos e que não tem prazo de validade. Obrigada por tudo! Que os nossos caminhos sigam sempre juntos!

A Amanda Lopez agradeço pelas inúmeras ajudas nos casos cirúrgicos atendidos ao longo desses dois anos. Além disso, agradeço pela amizade e parceria, que não ficam só no HCV, mas pelo resto da vida! Sei que posso sempre contar contigo e a recíproca é verdadeira!

A Paula Gonzalez e Tatiane Mottim agradeço pela parceria, pela ajuda, pelas conversas na internação e por serem inspiração em termos de profissionalismo!

Agradeço a UFRGS pelos quase 9 anos de ensino público de qualidade.

Agradeço a CAPES pela oportunidade de realizar este trabalho com dedicação exclusiva através da bolsa a mim disponibilizada.

Por fim, mas não menos importante, agradeço aos membros da banca, professora Mariana Rondelli, professor Daniel Gerardi e professora Stella Valle, pelo aceite do convite para participar deste momento tão importante. Tenho certeza que contribuirão muito com este trabalho.

RESUMO

O hiperadrenocorticismo é a endocrinopatia mais frequente em cães de meia idade a idosos, e a exposição crônica destes pacientes aos efeitos da hipersecreção de cortisol pelas glândulas adrenais pode trazer uma série de complicações clínicas e comorbidades associadas aos desequilíbrios metabólicos e imunossupressão. Dentre estas complicações, pode-se citar a infecção do trato urinário (ITU) que, segundo a literatura, acomete em torno de 50% dos cães com HAC. Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi verificar o perfil clínico, laboratorial e microbiológico da ITU em cães acometidos e não acometidos pelo HAC, bem como estabelecer a prevalência atual de ITU em cães com HAC. Coletou-se 101 amostras de urina de 74 cães com HAC ou suspeita de ITU, que foram submetidos a avaliações clínicas, laboratoriais, hormonais e ultrassonográficas, e posteriormente divididos em quatro grupos: HAC recém diagnosticado (HAC RD – n=27), HAC com fraco controle clínico e laboratorial com tratamento (HAC CF – n=21), HAC com bom controle com tratamento (HAC BC – n=34) e grupo Controle (n=19 – cães sem HAC e com alterações clínicas, laboratoriais e de exame de imagem sugestivas de ITU). Todos pacientes foram submetidos a coleta de urina por cistocentese guiada por ultrassom para cultura e identificação bacteriana, quando positiva, pelo método MALDI-TOF. Houveram 21 culturas positivas somando-se todos os grupos. A prevalência de ITU em cães com HAC foi de 14,6% (12/82), sendo que somente 4,82% (4/82) destes pacientes aprestou sinal clínico. A prevalência de ITU no grupo HAC RD foi de 14,8% (4/27), no grupo HAC CF foi de 9,52% (2/21), no grupo HAC BC foi de 17,6% (6/34) e no grupo Controle foi de 47,4% (9/19). Houve relação significativa ($p=0,005$) entre contagem de linfócitos abaixo de 1500 células/ μL e resultado de cultura positiva (ITU), bem como houve relação significativa ($p=0,001$) entre baixa densidade urinária e resultado de cultura positiva (ITU). Também houve diferença significativa ($p=0,034$) entre o grau de controle do HAC e a manifestação de leucocitúria no sedimento urinário. O microrganismo mais frequentemente encontrado nas ITU foi a *Escherichia coli*. Não houve diferença significativa ($p=0,139$) entre a presença e/ou o grau de controle do HAC e o grupo bacteriano causador de ITU, da mesma forma que não houve diferença significativa no perfil de sensibilidade aos antimicrobianos pelas bactérias presentes nas ITU de cada grupo ($p>0,05$). Conclui-se que atualmente a prevalência de ITU em cães com HAC é menor do a descrita na literatura, provavelmente devido ao diagnóstico cada vez mais precoce. No entanto, a prevalência de ITU subclínica foi considerada elevada mesmo em pacientes com HAC bem controlado. Linfopenia, densidade urinária baixa e HAC mal controlado são fatores predisponentes a ITU por justificarem baixa competência imunológica vesical. A presença de HAC, bem como o seu grau de controle, não está correlacionado com o perfil bacteriológico presente nas ITU, bem como com o padrão de sensibilidade aos antimicrobianos pelas bactérias causadores dessa infecção.

PALAVRAS-CHAVE: canino, síndrome de Cushing, cistite bacteriana, identificação bacteriana por espectrometria de massa

ABSTRACT

Hyperadrenocorticism is the most frequent endocrinopathy in middle aged dogs and the chronic exposure of these patients to the effects of hypersecretion of cortisol by the adrenal glands can bring a series of clinical complications and comorbidities associated with metabolic imbalances and immunosuppression. Among these complications, we can mention the urinary tract infection (UTI), which, according to the literature, affects around 50% of dogs with HAC. In this context, the objective of this study was to verify the clinical, laboratory and microbiological profile of UTI in dogs affected and not affected by HAC, as well as to establish the current prevalence of UTI in dogs with HAC. A hundred and one urine samples were collected from 74 dogs with HAC or suspected UTI, which were submitted to clinical, laboratorial, hormonal and ultrasonographic evaluations, and later divided into four groups: newly diagnosed HAC (HAC ND - n=27), HAC with poor clinical and laboratory control with treatment (HAC PC - n=21), HAC with good control with treatment (HAC GC - n=34) and Control group (n=19 - dogs without HAC and with clinical, laboratory and imaging alterations suggestive of UTI). All patients were submitted to urine collection by ultrasound-guided cystocentesis for culture and bacterial identification, when positive, by the MALDI-TOF method. There were 21 positive cultures adding up all the groups. The prevalence of UTI in dogs with HAC was 14.6% (12/82), and only 4.82% (4/82) of these patients had clinical signs. The prevalence of UTI in the HAC ND group was 14.8% (4/27), in the HAC PC group it was 9.52% (2/21), in the HAC GC group it was 17.6% (6/34) and in the Control group was 47.4% (9/19). There was a significant relationship ($p=0.005$) between lymphocyte counts below 1500 cells/ μL and positive culture result (UTI), as well as a significant relation ($p=0.001$) between low urinary density and positive culture result (UTI). There was also a significant difference ($p=0.034$) between the degree of control of HAC and the manifestation of leukocyturia in the urinary sediment. The microorganism most commonly found in UTIs was *Escherichia coli*. There was no significant difference ($p=0,139$) between the degree of the HAC control and the UTI-causing bacterial group, in the same way that there was no significant difference in the antimicrobial susceptibility profile of the bacteria present in the UTI of each group ($p>0.05$). It is concluded that currently the prevalence of UTI in dogs with HAC is lower than that described in the literature, probably due to the increasingly early diagnosis. However, the prevalence of subclinical UTI was considered high even in patients with well-controlled HAC. Lymphopenia, low urinary density and poorly controlled HAC are factors predisposing to UTIs because they justify low bladder immunity. The presence of HAC, as well as its degree of control, is not correlated with the bacteriological profile present in the UTI, as well as with the antimicrobial susceptibility pattern of the bacteria that cause this infection.

Key-words: canine, Cushing's Syndrome, bacterial cystitis, bacterial identification by mass spectrometry

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Opções de antimicrobianos que podem ser usados no tratamento de ITU em cães, e suas respectivas doses, vias e frequências de administração.....	34
Artigo		
Tabela 1 (Quadro 1)	Valores de médias e desvio padrão por idade, prevalência de sexo, status gonadal e tempo de diagnóstico de cada grupo.....	47
Tabela 2 (Quadro 2)	Médias e desvio padrão de resultados de exames hematológicos, bioquímicos e de mensuração de cortisol pós-ACTH de cada grupo.....	47
Tabela 3 (Quadro 3)	Prevalência (N e %) de ITU, manifestação clínica de ITU e alterações de sedimento urinário referentes a cada grupo.....	48
Tabela 4 (Quadro 4)	Prevalência (N e %) de grupos bacterianos (Gram positivos ou Gram negativos) nas culturas positivas em cada grupo e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos.....	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Ralação entre contagem de linfócitos (células/ μ L) e crescimento bacteriano em cada grupo.....	49
Figura 2	Prevalência de alterações em sedimento urinário em cada grupo. O eixo vertical apresenta a quantificação por campo de visualização em microscópio (em cruces para proteína, bactéria e sangue oculto, e em número de células por campo para leucócitos). O eixo horizontal mostra a prevalência (%) de cada alteração por grupo.....	49
Figura 3	Ralação entre densidade urinária e crescimento bacteriano em cada grupo.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH - Hormônio adrenocorticotrófico

ADH - Hormônio antidiurético

ALT - Alanina aminotransferase

BID - *Bis in die*

GAG - Glicosaminoglicanos

HAC - Hiperadrenocorticismo

HAD - Hiperadrenocorticismo adrenal dependente

HPD - Hiperadrenocorticismo pituitária dependente

IgA - Imunoglobulina A

IM - Intramuscular

ITU - Infecção do trato urinário

IV - Intravenosa

MALDI-TOF - *Matrix Associated Laser Desorption-Ionization – Time of Flight*

PD - Polidipsia

PU - Poliúria

QID - *Quarter in die*

RM - Ressonância magnética

SARDS - Síndrome da degeneração retiniana adquirida súbita

SC - Subcutânea

SID - *Semel in die*

TA - Tumor adrenal

TC - Tomografia computadorizada

TEpACTH - Teste de estimulação por ACTH

TID - *Tris in die*

TSH - Hormônio estimulante da tireoide

TSpBDD - Teste de supressão por baixa dose de dexametasona

T4 - Tiroxina

T3 - Triiodotiroxina T3

SOAT1 - Esterol-O-acil-transferase 1

VO - Via oral

“Por toda a vida nós somos estimulados, treinados, influenciados, aconselhados e criados (consciente ou inconscientemente) por aqueles com quem interagimos. Ter pessoas como ‘mentores’ para beneficiar nossas vidas e carreiras coloca-nos entre nossas maiores vocações.”

Edward C. Feldman (2004)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	14
2.1	Hiperadrenocorticismo canino.....	14
2.1.1	Patogenia e Sinais clínicos.....	15
2.1.2	Diagnóstico.....	16
2.1.3	Tratamento.....	18
2.1.4	Complicações associadas ao HAC.....	23
2.2	Infecção do Trato Urinário em Cães.....	25
2.2.1	Mecanismo de Defesa do Hospedeiro.....	26
2.2.2	Patogenia e Sinais clínicos	29
2.2.3	Diagnóstico.....	31
2.2.4	Tratamento.....	32
3	OBJETIVOS.....	35
3.1	Objetivos Gerais.....	35
3.2	Objetivos Específicos.....	35
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	36
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	51
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
	ANEXO 1	61

1 INTRODUÇÃO

O hiperadrenocorticismo (HAC), caracterizado pela secreção excessiva de glicocorticoides pelas adrenais, é a endocrinopatia mais frequente em cães de meia idade a idosos e, portanto, tem sido foco de estudo de diversos grupos de pesquisa. Sabe-se que pacientes com HAC estão sob maior risco de desenvolver complicações clínicas secundárias aos efeitos gliconeogênicos, catabólicos, anti-inflamatórios e imunossupressores associados a exposição crônicas aos glicocorticoides. Dentre essas complicações, pode-se citar a hipertensão arterial sistêmica, eventos trombóticos e tromboembólicos, pancreatite, colecistite, *Diabetes mellitus* e doenças associadas ao quadro de imunossupressão, como dermatopatias e infecção do trato urinário (ITU) inferior ou superior. Devido ao uso inadvertido de antimicrobianos ao longo dos anos, têm-se observado cada vez mais resistência a diversas classes deste tipo de medicamento pelos agentes etiológicos presentes nessas infecções.

Além do desenvolvimento de pesquisas relativas à patogênese, aos métodos diagnósticos e ao tratamento do HAC, é importante ressaltar a necessidade de discussão e estudos acerca das complicações relacionadas esse transtorno, bem como de doenças concomitantes. Muitos dados referentes a prevalência de ITU, bem como seu perfil clínico, laboratorial e microbiológico, datam da década de 80 e 90, quando o HAC era diagnosticado mais tardiamente. Atualmente, frente ao maior interesse por parte dos tutores por atendimento em serviços de especialidades e aos avanços nos métodos diagnósticos, os pacientes são diagnosticados mais cedo. Nesse contexto, o objetivo do presente estudo foi avaliar o perfil de ITU nos pacientes com HAC no momento do diagnóstico, assim como naqueles que já estavam em tratamento com trilostano ou mitotano, visando atualizar informações quanto a prevalência de ITU, bem como sua apresentação clínica, laboratorial e microbiológica. Ainda, objetivou-se avaliar o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos dos agentes etiológicos isolados neste estudo.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Hiperadrenocorticismo canino

O hiperadrenocorticismo (HAC), caracterizado pela secreção excessiva de glicocorticoides pelas adrenais (BEHREND, 2015) é uma doença de ocorrência comum em cães, sendo a mais prevalente em pacientes desta espécie atendidos no Serviço de Endocrinologia do HCV-UFRGS, acometendo 37% (523 casos) dos caninos atendidos entre 2004 e 2014 (PÖPPL *et al.*, 2016). Em felinos a doença é rara, acometendo somente 3% dos pacientes atendidos no serviço no mesmo período (PÖPPL *et al.*, 2016). O HAC é classificado de acordo com a etiologia da hipercortisolemia, sendo o termo "Doença de Cushing" aplicado aos casos em que o hipercortisolismo ocorre em virtude da secreção excessiva e inapropriada de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise (hiperadrenocorticismo pituitário dependente – HPD), e é a causa mais comum de HAC espontâneo, responsável por aproximadamente 85% dos casos (BISHOP, 2015).

Nesse caso, o adenoma da *pars distalis* é a alteração histológica mais comum, com uma porcentagem menor de cães com diagnóstico de adenoma da *pars intermedia* e alguns cães com diagnóstico de carcinoma funcional da pituitária (NELSON, 2010). Aproximadamente 50% dos cães com HPD tem tumores menores que 3 mm de diâmetro (microadenoma) e aproximadamente 10 a 20% dos cães tem tumores pituitários com mais de 10 mm de diâmetro (macroadenomas), que tem potencial para comprimir ou invadir estruturas adjacentes e causar sinais neurológicos, à medida que se expandem dorsalmente em direção ao hipotálamo e ao tálamo (NELSON, 2010; BISHOP, 2015). A secreção excessiva de ACTH causa hiperplasia adrenocortical bilateral e secreção excessiva de cortisol. Como o mecanismo de retroalimentação (feedback) de inibição da secreção de ACTH pelo cortisol não está pleno, a secreção excessiva de ACTH persiste, a despeito do aumento na secreção adrenocortical de cortisol (NELSON, 2010).

Além do HPD, o HAC pode ocorrer em decorrência da secreção autônoma de cortisol por um adenoma ou carcinoma adrenocortical (hiperadrenocorticismo adrenal dependente – HAD), responsáveis por 15 a 20% dos casos de hiperadrenocorticismo espontâneo nos cães. O adenoma e o adenocarcinoma adrenocortical ocorrem com a mesma frequência. Não há características clínicas ou bioquímicas consistentes que ajudem a distinguir os cães com adenomas funcionais da adrenal daqueles com carcinomas da adrenal, embora carcinomas tendem a serem maiores que os adenomas nos

exames ultrassonográficos. Os carcinomas adrenocorticais podem invadir estruturas adjacentes (veia frênico-abdominal, veia cava caudal e rins) ou fazer metástase por via hematogênica para o fígado e pulmão (NELSON, 2010).

Ainda, o HAC pode ocorrer de forma iatrogênica, resultante da administração exógena de glicocorticóides pelo veterinário ou tutor; em decorrência da secreção de ACTH por um foco ectópico; de origem alimentar ou decorrente da hiperplasia pituitária causada pela hipersecreção do hormônio liberador de corticotropina (CRH) devido a um distúrbio hipotâmico. Contudo, esta última forma é rara em humanos e ainda não há relatos em cães (BEHREND, 2015).

Estudos apontam que pacientes com HAC se trata de uma doença de pacientes de meia idade a idosos (BEHREND, 2001; BISHOP, 2015), com média de idade de $10,2 \pm 2,86$ anos (PÖPPL *et al.*, 2016). Aparentemente não há predisposição sexual (NELSON, 2010), embora estudos relatem uma prevalência maior em fêmeas (PÖPPL *et al.*, 2016). Embora possa acometer qualquer raça, cães de pequeno porte são mais propensos a desenvolver a doença, especialmente o HPD (PETERSON, 2007), contudo, cerca da metade dos tumores adrenocorticais (TA) são encontrados em cães com peso superior a 20 kg (REUSCH, 1991).

2.1.1 Patogenia e Sinais Clínicos

O cortisol diminui a liberação do hormônio antidiurético (ADH) pela pituitária, inibe a atividade do ADH no rim, e provoca polidipsia psicogênica (BISHOP, 2015), dessa forma, a queixa mais comum por parte dos tutores é de poliúria e polidipsia (PU/PD) (REUSCH, 1991). A polifagia é igualmente comum, no entanto, o fato de o cão estar constante querendo sair de casa para urinar, ou urinar em local inapropriado, faz com que muitas vezes a PU/PD sejam os sinais clínicos que fazem com que os tutores levem o cão para a clínica (BISHOP, 2015).

O abdômen abaulado é comum em cães com HAC e o aumento do volume abdominal ocorre devido a hepatomegalia e ao enfraquecimento da musculatura abdominal pelo efeito catabólico do excesso de cortisol (BISHOP, 2015). Outros sinais clínicos característicos, como fraqueza muscular, intolerância ao exercício, dispneia, letargia, obesidade, anestro persistente, atrofia testicular e exoftalmia são comuns em pacientes com HAC (FELDMAN, 2004; PETERSON, 2007). Ainda, o HAC causa resistência à insulina e pode levar ao desenvolvimento de Diabetes mellitus simultânea,

sendo que os sinais clínicos, exceto a poliúria e polidipsia, e as alterações no exame físico sugestivas de HAC em geral não estão presentes nos cães diabéticos (NELSON, 2010).

2.1.2 Diagnóstico

O diagnóstico de HAC deve levar em consideração, principalmente, o histórico do paciente e os sinais clínicos (SANDERS, 2018), pois na maior parte dos casos pode-se chegar a um diagnóstico presuntivo por meio de anamnese e exame clínico (FELDMAN, 2004; HERRTAGE, 2004). Uma série de anormalidades clínico-patológicas como leucograma de estresse, aumento na atividade sérica das enzimas alanina-aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA), hiperglicemia moderada, ureia e creatinina normais a reduzidas, hiperlipidemia e baixa densidade urinária podem estar presentes e auxiliar na formação do diagnóstico presuntivo (HERRTAGE, 2004; NELSON, 2010). Proteinúria é um achado comum nos cães com HAC sem tratamento, podendo ser causada por glomerulonefrite, glomérulo-esclerose e pela hipertensão sistêmica e glomerular induzidas pelo glicocorticoide (NELSON, 2010). Nenhum desses achados é patognomônico de HAC, mas podem apoiar o clínico na investigação desta endocrinopatia (BEHREND *et al.*, 2013).

O diagnóstico definitivo depende de testes específicos de avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (BEHREND *et al.*, 2013), no entanto, estes testes somente devem ser realizados mediante alto grau de suspeita de HAC para reduzir a chance de resultados falso positivos (GILOR e GAVES, 2011). Os testes de triagem para HAC mais recomendados são o teste de supressão por baixa dose de dexametasona (TSpBDD) ou a relação cortisol:creatinina urinária (SANDERS, 2018). O teste de estimulação pelo ACTH (TEpACTH), também pode ser utilizado, no entanto, o TSpBDD é consideravelmente mais sensível (70% vs. 97%) (FELDMAN, 2004; BEHREND *et al.*, 2013). A técnica considerada “padrão ouro” para determinação do cortisol em cães é o radioimunoensaio. Apesar de suas desvantagens (custo elevado, exposição do operador a radiação ionizante, necessidade de local adequado para descarte e execução do teste, e meia vida curta dos isótopos usados nos kits diagnósticos), seus resultados são mais confiáveis que os obtidos por meio da quimiluminescência (RUSSEL *et al.*, 2007).

No TSpBDD uma concentração de cortisol após oito horas da aplicação intravenosa de 0,01 a 0,015 mg/kg de dexametasona (REUSCH *et al.*, 2005; BEHREND *et al.*, 2013) maior que 10 ng/mL ou 1,0 µg/dL é consistente com o diagnóstico de HAC

(REUSCH *et al.*, 2005; BENNAIM, 2018). Da mesma forma, concentração de cortisol após uma hora da administração de 250 µg/animal, ou 5 µg/kg de ACTH sintético (REUSCH *et al.*, 2005; BEHREND *et al.*, 2013), maior que 217 ng/mL ou 21,7 µg/dL é condizente com diagnóstico de HAC em um paciente não estressado e sem doenças graves concomitantes (BENNAIM, 2018). Os testes mencionados acima (TSpBDD e TEpACTH) consistem na avaliação da resposta do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal à retroalimentação negativa, e na avaliação da reserva secretora adrenocortical de cortisol, respectivamente (REUSCH *et al.*, 2005).

A diferenciação entre a existência de tumor hipofisário ou de tumor adrenal é fundamental como fator prognóstico e como determinante da melhor forma de tratamento (FELDMAN, 2004; HERRTAGE, 2004, BEHEREN *et al.*, 2013). No entanto, testes de diferenciação só devem ser realizados a partir do momento em que o diagnóstico de HAC já tenha sido confirmado por um teste de triagem, como aqueles supracitados. Além disso, não existem características em exames de rotina que permitam a distinção entre adenomas funcionais e carcinomas adrenais (BEHREND, 2015). Essa diferenciação pode ser realizada por imagens de tomografia computadorizada, ressonância magnética e ultrassonografia abdominal (FELDMAN, 2004). Na ultrassonografia abdominal, em casos de HPD ambas as glândulas adrenais costumam aparecer aumentadas de tamanho (BEHREND, 2015), com parênquimas geralmente homogêneos e hipoecóicos em comparação com o córtex renal adjacente (GOULD *et al.*, 2001). Em casos de HAD, costuma-se observar assimetria adrenal em termos de tamanho, podendo estar a adrenal contralateral ao tumor de tamanho normal ou reduzido (< 0,4 a 0,5 cm). O tumor pode ser hipoecogênico, isoecogênico, ou hiperecogênico em comparação com o córtex renal ou ter ecogenicidade mista. A destruição da arquitetura tecidual normal é consistente com um tumor adrenal secretor de cortisol e é importante ressaltar que a diferenciação entre hiperplasia macronodular e um TA pode ser difícil através da ultrassonografia. Além disso, quando há tumor adrenal bilateral, pode-se confundir com hiperplasia adrenal bilateral, sugerindo um falso diagnóstico de HPD (BEHREND, 2015).

Dentre as opções de teste de laboratório para diferenciação sugere-se o Teste de Supressão por Alta Dose de Dexametasona (TSpADD) e a aferição de ACTH endógeno. Em alguns casos, o TSpBDD pode fornecer informações quanto a diferenciação etiológica, bem como o diagnóstico. É importante ressaltar que, tal como acontece com os testes de triagem, nenhum teste de diferenciação é 100% exato (BEHREND, 2015). A

observação do padrão de supressão do cortisol após quatro horas da administração de dexametasona durante um TSpBDD pode sugerir a etiologia do HAC. Um valor de cortisol quatro horas pós dexametasona a uma concentração menor que o valor de referência estipulado pelo laboratório ou supressão do cortisol pós quatro horas de dexametasona a uma concentração inferior a 50% do cortisol basal (pré-aplicação de dexametasona) pode ser consistente com diagnóstico de HPD. A não supressão do cortisol após quatro horas da aplicação de dexametasona (cortisol acima do valor de referência do laboratório ou maior que 50% da concentração do cortisol basal) pode ser consistente com diagnóstico de HAD (FELDMAN, 2004; HERRTAGE, 2004). Contudo, o teste laboratorial mais acurado para diferenciação entre HPD e HAD é a dosagem de ACTH endógeno, sendo que o valor de referência para tal dosagem deve ser estabelecido por cada laboratório (BEHREND *et al.*, 2013). Cães com tumores adrenais apresentam concentrações muito baixas de ACTH endógeno (< 5 pg/mL), enquanto aqueles com HPD tendem a ter concentrações normais a altas (> 28 pg/mL) (GOULD *et al.*, 2001). É importante ressaltar que a manipulação da amostra é um ponto crítico nesta análise, visto que proteases do plasma podem degradar o ACTH caso a amostra não seja adequadamente coletada e congelada (BEHREND, 2015). Diagnósticos por imagem, como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM), são importantes para determinar o tamanho e o formato das glândulas hipófise e adrenal e, no caso de um tumor adrenocortical, também possibilita detectar invasão de tecidos adjacente e pesquisar a presença de metástases (GALAC *et al.*, 2013; KOOISTRA e GALAC, 2012; BEHREND *et al.*, 2013). Além disso, tumores hipofisários e adrenocorticais podem coexistir (GRECO *et al.*, 1999; BEATRICE *et al.*, 2018), e essa informação podem ser perdidas sem a obtenção de imagens completas (SANDERS, 2018).

2.1.3 Tratamento

Os objetivos do tratamento devem ser a remoção do tumor responsável pela produção de ACTH ou cortisol em excesso para, então, alcançar a normocortisolemia, eliminar os sinais clínicos, reduzir as complicações e mortalidade a longo prazo, além de melhorar a qualidade de vida do paciente (SANDERS, 2018). A remoção cirúrgica do tumor ou a radioterapia são atualmente as únicas opções de tratamento capazes de eliminar a fonte de produção hormonal excessiva. No entanto, essas opções não são isentas de riscos, nem estão amplamente disponíveis e não são apropriadas para todos os

pacientes. A farmacoterapia é um tratamento comumente usado para eliminar os sinais clínicos da doença, sendo que a combinação de tratamento médico com radioterapia também é possível (GALAC *et al.*, 2010). Sem tratamento, os cães com HPD têm um tempo médio de sobrevida de 359 dias (intervalo de confiança (IC) de 95% (271-829) (KENT *et al.*, 2007) a 506 dias (95% CI, 292–564) (NAGATA *et al.*, 2017). Não há dados na literatura referentes a sobrevida de cães com HAD sem tratamento (SANDERS, 2018).

Em cães, a hipofisectomia é realizada através de um acesso transesfenoidal, onde a totalidade da glândula hipófise é removida (MEIJ, 2001; MEIJ, 2002) sendo, portanto, necessário realizar terapia de reposição hormonal após o procedimento. A reposição consiste na administração vitalícia de glicocorticoides e tiroxina, e administração temporária de desmopressina (ADH sintético) (MEIJ, 2001; GALAC *et al.*, 2010). As principais complicações inerentes a hipofisectomia são morte perioperatória, hipernatremia leve e transitória no pós-operatório, redução transitória ou permanente da produção de lágrima, *Diabetes insipidus* prolongado ou permanente e recorrência do quadro de hipercortisolismo (MEIJ, 2001; MEIJ *et al.*, 2002). Em um estudo realizado com 306 cães com HPD submetidos a hipofisectomia, 91% dos cães estavam vivos após 4 semanas, e destes, a remissão foi confirmada em 92% dos casos. Dos cães que estavam em remissão, houve recorrência da doença em 27% dos casos. O tempo médio de sobrevida foi de 781 dias (variação de 0-3808 dias) e a mediana de intervalo livre da doença nos cães que estavam em remissão foi de 951 dias (variação de 31-3808 dias) (VAN RIJN *et al.*, 2016). Fatores que influenciam negativamente o prognóstico incluem uma alta relação entre a altura hipofisária e a área cerebral (P/B – *Pituitary/Brain Ratio*), idade avançada, alta concentração de ACTH circulante no pré-operatório e altos valores de relação cortisol/creatinina urinária no pré e pós-operatórios (Hanson *et al.*, 2007; VAN RIJN *et al.* 2016). Embora uma alta relação P/B seja um indicador prognóstico negativo, a hipofisectomia continua sendo uma boa opção de tratamento também para grandes tumores hipofisários (FRACASSI *et al.*, 2014; VAN RIJN *et al.*, 2016).

A adrenalectomia é recomendada para cães com tumor adrenocortical uni ou bilateral, no entanto, só deve ser realizada em pacientes que não apresentam metástases ou invasão vascular extensa, sendo, portanto, imprescindível a realização de exames pré-cirúrgicos completos (SANDERS, 2018). A invasão vascular, no entanto, não necessariamente impossibilita o paciente de ser submetido à adrenalectomia, uma vez que

alguns estudos indicam que a invasão do tumor na veia cava caudal não afeta a mortalidade perioperatória (KYLES *et al.*, 2003; LANG *et al.*, 2011), e as técnicas para remoção de trombos neoplásicos melhoraram consideravelmente (MAYHEW *et al.*, 2018). No entanto, quando a invasão vascular é extensa, especialmente quando a invasão do tumor na veia cava ultrapassa o hilo hepático, as taxas de mortalidade perioperatória podem aumentar (BARRERA *et al.*, 2013). O tempo médio de sobrevida relatados para cães submetidos à adrenalectomia varia de 778 dias (variação de 1 a 1593) (ANDERSON *et al.*, 2001) a 953 dias (variação de 0 a 1941) (MASSARI *et al.*, 2011). Quando os cães sobrevivem ao período perioperatório, a sobrevida a longo prazo é boa (ANDERSON *et al.*, 2001; LANG *et al.*, 2011). As principais complicações que podem ocorrer incluem hemorragia com variados graus de severidade, hipotensão, taquicardia e morte perioperatória (LANG *et al.*, 2011; MASSARI *et al.*, 2011; MAYHEW *et al.*, 2014). As principais complicações que podem ocorrer no pós-operatório incluem pancreatite e tromboembolismo (ANDERSON *et al.*, 2001; MAYHEW *et al.*, 2014). A taxa de recorrência do hipercortisolismo varia entre 12% e 30%, o que pode ser devido ao recrescimento do tumor adrenocortical ou devido a metástases (ANDERSON *et al.*, 2001).

A radioterapia pode ser útil para reduzir o tamanho do tumor e os sinais neurológicos causados por grandes tumores hipofisários (KENT *et al.*, 2007). Normalmente, uma dose total de 36–48 Grays (Gy) é administrada em frações de 3–4 Gy, o que exige que o cão esteja sob anestesia em aproximadamente doze ocasiões. O tamanho do tumor diminui após o tratamento na maioria dos casos, mas o tempo para que isso ocorra, assim como para a redução dos sinais clínicos de hipercortisolismo, pode variar consideravelmente entre os pacientes (GOOSSENS *et al.*, 1998; DE FORNEL *et al.*, 2007; KENT *et al.*, 2007; SAWADA *et al.*, 2018). A mediana do tempo de sobrevida varia de 539 dias (DE FORNEL *et al.*, 2007). Ainda, farmacoterapia adicional (temporária ou permanente) pode ser necessária para o controle do hipercortisolismo. Recentemente, a aplicação da técnica de radioterapia estereotáxica de sessão única, já muito utilizada em seres humanos, mostrou resultados promissores. Nesse caso, a radiação, orientada por imagem dirigida, é aplicada com precisão e em altas doses (MARIANI *et al.*, 2015; ZWINGENBERGER *et al.*, 2016). As informações quanto ao uso de radioterapia em tumores adrenocorticais caninos são escassas, sendo que apenas um estudo foi publicado até o momento (DOLERA *et al.*, 2016). Neste, participaram nove

cães com tumor adrenocortical com invasão vascular. Os tumores mostraram retração progressiva em diferentes graus em todos os casos, o que é consistente com uma resposta parcial ao tratamento (DOLERA *et al.*, 2016). Mais pesquisas são necessárias para determinar a eficácia da radioterapia em cães com tumores adrenocorticais, sendo que a possibilidade do uso da radioterapia no pós-operatório poderia ser útil para os casos de tumores adrenocorticais caninos, particularmente para pacientes onde ferramentas prognósticas indicam um alto risco de recorrência (SANDERS, 2018).

Cita-se diversos fármacos como opções para o tratamento do HPD, como trilostano, mitotano, selegilina, ciproheptatina, bromocriptina, cetoconazol, pasireotide, cabergolina, entre outros. Estes fármacos têm diferentes taxas de eficácia, sendo que as opções mais viáveis para o tratamento medicamentoso de cães são o mitotano e o trilostano (NELSON, 2010). A farmacoterapia é frequentemente usada para controlar os sinais clínicos do hipercortisolismo e o trilostano é a droga de escolha para cães com HPD, enquanto que em casos de tumor adrenocortical, tanto o trilostano quanto o mitotano pode ser usado (SANDERS, 2018). O mitotano (o,p'-DDD) é um agente adrenocorticolítico que leva a necrose progressiva e a atrofia adrenocortical. Ele inibe as enzimas esteroideogênicas citocromo P-450 CYP11A1 e CYP11B1, contribuindo para a inibição da síntese de cortisol (YOUNG *et al.*, 1973; VEYTSMAN *et al.*, 2009), e induz outras enzimas da mesma família, como a enzima citocromo P-450 3A4 (CYP3A4), que leva ao aumento da depuração metabólica de glicocorticóides (KROISS *et al.*, 2011). Ainda, um estudo recente descobriu que um de seus mecanismos de ação é a inibição da esterol-O-acil-transferase 1 (SOAT1), uma enzima que catalisa a conversão de colesterol livre em ésteres de colesterol. A inibição dessa conversão aumenta a quantidade de colesterol livre na célula, o que pode levar ao estresse do retículo endoplasmático e, subsequentemente, à apoptose celular (SBIERA *et al.*, 2015). Há dois protocolos de tratamento com mitotano: a abordagem tradicional, cujo objetivo é controlar o estado de hiperfunção adrenal sem causar sinais clínicos de hipoadrenocorticismo, e a adrenalectomia química, cuja meta é destruir o córtex adrenal e criar um hipoadrenocorticismo. Deve-se dar preferência a abordagem tradicional, inicialmente, e considerar a adrenalectomia medicamentosa somente nos cães que não responderem à abordagem tradicional, ou que se tornarem não responsivos ao mitotano após meses ou anos de tratamento de manutenção (NELSON, 2010). O uso do mitotano para o tratamento de HPD vem, cada vez mais, sendo substituído pelo de trilostano

principalmente porque o trilostano é tão eficaz quanto e tem sido associado com menos efeitos adversos do que o mitotano (CLEMENTE *et al.*, 2007; RAMSEY, 2010). No entanto, no caso de tumor adrenocortical, o tratamento com mitotano ainda é uma boa opção porque tem a vantagem adicional de poder destruir células adrenocorticais tumorais (SANDERS, 2018).

O trilostano (4,5-epoxi-17-hidroxi-3-oxoandrostando-2-carbonitrilo) é um inibidor competitivo do sistema enzimático da 3- β -hidroxiesteroide desidrogenase (3 β HSD), que medeia a conversão de diversos precursores esteroidais no córtex adrenal, sendo que seu efeito final é a inibição da síntese de cortisol (NELSON, 2010). Esta inibição resulta em uma perda do feedback negativo e em um aumento compensatório na concentração plasmática de ACTH (WITT e NEIGER, 2004), além de produção de aldosterona, o que provoca um aumento compensatório na atividade da renina plasmática (REID *et al.*, 2014). Além disso, o trilostano possivelmente também inibe outras enzimas na cascata da esteroidogênese, como a 11 β -hidroxilase (CYP11B1) (SIEBER-RUCKSTUHL *et al.*, 2006, 2008). A eficácia clínica do trilostano é ótima, visto que é capaz de controlar os sinais clínicos de HAC nos cães por prolongados períodos de tempo (NELSON, 2010) e tornou-se uma das modalidades de tratamento medicamentoso preferencial para cães com HPD (NAGATA, 2017), visto que o uso dessa droga se mostrou seguro (BEHREND, 2012).

Assim sendo, o trilostano é usado como modalidade primária de tratamento para o HPD nos cães e como uma maneira de reverter transtornos do HAC antes da adrenalectomia (NELSON, 2010). Existe uma variação acentuada na dose ideal de trilostano e as recomendações atuais são de iniciar o tratamento com dosagens menores do que aquelas originalmente recomendadas pelo fabricante, pois uma dose menor pode ser igualmente eficaz, mas induz menos efeitos adversos do que doses mais elevadas (FELDMAN, 2011; FELDMAN e KASS, 2012). Devido ao fato de a duração da supressão de cortisol ser inferior a 12 horas na maioria dos cães, administrar o trilostano duas vezes ao dia pode melhorar a resposta clínica, mantendo a dose diária total relativamente baixa e reduzindo significativamente os efeitos adversos (FELDMAN, 2011; ARENAS *et al.*, 2013). Recomenda-se iniciar o tratamento para HPD com uma dose inicial de 0,5-1 mg/kg duas vezes ao dia. Se o tratamento duas vezes ao dia for impossibilitado por razões financeiras ou práticas, a dose inicial deve ser de 1 a 2 mg/kg uma vez ao dia (SANDERS, 2018).

Para um manejo bem-sucedido do HPD com trilostano, é essencial uma monitorização frequente, sendo a avaliação dos sinais clínicos é o ponto principal. O método de monitoramento de escolha é o teste de estímulo com ACTH, que avalia a capacidade de reserva das glândulas adrenais para secretar cortisol (NEIGER *et al.*, 2002; RUCKSTUHL *et al.*, 2002). O momento do teste de estimulação com ACTH é crucial, uma vez que isso influencia resultados (BONADIO *et al.*, 2014), e a recomendação é coincidir o teste com o pico de ação do trilostano (2 a 4 horas após a administração) (GRIEBSCH *et al.*, 2014). Diferentemente da dose recomendada para realização de TEPACTH para diagnóstico de HAC (5 µg/kg de ACTH sintético, por via endovenosa ou intramuscular), ao utilizar esta dosagem hormonal para monitorizar o tratamento com mitotano ou trilostano, pode-se utilizar uma dose de 1 µg/kg, aplicada por via endovenosa. A amostra de sangue deve ser coletada uma hora depois da aplicação e os resultados devem ser interpretados em conjunto com a avaliação clínica quanto ao controle das manifestações clínicas da doença (ALDRIDGE *et al.*, 2016).

2.1.4 Complicações associadas ao HAC

O tromboembolismo pulmonar, apesar de incomum, pode ocorrer secundário a hipercoagulabilidade, causando um quadro de dispneia aguda (BEHREND *et al.*, 2013). A hipertensão arterial leve a moderada também pode ser observada e ocorre em decorrência do hipercortisolismo, que aumenta o efeito permissivo à angiotensina II e noradrenalina (MARTINEZ *et al.*, 2005). Na maioria dos cães, a pressão arterial normaliza após o controle dos níveis de cortisol (SMETS *et al.*, 2012).

A hipercortisolemia crônica também pode suprimir a secreção do hormônio tireotrópico (TSH), bem como diminuir o processo de deiodação de tiroxina (T4) em triiodotiroxina (T3), levando a um quadro de hipotireoidismo secundário (BEHREND, 2015). Manifestações clínicas inespecíficas podem ser associadas às complicações de comorbidades, como insuficiência cardíaca congestiva, diabetes mellitus, pancreatite, pielonefrite e glomerulonefrite (NICHOLS, 1997). A gravidade dos casos é variável, não evidenciando correlação das alterações com a quantidade de cortisol produzida pela glândula adrenal (BEHREND, 2015).

Alterações no metabolismo da glicose frequentemente ocorrem em cães com HAC. Aproximadamente 40% a 60% destes cães têm hiperglicemia em jejum, enquanto a prevalência de *Diabetes mellitus* (DM) em cães com HAC é de cerca de 10%

(PETERSON, 1983; EIGENMANN, 1984; PETERSON, 1984). A resistência insulínica, caracterizada pela presença de hiperinsulinemia endógena diante de uma concentração plasmática normal ou alta de glicose, também é uma característica presente em cães com HAC (PETERSON, 1983; EIGENMANN, 1984; PETERSON, 1984). O diagnóstico de DM em um paciente com HAC é geralmente simples, visto que se baseia na presença de hiperglicemia (geralmente >250 mg/dL) com glicosúria e/ou cetonúria. Muitas vezes o tutor percebe um aumento súbito da sede, micção e do apetite (NICHOLS, 1997). O diagnóstico de HAC em cães com DM evidente, por outro lado, é difícil, visto que muitos sinais clínicos (poliúria, polidipsia, polifagia e hepatomegalia) estão presentes em ambos os distúrbios (PETERSON, 1983; EIGENMANN, 1984). Da mesma forma, alterações hematológicas, perfil bioquímico sérico (aumento da fosfatase alcalina sérica, alanina aminotransferase e colesterol), radiografias e resultados ultrassonográficos das duas doenças são frequentemente semelhantes. Deve-se suspeitar de HAC subjacente em qualquer cão diabético que tenha ou desenvolva alopecia bilateral simétrica, distensão abdominal, calcinose cutânea ou outros sinais clínicos sugestivos de excesso de cortisol. Em muitos cães diabéticos com HAC não tratado, a resistência aos efeitos da terapia com insulina também se desenvolve. Portanto, o HAC concomitante deve ser considerado em qualquer cão diabético que apresente hiperglicemia e glicosúria, apesar das altas doses diárias de insulina ($> 1,5$ U/kg) (NICHOLS, 1997).

Infecção do trato urinário (incluindo pielonefrite) e urolitíase (geralmente estruvita ou oxalato de cálcio ou fosfato) são problemas comuns associados ao hiperadrenocorticismo (NICHOLS, 1997). Acredita-se que em torno de 39% a 50% dos cães com HAC espontâneo, ou cães que fizeram uso crônico de glicocorticoides, têm ITU concomitante (LING, *et al.*, 1979; IHRKE *et al.*, 1985). A menor resistência à infecção pode resultar da inibição da migração de neutrófilos e macrófagos para as áreas afetadas induzida por glicocorticóides. A infecção crônica predispõe à formação de cálculos de estruvita, enquanto que se acredita que o aumento da excreção de cálcio associado ao excesso de cortisol predisponha aos urólitos de cálcio (NICHOLS, 1997). Os sinais clínicos incluem polaciúria, disúria e hematúria, no entanto, muitos cães são assintomáticos para doença do trato urinário inferior, apesar da presença de cálculos císticos ou bacteriúria significativa, presumivelmente por causa dos efeitos anti-inflamatórios do cortisol. ITU do trato urinário crônica e grave pode aumentar o potencial de infecções ascendentes (pielonefrite) e insuficiência renal. Poliúria persistente e

polidipsia em cães com HAC bem controlados e não diabéticos sugerem infecção do trato urinário superior (NICHOLS, 1997).

2.2 Infecção do Trato Urinário em Cães

Uma infecção do trato urinário (ITU) pode ser definida como um dano permanente aos mecanismos de defesa do hospedeiro que permite aos microrganismos aderir, multiplicar-se e persistir no trato urinário (SMEE, 2013). Ainda, define-se que há infecção do trato urinário quando há presença de bactérias na urina contida no rim, ureter ou na bexiga, pois, do ponto de vista bacteriológico, a urina armazenada na bexiga ou vinda dos rins é estéril (LING, 2004). Apesar de a maioria das ITUs ser causada por bactérias, outros agentes etiológicos como fungos, vírus, micoplasmas e outros parasitas podem estar presentes (SMEE, 2013).

Acredita-se que a ITU seja a doença infecciosa mais comum em cães, e sugere-se que 5 a 27% dos cães apresentam ITU em algum momento da vida (KIVISTÖ, 1977; LING, 1984), sendo que se estimou que 10% de todos os pacientes caninos atendidos por veterinários por qualquer outra razão têm ITU, além dos problemas pelos quais foram levados para as consultas (LING, 1995). Um estudo retrospectivo de culturas de urina caninas relatou crescimento bacteriano em 37% das amostras de fêmeas e 29% de machos (LING, 2001). A maioria das ITU em cães envolve inflamação do trato urinário inferior (bexiga e uretra), entretanto, a ascensão de bactérias ao ureter e rins é uma potencial consequência da ITU inferior (GRAUER, 2010), sendo que a ocorrência de infecção em qualquer porção do trato urinário pode aumentar a probabilidade de infecção em outros locais (SMEE, 2013). O desenvolvimento de uma ITU é multifatorial, e questões como a quantidade e virulência bacteriana, além do estado de saúde do paciente (anatomia do trato urogenital e imunocompetência) desempenham papéis importantes na determinação do diagnóstico (SMEE, 2013). A localização da ITU é um procedimento que demanda tempo e geralmente difícil nos cães (LING, 2004), no entanto, ela pode ser determinada na maioria dos casos com base na história, nos achados de exame físico, nos parâmetros laboratoriais e nos resultados de exame de imagem (PRESSLER, 2010). Embora possa ser difícil realizar a diferenciação entre ITU superior ou inferior, assim como prostatite, esta tentativa deve ser feita com o objetivo de prevenir danos renais nos casos de pielonefrite, que requer antibioticoterapia prolongada e monitoramento constante (GRAUER, 2010).

A maioria das ITU envolve um único agente bacteriano (BYRON, 2019), entretanto, cita-se uma prevalência entre 6,3% a 30% de infecções mistas (duas ou mais espécies) (GRAUER, 2010; RAMPACCI, 2018). As infecções são causadas majoritariamente por microrganismos oriundos da flora intestinal ou cutânea, que ascendem à bexiga através da uretra (GRAUER, 2010, BYRON, 2019), sendo a *Escherichia coli* responsável por mais da metade das infecções em cães (BYRON, 2019), sobrepondo-se as bactérias Gram-negativas sobre as Gram-positivas em termos de prevalência (RAMPACCI, 2018). Clinicamente, as ITUs são categorizadas como não complicadas ou complicadas. As ITUs não complicadas geralmente afetam indivíduos saudáveis e que não apresentam anormalidades estruturais ou neurológicas do trato urinário (HOOTON, 2012; NIELUBOWICZ e MOBLEY, 2010). Essas infecções são diferenciadas em infecções do trato urinário inferior (cistite) e infecções do trato urinário superior (pielonefrite) (HOOTON, 2012; HANNAN *et al.* 2012). ITUs complicadas são definidas como infecções associadas a fatores que comprometem a defesa do hospedeiro ou do trato urinário, incluindo obstrução urinária, retenção urinária causada por doença neurológica, imunossupressão, *Diabetes mellitus*, insuficiência renal e presença de corpos estranhos como cálculos, cateteres permanentes ou outros dispositivos de drenagem (LICHTENBERGER e HOOTON, 2008; WEESE *et al.*, 2011; LEVISON e KAYE, 2013). No entanto, nem sempre é possível identificar uma anormalidade devido à dificuldade em diagnosticar alguns aspectos anatômicos, funcionais, metabólicos ou outras (WEESE *et al.*, 2011).

2.2.1 Mecanismos de Defesa do Trato Urinário Inferior do Hospedeiro

Os mecanismos de defesa do hospedeiro são uma combinação de fatores anatômicos e fisiológicos que têm um papel importante na prevenção de uma ITU (SMEE, 2013). Sua função principal é proteger o orifício uretral externo da invasão bacteriana (LING, 2004). A passagem de um jato normal de urina, a secreção de muco vaginal e prepucial, bem como a secreção local de imunoglobulina A (IgA) parecem exercer um papel importante na prevenção da invasão bacteriana do trato urinário em seres humanos. Pode-se inferir que eles têm papel similar em cães e gatos (LING, 2004). Ainda, diversas espécies de bactérias habitam o prepúcio, a vagina e a uretra distal em cães e gatos (LING, 1997), podendo essa flora normal vaginal variar de acordo com a fase do ciclo estral (NOGUCHI, 2003), e sua presença pode exercer um papel protetor na

prevenção da colonização destes sítios pelas bactérias uropatogênicas (LING, 2004). Essas bactérias estão normalmente presentes em quantidade crescente da uretra média à distal, mas esses organismos raramente causam ITU em cães normais (GRAUER, 2010). A flora normal do trato urogenital compete com potenciais patógenos por nutrientes e receptores epiteliais, além de ser capaz de produzir bacteriocinas, que são antibióticos naturais produzidos por quase todas as bactérias (RILEY, 2002). As propriedades antibióticas dessas bacteriocinas têm um espectro relativamente estreito e são apenas tóxicas para cepas intimamente relacionadas. A colicina é a bacteriocina mais comumente observada em infecções por *E. coli* (RILEY, 2002).

Além da prevenção da infecção, o status dos mecanismos de defesa do hospedeiro é um dos pontos determinantes mais importantes do desfecho de uma ITU. O tratamento com antibiótico adequado irá esterilizar o trato urinário durante o tempo de administração, mas são os mecanismos de defesa do hospedeiro que previnem ITUs recorrentes após a retirada do antibiótico. O diagnóstico de falhas nos mecanismos de defesa pode ajudar a identificar possíveis razões para falhas no tratamento e pacientes em risco de apresentar ITU (SMEE, 2013). A integridade do uroepitélio também impede a aderência de bactérias, enquanto a inflamação uroepitelial persistente associada à alteração nas barreiras anatômicas e funcionais (por procedimentos cirúrgicos, por exemplo) está associada a uma maior incidência de ITUs (GRIFFIN e GREGORY, 1992). Em alguns casos, a aderência das bactérias ao uroepitélio pode levar à internalização celular das bactérias, que acabam sendo protegidas da resposta imune do hospedeiro e têm a capacidade de servir como um reservatório para infecções recorrentes. Pacientes imunocomprometidos estão predispostos à internalização de bactérias. Este estado imunológico alterado pode resultar no desenvolvimento de infecções recorrentes (SMEE, 2013).

Estudos em humanos demonstram que a resposta imune inata, quando conservada, fornece defesa inicial contra o insulto microbiano e leva à subsequente ativação do sistema imune adaptativo. Em contraste com a resposta imune adaptativa, que se desenvolve ao longo de um período de dias e confere imunidade de longa duração, a resposta imune inata fornece defesa imediata contra a infecção. A resposta imune inata não se baseia no reconhecimento de antígenos específicos e, portanto, é menos específica que o sistema imune adaptativo. A imunidade inata engloba uma variedade de componentes diversos que são constitutivamente ativos ou rapidamente induzidos,

incluindo barreiras como superfícies epiteliais e junções intracelulares, sensores de microrganismos comensais e patogênicos, células que liberam mediadores inflamatórios e citocinas, células fagocitárias, proteínas séricas relacionadas à inflamação, e moléculas antimicrobianas (SONG e ABRAHAM, 2008; UNDERWOOD e BEVINS, 2010). Esses elementos trabalham em conjunto para garantir que a magnitude da resposta do hospedeiro reflita a gravidade da ameaça microbiana. No trato urinário, alterações nesses mecanismos imunológicos podem resultar em doença aguda que pode levar à destruição do tecido uroepitelial, cicatriz parenquimatosa ou infecção grave (SPENCER *et al.*, 2014).

A ativação da cascata do complemento e o recrutamento de neutrófilos também são partes importantes das defesas do trato urinário inferior. Há alguma evidência de que, se a resposta do hospedeiro for muito vigorosa e o desenvolvimento de inflamação for muito grave, pode haver lesão da mucosa suficiente para levar uma ITU aguda a um estado crônico de inflamação e infecções recorrentes (O'BRIEN *et al.*, 2015; FLORES-MIRELES *et al.*, 2015). Um estudo demonstrou que ratos imunocomprometidos, que não podem montar uma resposta linfocitária adequada no trato urinário inferior, também são resistentes ao desenvolvimento de cistite crônica. A administração de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) em camundongos imunocompetentes com ITU mostrou reduzir esse risco, mesmo em animais com lesão tecidual significativa (HANNAN *et al.*, 2012).

Glicosaminoglicanos (GAGs) e proteoglicanos são produzidos por células do epitélio vesical e fazem parte da camada de muco da superfície da bexiga. Os GAGs são hidrofílicos e promovem a ligação da água à membrana apical das células de transição. Essa camada de água diminui a capacidade de bactérias e cristais de aderir ao uroepitélio e contribui com a impermeabilidade da parede da bexiga (PARSON, 2007). Substâncias químicas (por exemplo, ciclofosfamida) e dano mecânico (presença de urólitos, neoplasia, lesão decorrente de cateterismo uretral), pode comprometer a camada de GAGs, resultando no aumento da aderência de bactérias na mucosa da bexiga (HURST, 1994). O rompimento da camada de GAG também aumenta a permeabilidade da parede da bexiga, permitindo que substâncias irritantes passem através do uroepitélio e causem inflamação da submucosa (LILLY e PARSON, 1990). A imunoglobulina A (IgA) é a principal imunoglobulina presente nas secreções mucosas do trato urogenital e difere da IgA sérica por estar ligada a um componente proteico secretório (MENGOLI, 1980). O componente secretor forma um complexo com a IgA polimérica liberada pelas células

plasmáticas na lâmina própria das membranas mucosas, permitindo o transporte de IgA através da barreira epitelial e no lúmen (HAUPTMAN, 1976). O alargamento do espaço intersticial entre as células uroepiteliais associadas à inflamação pode facilitar a secreção de IgA (SAID, 1989). A IgA secretora inibe a ligação de *E. coli* a células uroepiteliais humanas por se ligarem a bactérias que entram na camada mucosa do uroepitélio (SVANBORG-EDÉN e SVENNERHOLM, 1978). Uma vez que uma bactéria é revestida com IgA secretora, sua capacidade de aderir ao uroepitélio fica comprometida (SAID, 1989).

2.2.2 Patogenia e Sinais Clínicos da ITU

O prepúcio e a vagina são considerados porta de entrada primária para bactérias uropatogênicas tanto em cães quanto em gatos (LING, 2004). As ITU iniciam quando estes uropatógenos contaminam a área periuretral e são capazes de colonizar a uretra. A migração subsequente para a bexiga e a expressão de fatores de virulência resultam na colonização e invasão das células superficiais (FLORES-MIRELES, 2015). As respostas inflamatórias do hospedeiro, incluindo a infiltração de neutrófilos, começam a eliminar bactérias extracelulares, no entanto, algumas bactérias evitam o sistema imunológico, seja por invasão de células do hospedeiro ou por meio de alterações morfológicas que resultam em resistência a ação dos neutrófilos, e sofrem multiplicação, iniciando a formação de biofilme (FLORES-MIRELES, 2015). Nos casos de aderência ao epitélio e subsequente internalização celular das bactérias, estas são protegidas da resposta imune do hospedeiro e têm a capacidade de servir como um reservatório para infecções recorrentes. Pacientes imunocomprometidos estão predispostos à internalização de bactérias e este estado imunológico alterado pode resultar no desenvolvimento de infecções recorrentes (SMEE, 2013).

As bactérias que conseguem evitar o sistema imunológico produzem toxinas e proteases que causam danos às células do hospedeiro, liberando nutrientes essenciais capazes de promover a sobrevivência bacteriana e a ascensão aos rins. A colonização do rim resulta na produção de toxina bacteriana e dano tecidual no hospedeiro. Se não for tratada, a ITU pode progredir para bacteriemia se o patógeno cruzar a barreira epitelial tubular nos rins (FLORES-MIRELES, 2015). Os uropatógenos que causam ITU complicada seguem os mesmos passos iniciais descritos para as infecções não complicadas, incluindo a colonização periuretral, progressão para a uretra e migração

para a bexiga. No entanto, para os patógenos causarem infecção, a bexiga deve estar comprometida (FLORES-MIRELES, 2015). A instrumentação do trato com cateteres urinários ou endoscópios tem um papel na introdução de bactérias na bexiga. O fato de introduzir o cateter está associado com risco de ITU (especialmente em fêmeas caninas) por causa do transporte passivo de microrganismos através da barreira protetora na altura do orifício uretral externo (LING, 2004) e é a mais comum causa de comprometimento da bexiga (FLORES-MIRELES, 2015). Devido à robusta resposta imunológica induzida pela cateterização, o fibrinogênio se acumula no cateter, proporcionando ambiente ideal para a ligação de uropatógenos que expressam proteínas de ligação ao fibrinogênio. A infecção induz a infiltração de neutrófilos, mas após a sua fixação inicial ao cateter revestido de fibrinogênio, as bactérias se multiplicam, formam biofilmes, promovem dano epitelial e podem promover a infecção dos rins, onde a produção de toxina induz dano tecidual (FLORES-MIRELES, 2015). Se não tratada, os uropatógenos que causam ITU complicadas também podem progredir para bacteremia, atravessando o epitélio tubular barreira celular (FLORES-MIRELES, 2015).

As ITU em cães e gatos podem não ter significância clínica, a menos que haja evidência de resposta à infecção pelo aumento do número de leucócitos no sedimento urinário e a menos que haja sinais clínicos (LING, 2004). Contudo, é importante ressaltar que alguns animais não apresentam uma resposta leucocitária consistente (LING, 2004). Um aumento na contagem de glóbulos brancos na urina, ou piúria, definida como a presença de mais de três leucócitos por campo à microscopia, no sedimento urinário em amostras coletadas por cistocentese, é o mais confiável indicador de ITU bacterianas (BARSANTI, 1998). Infecções do trato urinário com ausência de piúria são consideradas ocultas. Em animais imunossuprimidos, a ausência de uma resposta inflamatória à infecção pode resultar em um aumento na incidência de infecções, muitas das quais podem ser ocultas (FORRESTER, 1999; LING, 2004).

A inflamação do trato urinário inferior frequentemente resulta em polaciúria, estrangúria ou disúria e hematúria visível ou microscópica. As alterações da urinálise compatíveis com uma ITU inferior incluem bacteriúria, hematúria, piúria e aumento do número de células transitórias epiteliais no sedimento urinário (GRAUER, 2010). Além disso, uma concentração aumentada de proteínas e pH urinário alcalino podem ser observados. Entretanto, bactérias, assim como outras alterações no sedimento urinário

nem sempre são observadas, especialmente se houver hipostenúria ou isostenúria (GRAUDER, 2010).

2.2.3 Diagnóstico

A realização de uma urinálise completa, incluindo avaliação de densidade específica da urina, determinação de possível glicosúria e exame do sedimento urinário, é necessária para avaliação de suspeita de ITU e pode ser útil para investigar as causas subjacentes da infecção, se presentes (WEESE *et al.*, 2011). A análise de sedimentos por si só é inadequada para o diagnóstico de ITU, visto que hematúria e proteinúria estão frequentemente presentes nos casos de ITU, mas são inespecíficas e podem ser causadas por condições não infecciosas. A presença de piúria e bacteriúria, no entanto, fornece evidências que dão suporte ao diagnóstico de uma ITU. A análise de sedimentos é uma medida adjunta útil a ser considerada em conjunto com sinais clínicos e resultados de cultura (WEESE *et al.*, 2011). A evidência de inflamação (por exemplo, piúria) no sedimento urinário pode ocorrer em diversas doenças não bacterianas que podem resultar em inflamação do trato urinário, e os sinais clínicos de inflamação podem ser semelhantes aos de uma ITU (por exemplo, disúria, polaciúria, hematúria) (SMEE, 2013). Exemplos de inflamação incluem as seguintes condições: urocistólitos estéreis, obstrução uretral, neoplasia do trato urinário inferior, trauma do trato urinário inferior e cistite polipoide, irritante e idiopática (SMEE, 2013). Os sinais clínicos e os achados da urinálise fornecem evidências, porém a microbiologia é necessária para diagnosticar de forma conclusiva a ITU (SMEE, 2013). Da mesma forma, o teste de sensibilidade bacteriana aos antimicrobianos deve ser realizado para auxiliar na seleção da antibioticoterapia e, em caso de ITU recorrente, auxiliar na diferenciação de recidivas de reinfecções (GRAUDER, 2010).

A identificação precisa do agente etiológico causador da infecção é crucial para o estabelecimento da terapêutica adequada. O método clássico de cultura é preciso e sensível, mas demorado. Novos métodos permitem um diagnóstico mais rápido, que pode ser tão precoce quanto 15 minutos após obter um material enriquecido, tornando possível conhecer o agente etiológico nesse prazo, assim que a cultura se mostrar positiva. Um desses novos métodos é o MALDI-TOF (*Matrix Associated Laser Desorption-Ionization – Time of Flight*), uma aplicação da espectrometria de massa à microbiologia (PASTERNAK, 2012). Este método consiste em um sistema no qual material biológico

(uma colônia, por exemplo) é colocado em uma placa em que há a matriz polimérica. O material é irradiado com um laser que vaporiza a amostra e há ionização de várias moléculas, que são aspiradas em um tubo de vácuo e levadas a um detector: o tempo de chegada ao detector (*time of flight*) é diferente para cada molécula. Estes dados são colocados em gráfico, que emite diversos picos e, para cada espécie bacteriana ou fúngica, obtém-se um gráfico específico. Uma base de dados computadorizada interpreta e fornece o resultado (BENGALI *et al.*, 2011).

Em casos de ITU complicada, deve-se determinar quaisquer fatores subjacentes que possam estar associados à recorrência ou recidiva da infecção. Um exame físico completo, incluindo palpação retal e exame da vulva, é necessário. Além disso, avaliação hematológica completa, bem como perfil bioquímico sérico, urinálise, exames de imagem e, se considerado apropriado, testes endócrinos devem ser realizados. Se uma causa subjacente não puder ser encontrada e corrigida, é possível que a terapia acabe sendo malsucedida (WEESE *et al.*, 2011). A cultura bacteriana aeróbica e o teste de suscetibilidade a antimicrobianos devem ser realizados em todos os casos de suspeita de ITU visando confirmar a presença de infecção, identificar a presença de bactérias resistentes e que podem não responder à terapia inicial, ajudar a diferenciar reinfeção de recidiva, caso haja retorno da ITU, e fornecer orientação ao clínico sobre as bactérias que mais comumente causam ITU em sua prática, além dos padrões locais de suscetibilidade (WEESE *et al.*, 2011). A cistocentese deve ser o método de coleta de escolha quando objetivo é investigar ITU, sendo que amostras de urina para cultura e teste de suscetibilidade devem ser refrigeradas imediatamente após a coleta e submetidas ao laboratório o mais rápido possível. Os resultados das amostras que levam 24 horas ou mais para chegar ao laboratório devem ser interpretados com cautela devido ao potencial de resultados falso-positivos e falso-negativos (WEESE *et al.*, 2011).

2.2.4 Tratamento

O tratamento com antibiótico apropriado irá, na melhor das hipóteses, esterilizar o trato urinário durante o tempo de administração, mas são os mecanismos de defesa do hospedeiro que previnem ITUs recorrentes (ou seja, reinfeções) após a retirada do antibiótico. O diagnóstico de danos nos mecanismos de defesa pode ajudar a identificar possíveis razões para falhas no tratamento, além de pacientes em risco de adquirir uma ITU (SMEE, 2013). A resistência antimicrobiana vem aumentando, em parte devido ao

uso extensivo de drogas antimicrobianas em medicina veterinária (DORSCH *et al.*, 2015) e ao contato próximo entre animais de companhia e pessoas, o que facilita a transmissão de bactérias (DAMBORG *et al.*, 2016). Além disso, a duração do tratamento antimicrobiano para ITUs caninas e felinas geralmente é longo quando comparado com os regimes de tratamento recomendados para pacientes humanos com ITUs. Muito provavelmente, uma combinação desses fatores tem consequências negativas para a saúde animal e humana (RAMPACCI, 2018). Em casos de bacteriúria subclínica, quando há presença de bactérias na urina, determinada por cultura bacteriana positiva, na ausência de manifestações clínicas e nenhuma evidência sugestiva de ITU em sedimento urinário, o tratamento pode não ser necessário. Em algumas circunstâncias, o tratamento pode ser considerado se houver risco particularmente alto de infecção ascendente ou sistêmica (por exemplo, pacientes imunocomprometidos, ou aqueles com doença renal subjacente), ou que a bexiga possa ser um foco de infecção. O diagnóstico e o manejo adequado da causa subjacente são um ponto crítico, e o tratamento da ITU não deve ser usado como um substituto para o diagnóstico e tratamento da doença de base (WEESE *et al.*, 2011).

Para o tratamento de ITU não complicada, o início da terapia antimicrobiana é indicado na maioria dos casos enquanto se aguarda o resultado da cultura e do teste de suscetibilidade aos antimicrobianos visando aliviar o desconforto do paciente. Na maioria das situações, a terapia inicial deve consistir em amoxicilina (11-15 mg/kg VO TID) ou trimetoprim-sulfonamida (15 mg/kg VO BID). Amoxicilina com ácido clavulânico (12,5-25 mg/kg VO TID) também é uma opção, mas inicialmente não é recomendada devido à falta de evidências quanto à necessidade da associação com ácido clavulânico e o interesse em usar o espectro mais estreito possível, mantendo a eficácia ideal (WEESE *et al.*, 2011). Se os dados de cultura e teste de suscetibilidade indicarem que o isolado não é suscetível ao antimicrobiano escolhido e não houver resposta clínica consistente, a terapia com o medicamento original deve ser descontinuada e o tratamento com outro fármaco deve ser iniciado. Fatores que devem ser considerados na escolha do antimicrobiano incluem a suscetibilidade da bactéria, potenciais efeitos adversos e questões relacionadas ao uso prudente de certos antimicrobianos e classes antimicrobianas (WEESE *et al.*, 2011). Ainda não há dados consistente em relação ao período ideal de duração do tratamento, impedindo uma recomendação específica a respeito. Normalmente, as ITUs não complicadas são tratadas por 7 a 14 dias. No entanto, alguns autores reconhecem que um menor tempo de tratamento (≤ 7 dias) pode ser eficaz

e afirmam que são necessários Ensaios clínicos que deem suporte a durações mais curtas para o tratamento de ITUs em cães e gatos (WEESE *et al.*, 2011).

Em casos de ITU complicada, se a condição clínica do paciente permitir, deve-se considerar aguardar pelos resultados da cultura antes de iniciar a terapia. Se for necessário iniciar o tratamento imediatamente por razões de cuidados com o paciente, um medicamento deve ser selecionado dentre aqueles recomendados para o tratamento inicial de ITU simples não complicada. Sempre que possível, a classe de medicamentos usada deve ser diferente daquela usada para tratar a ITU anterior. Após o tratamento ter sido iniciado, a continuidade do mesmo deve basear-se nos resultados dos testes de cultura e antibiograma (WEESE *et al.*, 2011). Deve-se dada preferência a medicamentos que são excretados na urina predominantemente em sua forma ativa. Não há evidências quanto a duração da terapia para ITU complicada e autores responsáveis pela publicação de “Diretrizes de Uso de Antimicrobianos para o Tratamento de Doenças do Trato Urinário em Cães e Gatos” (WEESE *et al.*, 2011) afirmam que é provável que cursos mais curtos de tratamento apropriado possam ser eficazes em algumas ou em todas as situações. Em animais com uma ITU não recorrente, mas complicada (por exemplo, animal diabético com uma primeira ocorrência de ITU e cuja infecção teria sido classificada como não complicada se a comorbidade não estivesse presente), a terapia a curto prazo pode ser mais razoável (WEESE *et al.*, 2011).

Tabela 1 – Opções de antimicrobianos que podem ser usados no tratamento de ITU em cães, e suas respectivas doses, vias e frequências de administração.

Droga	Dose, Via e Frequência de Administração
Amoxicilina	11-15 mg/kg VO TID ou BID
Amicacina	15-30 mg/kg IV/IM/SC SID
Amoxicilina com Ácido clavulânico	12,5-25 mg/kg VO BID
Cefalexina	12-25 mg/kg VO BID
Cefovecina	8 mg/kg SC a cada 7-14 dias
Cefpodoxima proxetil	5-10 mg/kg VO SID
Ceftiofur	2 mg/kg SC BID ou SID
Cloramfenicol	40-50 mg/kg VO TID
Ciprofloxacina	25-30 mg/kg VO SID
Doxiciclina	5 mg/kg VO BID
Enrofloxacina	5-20 mg/kg VO SID
Fosfomicina	40 mg/kg VO BID
Imipenem com Ciclastina	5 mg/kg IV ou IM TID ou QID
Marbofloxacina	2,7-5,5 mg/kg VO SID
Meropenem	8,5 mg/kg SC ou IV SID (IV) ou BID (SC)
Nitrofurantoína	4,4-5 mg/kg VO TID

Orbifloxacina	2,5-7,5 mg/kg VO SID
Pradofloxacina	3-5 mg/kg VO TID
Sulfametoxazol com Trimetoprima	15-30 mg/kg VO BID

VO, via oral; SC, via subcutânea; IM, via intramuscular; IV, via intravenosa; SID, *semel in die* (a cada 24 horas); BID, *bis in die* (a cada 12 horas); TID, *tris in die* (a cada 8 horas); QID, *quarter in die* (a cada 6 horas). Adaptado de WEESE *et al.*, 2019, p 12-13.

É importante ressaltar que, ao escolher entre as medicações citadas na Tabela 1, deve-se levar em consideração os resultados de antibiograma, bem como conhecer sobre quais grupos bacterianos (gram-positivos/gram-negativos) a droga exerce ação e suas contraindicações (WEESE, 2011). A realização de nova cultura urinária é recomendada 7 dias após o término do tratamento com antimicrobianos em todos os casos. No entanto, se o paciente foi tratado com cefovecina, a excreção prolongada do medicamento deve ser considerada. Nesse caso, o tempo ideal para coleta de nova amostra não é claro, mas a sua realização três semanas após a última dose do medicamento ter sido administrada pode ser razoável. Se uma cultura positiva for obtida após o tratamento, deve-se investigar mais profundamente os fatores predisponentes para recidiva ou reinfecção. A menos que haja evidência clara do motivo da falha, um novo tratamento sem qualquer outra investigação não é recomendado. Se não houver sinais de doença subjacente, esses casos devem ser tratados conforme descrito para bacteriúria subclínica. Se houver falta de resposta clínica ao tratamento ou se os sinais clínicos de ITU ocorrerem após tratamento aparentemente bem-sucedido, o paciente deve ser novamente tratado conforme descrito para ITU complicada, com ênfase especial na determinação das causas subjacentes (WEESE *et al.*, 2011).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Caracterizar os aspectos clínicos, laboratoriais e microbiológicos da ITU em cães com HAC atendidos no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCV/UFRGS).

3.2 Objetivos Específicos

Determinar a frequência de ITU nos pacientes com HAC, bem como seus aspectos epidemiológicos, laboratoriais e clínicos.

Determinar a frequência de ITU subclínica e ITU clínica nos pacientes com diagnóstico recente de HAC, e também nos pacientes em tratamento, classificados com controle adequado e fraco.

Avaliar as alterações do hemograma, da bioquímica sérica e urinálise destes pacientes.

Realizar a identificação microbiana e determinar padrões de susceptibilidade aos antimicrobianos das cepas bacterianas isoladas da urina de cães com ITU e HAC.

Comparar os resultados de identificação microbiana e susceptibilidade aos antimicrobianos dos pacientes com HAC com pacientes sem HAC com ITU.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão do presente trabalho serão apresentados em forma de artigo científico formatado nas normas da revista Pesquisa Veterinária Brasileira.

Caracterização clínica, laboratorial e microbiológica da infecção do trato urinário em cães com hiperadrenocorticism espontâneo¹

Letícia Machado², Milena C. de Oliveira³, Luana Rodrigues³, Camila I. Riboldi³, Vanessa Bielefeldt Leotti⁴, Franciele M. Siqueira⁴, Alan G. Pöpl⁵, Félix H. D. González⁶

ABSTRACT.- Machado L., Oliveira M.C., Rodrigues L., Riboldi C.I., Leotti V.B., Siqueira F.M., Pöpl A.G. & González F.H.D. 2019. **[Clinical, laboratory and microbiological characterization of urinary tract infection in dogs with spontaneous hyperadrenocorticism]** Caracterização clínica, laboratorial e microbiológica da infecção do trato urinário em cães com hiperadrenocorticism espontâneo. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 00(0)00-00. Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Avenida Bento Gonçalves 9090, Agronomia, Porto Alegre, RS 90040-060, Brazil, e-mail: leticiamach76@gmail.com

This study evaluated the prevalence of urinary tract infection (UTI) in dogs with spontaneous hyperadrenocorticism (HAC) as well as the clinical, laboratory and microbiological characteristics of these infections. A hundred and one urine and blood samples were collected from 74 dogs, which were divided into four groups: newly diagnosed HAC (HAC ND - n=34), HAC with poor clinical and laboratory control with treatment (HAC PC - n=21), HAC with good control with treatment (HAC GC - n=34) and Control group (n=19 - dogs without HAC and with clinical, laboratory and imaging alterations suggestive of UTI). Abdominal ultrasonography was performed in all patients in the same moment which the urine sample were collected. The diagnosis of HAC in the dogs of the HAC ND group was confirmed by Low Dose of Dexamethasone Suppression Test (LDDST) or ACTH Stimulation Test. Classification among patients in the HAC PC and HAC GC groups was performed based on clinical evaluation, laboratory test results (complete blood count, complete serum biochemical profile and urinalysis) and value of post-ACTH cortisol. Patients with post-ACTH cortisol > 70 ng/mL were allocated in the HAC PC group, while dogs with post-ACTH cortisol <70 ng/mL were allocated in the HAC GC group. Urine samples were collected by ultrasound-guided cystocentesis and culture was performed. Samples with positive results in the culture were used to perform antibiogram and bacterial identification by the MALDI-TOF method. There were 21 positive cultures adding up all the groups. The prevalence of UTI in dogs with HAC was 14.6% (12/82), and only 4.82% (4/82) of these patients had clinical signs being the others considered as subclinical UTI. The prevalence of UTI in the HAC ND group was 14.8% (4/27), in the HAC PC group it was 9.52% (2/21), in the HAC GC group it was 17.6% (6/34) and in the Control group was 47.4% (9/19). There was a significantly relationship (p=0.005) between lymphocyte count below 1500 cells/ μ L, as well as low urinary specific gravity (p=0,001), and positive result in the culture (UTI). There was also a significant difference (p=0.034) between the degree of control of HAC and the manifestation of leukocyturia in the urinary sediment. The microorganism most commonly found in UTIs was *Escherichia coli*. There was no significant difference (p=0,139) between the presence and/or degree of control of HAC and the bacterial group causing UTI, just as there was no significant difference in the antimicrobial susceptibility profile of the bacteria present in the UTI of each group (p \geq 0,116). It was concluded in this study, that currently prevalence of UTI in dogs with HAC is lower than that previous described, probably because HAC earlier diagnosis nowadays; however, the prevalence of subclinical UTI is high even in patients with well controlled HAC. Patients with lymphopenia and low urinary specific gravity, as well as those with HAC poorly treatment control are more predisposed to develop UTI because they lose the ability to mount a cellular immune response at the bladder. The presence of HAC, as well as its degree of control, is not correlated with the bacteriological profile present in the UTI, as well as with the antimicrobial susceptibility pattern of the bacteria that cause this infection.

INDEX TERMS: canine, Cushing's syndrome, bacterial cystitis, bacterial identification by mass spectrometry

¹Recebido em

Aceito para publicação em

²Mestranda em Ciências Veterinárias, Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinárias, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Avenida Bento Gonçalves 9090, Agronomia, Porto Alegre, RS 90040-060, Brazil. Pesquisa de mestrado com apoio CAPES. **Autor para correspondência: e-mail: leticiamach76@gmail.com

³Aluna de Graduação em Medicina Veterinária. Faculdade de Veterinária, UFRGS. Avenida Bento Gonçalves 9090, Agronomia, Porto Alegre, RS 90040-060, Brazil.

⁴Professora Adjunta. Departamento de Estatística. Instituto de Matemática e Estatística. UFRGS. Avenida Bento Gonçalves, 9500, Prédio 43111, Bairro Agronomia, Porto Alegre, RS 91509-900, Brazil.

⁵Professor Ajunto. Departamento de Medicina Animal. Faculdade de Veterinária, UFRGS. Avenida Bento Gonçalves 9090, Agronomia, Porto Alegre, RS 90040-060, Brazil.

⁶Professor Titular. Departamento de Patologia Clínica Veterinária. Faculdade de Veterinária, UFRGS. Avenida Bento Gonçalves 9090, Agronomia, Porto Alegre, RS 90040-060, Brazil.

RESUMO. Este estudo verificou a prevalência de infecção no trato urinário (ITU) em cães com hiperadrenocorticismo (HAC), bem como as características clínicas, laboratoriais e microbiológicas destas infecções. Foram coletadas 101 amostras de sangue e urina de 74 cães, que foram divididos em quatro grupos: HAC recém diagnosticado (RD; n=27), HAC com fraco controle clínico em tratamento (CF; n=21), HAC com bom controle em tratamento (BC; n=34) e grupo Controle (n=19) composto por cães sem HAC e com alterações clínicas, laboratoriais e/ou exame de imagem sugestivo de ITU. Realizou-se ultrassonografia abdominal em todos os pacientes no mesmo momento em que a amostra de urina era coletada por cistocentese. O diagnóstico de HAC dos cães do grupo RD foi confirmado através de Teste de Supressão por Baixa Dose de Dexametasona (TSpBDD) ou teste de Estimulação por ACTH (TEpACTH). A classificação entre os pacientes dos grupos RD e BC foi realizada a partir de avaliação clínica, resultados de exames laboratoriais (hemograma, perfil bioquímico sérico e urinálise) e valor de cortisol pós estimulação com ACTH. Os pacientes com cortisol pós-ACTH > 70 ng/mL foram alocados no grupo CF e os cães com cortisol pós-ACTH < 70 ng/mL foram alocados no grupo BC. Realizou-se cultura de todas as amostras de urina coletadas por cistocentese guiada por ultrassom. Amostras com resultado positivo foram utilizadas para realização de antibiograma e identificação bacteriana pelo método MALDI-TOF. Houve 21 culturas positivas somando-se todos os grupos. A prevalência de ITU em cães com HAC foi de 14,6% (12/82), sendo que somente 4,82% (4/82) destes pacientes apresentou sinal clínico e os demais apresentaram ITU subclínica. A prevalência de ITU no grupo RD foi de 14,8% (4/27), no grupo CF foi de 9,52% (2/21), no grupo BC foi de 17,6% (6/34) e no grupo Controle foi de 47,4% (9/19). Houve correlação significativa ($p=0,005$) entre contagem de linfócitos abaixo de 1.500 células/ μ L e resultado de cultura positiva (ITU), bem como houve correlação significativa entre baixa densidade urinária ($p=0,001$) e resultado de cultura positivo (ITU), Houve diferença significativa ($p=0,034$) entre os grupos de diferente grau de controle do HAC na manifestação de leucocitúria no sedimento urinário. O microrganismo mais frequentemente encontrado nas ITU foi a *Escherichia coli*. Não houve diferença significativa ($p=0,139$) entre o grau de controle do HAC e o grupo bacteriano causador de ITU, da mesma forma que não houve diferença significativa no perfil de sensibilidade aos antimicrobianos pelas bactérias presentes nas ITU de cada grupo ($p\geq 0,116$). Neste trabalho, concluiu-se que a prevalência de ITU na população estudada de cães com HAC é menor do que aquela descrita previamente na literatura, provavelmente devido ao diagnóstico dessa endocrinopatia ser cada vez mais precoce. No entanto, a prevalência de ITU subclínica é alta mesmo em pacientes com HAC bem controlado. Pacientes com linfopenia e densidade urinária baixa, bem como aqueles com HAC mal controlado com o tratamento estão mais predispostos a desenvolver ITU pois apresentam baixa capacidade de montar resposta imune celular a nível vesical. A presença de HAC, bem como o seu grau de controle, não está correlacionado com o perfil bacteriológico presente nas ITU, bem como com o padrão de sensibilidade aos antimicrobianos pelas bactérias causadores dessa infecção.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: canino, síndrome de Cushing, cistite bacteriana, identificação bacteriana por espectrometria de massa

INTRODUÇÃO

O hiperadrenocorticismo canino (HAC) ocorre em decorrência da excessiva secreção de glicocorticoides pelas glândulas adrenais (Feldman, 2004), levando a uma série de manifestações clínicas, como polidipsia, poliúria, polifagia, abaulamento abdominal, alopecia, piodermite, respiração ofegante e fraqueza muscular (Peterson, 2007; Behrend, 2015). É uma doença de ocorrência comum em cães, sendo a endocrinopatia mais prevalente em pacientes desta espécie. No Serviço de Endocrinologia do HCV-UFRGS (Porto Alegre, Brasil), relata-se uma prevalência de 37% (523 casos) dos caninos atendidos entre 2004 e 2014 (Pöppel *et al.*, 2016). O HAC espontâneo é classificado, de acordo com a etiologia, em HAC pituitário-dependente (HPD ou ACTH-dependente) ou HAC adrenal-dependente (HAD ou ACTH-independente). O HPD ocorre em virtude da secreção excessiva de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise e é a causa mais comum de HAC espontâneo, responsável por aproximadamente 85% dos casos (Bishop, 2015). O HAD pode ocorrer em decorrência da secreção autônoma de cortisol por um adenoma ou carcinoma adrenocortical, e está presente em por 15 a 20% dos casos (Nelson, 2010). Pacientes com HAC estão sob maior risco de desenvolver complicações clínicas secundárias aos efeitos gliconeogênicos, catabólicos, anti-inflamatórios e imunossupressores associados a exposição crônica aos glicocorticoides (Beheren, 2015).

Dentre essas complicações, pode-se citar a infecção do trato urinário (ITU), definida como um dano permanente aos mecanismos de defesa do hospedeiro que permite aos microrganismos aderir, multiplicar-se e persistir no trato urinário (Smeets, 2013), sendo que em torno de 39% a 50% dos cães com HAC espontâneo, ou cães que fizeram uso crônico de glicocorticoides, têm ITU concomitante (Ling, *et al.*, 1979; Ihrke *et al.*, 1985; Forrester, 1999). Esta predisposição ao desenvolvimento de ITU pode estar relacionada com a inibição, induzida pelos glicocorticóides, da migração de neutrófilos e macrófagos para as áreas afetadas (Nichols, 1997). Os sinais clínicos de ITU incluem polaciúria, disúria e hematúria, contudo, muitos cães são assintomáticos apesar da bacteriúria significativa, possivelmente devido aos efeitos anti-inflamatórios do cortisol. Ainda, ITU crônica e grave pode aumentar o potencial de infecções ascendentes (pielonefrite) e insuficiência renal (Nichols, 1997). A identificação precisa do agente etiológico causador da infecção é crucial para o estabelecimento da terapêutica adequada (Pasternak, 2012), visto que a resistência antimicrobiana vem aumentando, em parte devido ao uso extensivo de drogas antimicrobianas em medicina veterinária (Dorsch *et al.*, 2015) e ao contato próximo entre animais de companhia e pessoas, o que facilita a transmissão de bactérias (Damborg *et al.*, 2016.)

Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi caracterizar clínica, laboratorial e microbiologicamente a ITU em cães com HAC, reavaliar a prevalência de ITU em cães com HAC frente ao diagnóstico cada vez mais precoce dessa endocrinopatia, bem como avaliar o padrão de sensibilidade aos antimicrobianos das bactérias encontrados nas ITU destes pacientes.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais. Ao longo de um ano, foram selecionados pacientes caninos com diagnóstico recente de HAC, confirmado por dosagem hormonal (Teste de supressão por baixa dose de dexametasona (TSpBDD) ou Teste de estímulo por ACTH (TEpACTH)), e que ainda não haviam iniciado o tratamento, bem como pacientes com diagnóstico prévio e já em tratamento com trilostano. Estes pacientes foram divididos em três grupos: (1) RD (N= 27), composto por cães com HAC recém diagnosticado, sem tratamento iniciado; (2) CF (N= 21), composto por cães com HAC em tratamento mas com fraco controle clínico; (3) BC (N= 34), composto por cães com HAC em tratamento e com bom controle clínico. Para comparação do perfil de ITU identificada nos cães com HAC, um último grupo (4) Controle (N= 19), composto por cães com suspeita de ITU sem HAC ou outra endocrinopatia também foi avaliado. No total, foram incluídas no estudo 101 amostras de 74 cães diferentes (55 cães com HAC e os demais compuseram o grupo Controle). Vinte e dois pacientes com HAC participaram da pesquisa mais de uma vez quando constatado, a partir de avaliação clínica, laboratorial e hormonal, que o paciente apresentava grau de controle do HAC diferente daquele apresentado na primeira participação. Destes, onze foram pacientes do grupo RD, que participaram novamente da pesquisa após iniciarem tratamento com trilostano e retornarem ao hospital para reavaliação. Os outros onze foram realocados do grupo BC para CF e vice-versa após reavaliação. Houve um intervalo de ao menos 3 meses entre uma coleta e outra e pacientes que obtiveram resultado positivo em cultura urinária (ITU) não foram reclassificados, independentemente do grau

de controle do HAC, mantendo-se sempre com a mesma identificação, do início ao fim da pesquisa. Somente foram incluídos no estudo pacientes que estivessem há pelo menos sete dias sem fazer uso de medicamento antimicrobiano por qualquer via. As raças dos cães que compuseram o grupo RD foram Yorkshire (25,9%), SRD (18,5%), Poodle (18,5%), Maltês (11,1%), Beagle (11,1%), Cocker Spaniel (3,7%), Dachshund (3,7%), Golden Retriever (3,7%) e Schnauzer (3,7%). No grupo CF as raças foram SRD (23,8%), Shih-Tzu (9,5%), Pinscher (9,5%), Lhasa-Apso (9,5%), Dachshund (9,5%), Boiadeiro Australiano (9,5%), Beagle (9,5%), Golden Retriever (4,8%), Maltês (4,8%), Poodle (4,8%) e Yorkshire (4,8%). No grupo BC as raças foram Yorkshire (32,4%), SRD (23,5%), Dachshund (8,8%), Lhasa-Apso (8,8%), Poodle (8,8%), Shih-Tzu (5,9%), Beagle (5,9%), Pinscher (2,9%) e Boiadeiro Australiano (2,9%). No grupo Controle os pacientes foram das raças SRD (36,8%), Shih-Tzu (15,8%), Poodle (10,5%); Border Collie (10,5%), Labrador (5,3%), Lhasa-Apso (5,3%), Maltês (5,3%), Pinscher (5,3%) e Yorkshire (5,3%). O estudo foi transversal não experimental e foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, número 32522 (Documento de aprovação no Anexo 1).

Exames laboratoriais. Após o exame clínico, foram coletadas amostras de sangue de cada cão em jejum alimentar de 10 a 12 horas, em tubos com EDTA (2mL) e sem anticoagulante (2 mL), para realização de hemograma completo e exames de bioquímica sérica, por meio de sistema a vácuo da veia jugular ou safena lateral com agulhas 22G e com mínima contenção física. A contagem hematológica foi realizada em contador hematológico (Procyte Dx, Idexx Laboratories) e a contagem diferencial de leucócitos por meio de análise do esfregaço sanguíneo em microscópio. Os exames bioquímicos foram realizados por meio de kits diagnósticos em equipamento automatizado (CM 200, Wiener Lab) e seus resultados foram utilizados somente para, juntamente com a avaliação clínica e hormonal, classificar o grau de controle dos pacientes com HAC para agrupá-los adequadamente, não sendo incluídos nas análises estatísticas. Para a realização de exame qualitativo de urina, as amostras foram obtidas por cistocentese guiada por ultrassonografia. As amostras foram coletadas com uso de seringas de 10 mL e agulhas 25x7 mm. Após a coleta, foram separados 0,5 mL da amostra para realização de cultura e antibiograma, e a urinálise foi realizada com o restante da amostra. Para a realização da urinálise, foram identificadas as propriedades físicas e químicas da urina (pH, proteinúria, glicosúria, cetonúria, bilirrubinúria, urobilinogênio) com tiras reagentes (Multistrix, Siemens Healthcare Diagnóstica). Em seguida, as amostras foram centrifugadas (3.000 rpm durante 3 minutos) para aferição da densidade urinária com uma alíquota do sobrenadante utilizando-se refratômetro analógico (RHB32, Askó), com posterior análise do sedimento urinário em microscópio óptico, em aumento de 400 vezes, além de avaliação da proteinúria (relação proteína:creatinina urinária) em equipamento automatizado (CM 200, Wiener Lab).

Exames de imagem. Foi realizada ultrassonografia abdominal total com ênfase no trato urinário em todos os pacientes a fim de analisar possíveis alterações sugestivas de ITU, bem como descartar alterações compatíveis com outras doenças que pudessem ser fator de exclusão do paciente da pesquisa.

Exames hormonais. Para auxiliar na classificação dos pacientes com HAC já em tratamento entre os grupos (BF ou CF), foram utilizados parâmetros clínicos, resultados de exames laboratoriais de sangue e urina, e resultado da mensuração do cortisol pós-ACTH (hormônio adrenocorticotrófico). A realização do TEpACTH consistiu na coleta de amostra de sangue em tubo sem anticoagulante para dosagem de cortisol sérico após uma hora da administração de ACTH sintético por via endovenosa, na dose de 1 µg/kg (Feldman, 2004, Aldridge *et al.*, 2016). Os TEpACTH foram realizados entre duas e quatro horas após administração do trilostano, quando esta era a droga em uso no referido paciente (somente 1 paciente era tratado com mitotano, todos os demais utilizavam trilostano e esta foi a droga de escolha para prescrição para os pacientes do grupo RD). Os pacientes em tratamento que apresentaram sinais clínicos e resultados de exames laboratoriais compatíveis com controle fraco da doença, bem como dosagem de cortisol pós-ACTH > 70 ng/mL, foram classificados como CF. Os pacientes em tratamento que apresentaram sinais clínicos e resultados de exames laboratoriais compatíveis com bom controle da doença, bem como dosagem de cortisol pós-ACTH < 70 ng/mL, foram classificados como BC. Após realização de TSpBDD ou TEpACTH nos pacientes com suspeita de HAC, aqueles que tiveram resultados compatíveis com o diagnóstico (Behrend *et al.*, 2013) foram adicionados ao grupo RD. Não foram realizados exames hormonais nos pacientes do grupo Controle,

pois estes pacientes não apresentavam evidências clínicas que justificassem a realização de testes de triagem (Behrend *et al.*, 2013).

Exames microbiológicos. Após a coleta de amostra de urina por cistocentese, foram obtidos 0,5 mL de cada amostra para realização de cultura e antibiograma. As amostras foram identificadas e mantidas refrigeradas a 4°C até encaminhamento para análise microbiológica, em no máximo quatro horas após coleta, quando não puderam ser imediatamente encaminhadas para o Laboratório de Bacteriologia. As amostras de urina foram inoculadas em meios Ágar Sangue (K25-610005, Kasvi) e Ágar Mac Conkey (K25-610028, Kasvi) e incubadas a 37°C por até 48 horas, em aerobiose. Quando houve crescimento, o teste de susceptibilidade aos antimicrobianos dos isolados bacterianos foi realizado através de Teste de Difusão em Disco (NewProv) em Ágar Mueller Hinton (K25-610033, Kasvi) com os seguintes antimicrobianos: cefalexina, amoxicilina com ácido clavulânico, enrofloxacin, sulfametoxazol com trimetoprima, doxiciclina e nitrofurantoína. As bactérias foram identificadas a nível de gênero e espécie pelo método MALDI-TOF (*Matrix Associated Laser Desorption-Ionization – Time of Flight*) (MALDI Biotyper 4.0 Realtime Identification, Bruker Daltonics), que se baseia em espectrometria de massa para identificação de organismos a partir de culturas microbianas (Pasternak, 2012). A partir do cultivo bacteriano, separou-se uma alíquota para extração de proteína ribossomal (transferência de uma colônia para um eppendorff contendo 300 µL de água milli-Q e posterior adição de 900 µL de etanol absoluto), o que possibilitou o armazenamento das amostras viáveis por até 7 dias até a análise. Previamente à leitura dos espectros, as amostras foram centrifugadas por 2 minutos na velocidade máxima de 13.000 rpm; o sobrenadante foi removido do eppendorff com uma pipeta de 200 µL; adicionados 50 µL de ácido fórmico 70% e 50 µL de acetonitrila, de forma a homogeneizar o sedimento por completo e o eppendorff foi centrifugado novamente por 2 minutos a 13.000 rpm. Transferiu-se 1 µL do sobrenadante para uma placa de aço inoxidável no equipamento e após secagem a temperatura ambiente, foi adicionado 1 µL de matriz (α -cyano-4-hydroxy-cinnamic acid) sobre cada amostra. Após secagem, realizou-se a leitura no equipamento. A partir dos espectros capturados, comparou-se com a biblioteca de espectros do fabricante pelo programa BioTyper 4.0 (Bruker Daltonics) foram utilizados os escores acima de 2,0 para atribuição de espécie, e escores acima de 1,7 e abaixo de 2,0 para confirmação a nível de gênero.

Análise estatística. Variáveis quantitativas foram descritas através de média e desvio-padrão e diagrama de caixas. Variáveis qualitativas foram descritas através de frequências e percentuais. Para comparação da ocorrência dos desfechos de interesse (infecção urinária, sensibilidade aos antimicrobianos, entre outros) nos grupos (BC, RD, CF e Controle) utilizou-se o teste exato de Fisher. O nível de significância adotado foi de 5%. O pacote estatístico utilizado foi o SPSS versão 18.

RESULTADOS

Os dados referentes a médias e desvio padrão de idade, prevalência de sexo e status gonadal estão apresentados no Quadro 1. Médias e desvios padrão de resultados de exames hematológicos, bioquímicos e de mensuração de cortisol pós ACTH de cada grupo estão apresentados no Quadro 2. Embora os resultados de exames bioquímicos não tenham sido incluídos nas análises estatísticas e correlacionados com a prevalência de ITU, tais exames foram de fundamental importância para, juntamente com a avaliação clínica e hormonal, a adequada classificação dos pacientes entre os grupos com HAC, bem como na exclusão de doenças metabólicas como diagnóstico diferencial dos pacientes incluídos no grupo Controle.

Dos pacientes com HAC, 14,6% (12/82) apresentaram cultura positiva, assim como 47,4% (9/19) do grupo Controle, totalizando 21 casos de ITU. Os dados referentes a prevalência de ITU por grupo estão representados no Quadro 3, sendo que houve diferença significativa ($p=0,024$) na prevalência de ITU do grupo CF em relação ao grupo Controle, não havendo diferença significativa entre o grupo Controle e os demais grupos de HAC ($p\geq 0,088$). Também não houve diferença significativa ($p=0,79$) na prevalência de ITU entre os grupos RD, CF e BC, quando comparadas entre si, sem incluir o grupo Controle na análise. Dos 21 casos de ITU, somente um (4,7%) foi causada por mais de um microrganismo (infecção mista). As bactérias presentes nas ITU dos pacientes do grupo Controle foram: *Escherichia coli* (4/9; 44,4%), *Proteus mirabilis* (1/9; 11,1%), *Staphylococcus pseudintermedius* (11,1%), *Corynebacterium cellulans* (11,1%), uma bactéria do gênero *Enterococcus sp.* (11,1%) e uma bactéria que não pôde ser identificada devido a não detecção de picos pelo software Biotyper 4.0 (11,1%). No grupo RD, as bactérias presentes foram: *E. coli* (1/4; 25%), *Citrobacter*

sedlakii (25%), *Klebsiella variicola* (25%) e *S. pseudintermedius* (25%). No grupo CF, nas duas culturas positivas foram identificadas bactérias da espécie *E. coli* (100%). No grupo BC, houve uma ITU mista, causada pelas bactérias *Bacillus firmus* e *Staphylococcus capitis*, e as demais infecções foram simples, causadas pelas seguintes bactérias: *E. coli* (1/6; 16,6%), *Enterococcus faecium* (16,6%), *Arthrobacter gandavensis* (16,6%), *C. cellulans* (16,6%) e *Enterobacter aerogens* (16,6%). O microrganismo mais prevalente nos casos de ITU foi a *E. coli*, presente em 8 das 21 culturas positivas (38%). Os dados referentes a prevalência de grupos bacterianos (Gram positivos ou Gram negativos) nas culturas positivas e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos em cada grupo estão representados na Tabela 3. Não houve diferença significativa ($p=0,139$) quanto a prevalência de grupos bacterianos (Gram-positivos ou Gram-negativos) nas ITU entre os grupos com HAC e grupo Controle. Também não houve diferença significativa no perfil de sensibilidade aos antimicrobianos pelas bactérias presentes nas ITU de cada grupo ($p\geq 0,116$), nem mesmo quando se comparou todos os grupos com HAC ao grupo Controle ($p=1,0$).

Entre as amostras de urina dos pacientes com HAC, 14,6% (12/82) apresentaram cultura positiva (ITU), assim como 47,4% (9/19) do grupo Controle. Todos os pacientes com resultados de cultura positivos apresentaram ITU inferior, não havendo casos de ascendência de infecção para o trato urinário superior (pielonefrite) baseado nos achados ultrassonográficos dos pacientes e exames laboratoriais. Dos 74 pacientes coletados, somente oito (10,8%) apresentaram manifestação clínica de ITU (quatro do grupo Controle e quatro do grupo BC). No entanto, 100% dos pacientes do grupo Controle apresentaram alguma alteração em sedimento urinário e/ou diagnóstico por imagem que justificasse a suspeita de ITU, justificando assim sua inclusão neste grupo. Os dados referentes a prevalência de manifestação clínica de ITU em cada grupo estão representados no Quadro 3. Pode-se inferir que há associação significativa entre a prevalência de manifestação clínica de ITU e a ausência de doença metabólica (grupo Controle), bem como com o grau de controle do hipercortisolismo ($p=0,021$). Os sinais clínicos apresentados pelos quatro pacientes do grupo Controle foram polaciúria, hematúria e incontinência urinária. Um dos pacientes que apresentou hematúria teve resultado negativo na cultura e presença de cistos prostáticos ao ultrassom, sugerindo prostatite não bacteriana e/ou hiperplasia prostática.

Dez pacientes (52,6%) do grupo Controle apresentaram espessamento e irregularidade da parede vesical ao ultrassom, 11 (57,9%) pacientes apresentaram leucocitúria (ou piúria) e 16 (84,2%) pacientes apresentaram bacteriúria em graus variados. Neste estudo, a maioria dos casos foi de bacteriúria subclínica (33% (4/12) em cães com HAC espontâneo e 44,44% (4/9) em cães sem a doença metabólica). Dos quatro pacientes do grupo BC que apresentaram sinais clínicos de ITU, um apresentou hematúria, um apresentou incontinência urinária, um apresentou polaciúria e um apresentou odor pútrido na urina. Destes pacientes, três apresentaram espessamento da parede vesical ao ultrassom, e somente estes apresentaram cultura positiva, sendo negativa a cultura do paciente que apresentou incontinência urinária. Nenhum paciente do grupo RD apresentou sinais clínicos ou alterações em exame de imagem compatíveis com ITU, contudo, dois tiveram resultado positivo na cultura. Os quatro pacientes do grupo RD com cultura positiva apresentaram alterações ultrassonográficas sugestivas de ITU (parede vesical espessada e irregular, e/ou presença de sedimento hiperecogênico), embora nenhum apresentasse manifestações clínicas de ITU.

Quanto às alterações de leucograma (Quadro 2), não houve diferença significativa na contagem de leucócitos totais ($p=0,682$) e neutrófilos ($p=0,373$) quando a comparação foi feita entre todos os grupos; no entanto, ao comparar todos os grupos de pacientes com HAC com o grupo Controle, houve diferença significativa ($p=0,041$) quanto a presença de linfopenia. Na Figura 1, pode-se observar que cães com HAC e cultura positiva (ITU) apresentaram contagem de linfócitos abaixo de 1.500 células/ μL ($p=0,005$), sendo que a média da contagem de linfócitos em todos os grupos com HAC esteve entre 1.228/ μL e 1.483/ μL (RD = 1.483/ μL ; CF = 1.228/ μL ; BC = 1.321/ μL). No grupo Controle, a média da contagem de linfócitos foi de 1.987/ μL .

As alterações referentes a sedimento urinário estão representadas na Figura 2 e no Quadro 3. Neste, pode-se observar certa independência entre resultado positivo em cultura urinária e alterações de sedimento urinário, visto que houve um número consideravelmente maior de amostras somente com alterações de sedimento, mas sem ITU. Por exemplo, no grupo RD, três pacientes com cultura negativa apresentaram raros leucócitos. Dos quatro pacientes deste grupo com cultura positiva 3 (75%) apresentaram leucocitúria. No grupo CF, sete pacientes com cultura negativa apresentaram raros leucócitos e raras bactérias por campo. No grupo BC, dentre os pacientes com resultado negativo em cultura, um apresentou bacteriúria e 7 apresentaram algum grau de leucocitúria. Na figura 2, pode-se observar a prevalência de cada alteração em sedimento urinário

por grupo estudado. Ainda, a Figura 3 mostra que os cães com HAC que apresentaram ITU (culturas positivas) também apresentarem baixa densidade urinária ($p=0,005$).

DISCUSSÃO

Apenas quatro pacientes com HAC (4,82%), todos do grupo de bom controle da doença (BC), apresentaram ITU com manifestação clínica. Esta prevalência está de acordo com os dados de literatura, que sugerem que menos de 5% dos cães com HAC e ITU irão apresentar manifestações clínicas (Ling *et al.*, 1979; Forrester, 1999). Ainda, a literatura cita que cerca de 80% dos cães com ITU não apresentam sinais clínicos (Ling, 2004), estando de acordo com os dados aqui apresentados. No entanto, a prevalência de ITU em pacientes com HAC foi menor do que a descrita previamente em trabalhos publicados no milênio passado (Ling *et al.*, 1979; Ihrke *et al.*, 1985, Forrester, 1999), visto que somente 12 casos de 84 (14,6%) portadores deste transtorno metabólico apresentaram resultado positivo em cultura urinária. A diferença de aproximadamente 24,4% a 35,4% entre a prevalência do estudo e a descrita em literatura pode ser justificada devido ao diagnóstico cada vez mais precoce desta endocrinopatia, fazendo com que os pacientes fiquem por menos tempo expostos aos efeitos imunossupressores dos glicocorticoides (Behrend, 2015). Além disso, se avaliada a prevalência de ITU em pacientes recém diagnosticados, a ocorrência foi ainda menor, reforçando a impressão de que atualmente o diagnóstico precoce do HAC reduz a ocorrência de ITU como complicação do hipercortisolismo.

Processos relacionados a imunidade inata do hospedeiro, caracterizados pela liberação de mediadores inflamatórios e citocinas, bem como de células fagocitárias e proteínas séricas relacionadas à inflamação (Song e Abraham, 2008; Underwood e Bevins, 2010), podem ser inibidas pelo cortisol, predispondo a infecção. Com o diagnóstico precoce do HAC, pode-se evitar que o paciente fique exposto a esses efeitos, o que pode explicar a menor prevalência de ITU neste estudo. No entanto, alguns estudos mostram que, em decorrência de uma resposta inflamatória severa, pode haver lesão grave na mucosa do trato urinário inferior, predispondo a perpetuação e cronificação do quadro infeccioso e inflamatório (O'Brien *et al.*, 2015; Flores-Mireles *et al.*, 2015). Devido aos efeitos antiinflamatórios do cortisol, esse tipo de resposta acentuada a uma infecção fica prejudicada em pacientes com HAC (Behrend, 2015) e, portanto, poderia impedir a manutenção do processo de colonização do epitélio por microrganismos, o que talvez também justifique esta menor prevalência de ITU. A diferença significativa ($p=0,024$) na prevalência de ITU entre os grupos Controle e HAC com controle fraco também poderia ser justificada pela ocorrência dessas falhas em montar esta resposta inflamatória acentuada, reduzindo a chance de perpetuar a ITU nesses pacientes. Um estudo demonstrou que ratos imunocomprometidos, que não podem montar uma resposta linfocitária adequada no trato urinário inferior, também são resistentes ao desenvolvimento de cistite crônica Hannan *et al.*, 2012).

Quanto à presença de sedimento urinário, a literatura cita que aproximadamente 18% dos pacientes com HAC e ITU têm leucocitúria e bacteriúria (Ling *et al.*, 1979; Forrester, 1999). Neste estudo, a prevalência de leucocitúria nos casos de HAC e ITU foi de 8,33% em contraste com uma bacteriúria de 100%. A causa mais frequente de leucocitúria é a infecção aguda do trato urinário, associada a diferentes agentes biológicos, entre eles fungos e, mais frequentemente, bactérias (Henry, 1996, Mc Bride, 1998). Outras doenças também podem induzir processo inflamatório no trato urinário, como tumores de bexiga, cálculos urinários e corpo estranho, sendo que os leucócitos podem penetrar no trato urinário a partir de qualquer local de sua estrutura, desde o rim até a uretra (Henry, 1996; Ringsrud, 1995). Neste estudo, a maioria dos casos foi de bacteriúria subclínica, definida como aquela em que há resultado positivo em cultura urinária, mas com ausência de sinais clínicos relacionados a ITU (Weese, 2019).

Diversos estudos mencionam que a bacteriúria subclínica é frequente em cães saudáveis, estando presente em 2,1% a 12% dos casos (McGhie *et al.*, 2014, O'neil *et al.*, 2013, Peterson *et al.*, 2012, Wan *et al.* 2014, Way *et al.*, 2013). Outros estudos citam uma prevalência ainda maior (15% a 74%) naqueles pacientes que apresentam doenças metabólicas como *Diabetes mellitus*, doenças virais (parvovirose em filhotes), pacientes com hérnia de disco intervertebral e/ou com paralisia crônica. Ainda, cita-se que cães tratados com ciclosporina ou glicocorticoides também apresentam maior prevalência de bacteriúria subclínica (Baigi *et al.*, 2017, Koutinas *et al.*, 1998, McGuire *et al.*, 2002, Olby *et al.*, 2017, Peterson *et al.*, 2012, Torres *et al.*, 2005). No entanto, trabalhos recentes não mencionam a atual prevalência de bacteriúria subclínica em cães com HAC espontâneo. Neste

trabalho, verificou-se que a prevalência de bacteriúria subclínica em cães com HAC espontâneo foi de 33% (4/12) e de 44,44% em cães sem doença metabólica.

A baixa densidade específica urinária apresentada pelos cães com HAC pode predispor a ITU (Lulich e Osborne, 1994). A Figura 1 mostra que a maioria dos cães com HAC que apresentaram ITU (culturas positivas) também apresentaram baixa densidade urinária, estando a maioria dos pacientes com densidade abaixo de 1.020. Esse resultado evidencia que a baixa densidade pode ser um fator altamente relacionado a predisposição para desenvolver ITU ($p=0,005$). Da mesma forma, a diferença significativa ($p=0,041$) quanto à presença de linfopenia entre os grupos com HAC e o grupo Controle sugere que os pacientes com HAC possam apresentar alterações em termos imunológicos devido aos efeitos do cortisol, estando mais predispostos a infecções do que cães sem doença endócrina subjacente (Behrend, 2015).

A maior prevalência de bactérias Gram-negativas em relação as Gram-positivas encontrada nos cultivos realizados neste estudo está de acordo com os dados de Rampacci (2018). Além disso, Byron (2019) cita que a *E. coli* é responsável por mais da metade das infecções urinárias em cães. Nesse estudo, esse microrganismo não atingiu essa prevalência, mas foi o que mais causou ITU (38%) nos pacientes participantes, independente do grupo do qual fizeram parte.

CONCLUSÃO

Concluiu-se que a prevalência de ITU na população de cães estudados com HAC é menor do que aquela descrita em estudos do século passado, provavelmente devido ao diagnóstico dessa endocrinopatia ser cada vez mais precoce. No entanto, entre os pacientes com ITU, a prevalência de casos subclínicos é alta mesmo em pacientes com HAC bem controlado. Pacientes com linfopenia e densidade urinária baixa, bem como aqueles com HAC mal controlado com o tratamento estão mais predispostos a desenvolver ITU pois apresentam baixa capacidade de ter resposta imune celular a nível vesical. A presença de HAC, bem como o seu grau de controle, não está correlacionado com o perfil bacteriológico presente nas ITU, bem como com o padrão de sensibilidade aos antimicrobianos pelas bactérias presentes na infecção. Dessa forma, as escolhas de antimicrobianos para tratamento de ITU em pacientes com HAC deve sempre ser realizada baseada em cultura e antibiograma. Além disso, apesar da menor frequência de ITU nos pacientes com HAC estudados, a realização de cultura urinária segue sendo recomendada para evitar complicações relacionadas, em especial, na presença de sinais clínicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aldridge C., Behrend R.J., Kemppainen, R. J. *et al.* Comparison of 2 Doses for ACTH Stimulation Testing in Dogs Suspected of or Treated for Hyperadrenocorticism. 2016. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 30:1637-1641.
- Baigi SR, Vaden SL, Olby NJ. The frequency and clinical implications of bacteriuria in chronically paralyzed dogs. 2017. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 31: 1790-1795.
- Behrend E.N. Canine Hyperadrenocorticism. 2015. In Feldman E.C., Nelson R.W., Reusch C.E *et al.* *Canine and Feline Endocrinology*. 4 ed. St. Louis Saunders, p.377-444.
- Behrend E.N., Kooistra H.S., Nelson R. *et al.* Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal). 2013. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 27:1292-1304.
- Bishop B., Lattan P. Canine Hyperadrenocorticism. 2015. *Veterinary Focus*. 25(1): 48-56.
- Byron J.K. Urinary Tract Infection. 2019. *Vet Clin Small Anim*. 49: 211-221
- Damborg P., Broens E.M., Chomel B.B. *et al.* Bacterial Zoonoses Transmitted by Household Pets: State-of-the-Art and Future Perspectives for Targeted Research and Policy Actions. 2016. *J Comp Pathol*. 155:27-40.
- Dorsch R., Von Vopelius-Feldt C., Wolf G. *et al.* Feline urinary tract pathogens: prevalence of bacterial species and antimicrobial resistance over a 10- year period. 2015. *Ver Rec*. 176:201.
- Feldman, E.C. Hiperadrenocorticism. 2004. In: Ettinger, S.J. & Feldman, E.C. *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. Guanabara Koogan, 5ed, 2v, c154, p1539-1552.
- Flores-Mireles A.L., Walker J.N., CAPARON M. *et al.* Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. 2015. *Nat Rev Microbiol*. 13(5):269-84.
- Forrester S.D., Troy G.C., Dalton M.N. *et al.* 1999. Retrospective evaluation of urinary tract infection in 42 dogs with hyperadrenocorticism or diabetes mellitus or both. *J Vet Intern Med*. 13:557-560.

- Hannan T.J., Totsika M., Mansfield K.J. *et al.* Host–pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection. 2012. *FEMS Microbiol Rev.* 36:616–648.
- Henry JB, Lauzon RB, Schumann GB. Basic Examination of urine. In: Henry JB, editor. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 411-56.
- Ihrke P.J., Norton A.L., Ling G.V. 1985. *et al.* Urinary tract infection associated with long-term corticosteroid administration in dogs with chronic skin diseases. *J Am Vet Med Assoc.* 186:43–46.
- Koutinas AF, Heliadis N, Saridomichelakis MN. *et al.* Asymptomatic bacteriuria in puppies with canine parvovirus infection: a cohort study. 1998. *Veterinary Microbiology.* 63: 109-116.
- Ling, G.V. Infecções bacterianas do trato urinário. 2004. In: Ettinger, S.J. & Feldman, E.C. *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. Guanabara Koogan, 5ed, 2v, c154, p1768-1770.
- Ling G.V., Stabenfeldt G.H., Comer K.M. *et al.* Canine hyperadrenocorticism: Pretreatment clinical and laboratory evaluation of 117 cases. 1979. *J Am Vet Med Assoc.* 174:1211–1215.
- Lulich JP, Osborne CA: Bacterial infections of the urinary tract. In Ettinger SJ, Feldman EC, editors: *Textbook of veterinary medicine*, Philadelphia, 1994.
- Mc Bride LJ. Chemical examination of urine. In: Mc Bride LJ. *Textbook of urinalysis and body fluids*. Philadelphia: Lippincott; 1998. p.60-76.
- McGhie JA, Schulman R, Ridgway MD. *et al.* Detection of occult urinary tract infection in dogs with diabetes mellitus. 2002. *J. Am. Med. Association.* 38: 541-544.
- McGhie JA, Stayt J, Hosgood GL. Prevalence of bacteriuria in dogs without clinical signs of urinary tract infection presenting for elective surgical procedures. 2014. *Australian Veterinary Journal.* 92:33-37.
- Nelson R.W. Distúrbios Endócrinos. 2010. In: Nelson R.W, Couto C.G. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. Rio de Janeiro: Elsevier, Cap.6, p.697-851.
- Nichols R. Complications and Concurrent Disease Associated with Canine Hyperadrenocorticism. 1997. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.* 27(2), 309–320.
- O’Brien P., Hannan T.J., Schaeffer A.J. *et al.* Are you experienced? Understanding bladder innate immunity in the context of recurrent urinary tract infection. 2015. *Curr Opin Infect Dis.* 28(1):97-105.
- Olby NJ, Vaden SL, Williams K. *et al.* Effect of cranberry extract on frequency of bacteriuria in dogs with acute thoracolumbar disk herniation: a randomized controlled clinical trial. 2017. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 31: 60-68.
- O’Neil E, Horney B, Burton S. *et al.* 2013. Comparisson of wet-mount, Wright-Giemsa and Gram-stained urine sediment for predicting bacteriuria in dogs and cats. *Canadian Veterinary Journal.* 54: 1061-1066.
- Pasternak J. Novas metodologias de identificação de micro-organismos: MALDI-TOF. 2012. *Einstein.* 10(1):118-119.
- Peterson M.E. 2007. Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice.* 22(1):2-11.
- Peterson ME, Torres SMF, Rendahl A. *et al.* 2012. Frequency of urinary tract infection in dogs with inflammatory skin disorders treated with ciclosporin alone or in combination with glucocorticoid therapy: a retrospective study. 23: 201-243.
- Pöppl AG., Coelho IC, Silveira CA. *et al.* Frequency of Endocrinopathies and Characteristics of Affected Dogs and Cats in Southern Brazil (2004-2014). 2016. *Acta Scientiae Veterinariae.* 44: 1379.
- Rampacci, E., Bottinelli M., Stefanetti V. *et al.* Antimicrobial susceptibility survey on bacterial agents of canine and feline Urinary Tract Infections: weight of the empirical treatment. 2018. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* 13: 192-196.
- Ringsrud K.M., Linné J.J. Atlas of Urine Sediment Constituents. In: Ringsrud KM, Linné JJ. *Urinalisis and body fluids: a color text and atlas*. St. Louis (USA): Mosby; 1995. p.93-178.
- Smee N., Loyd K., Grauer G. UTIs in Small Animal Patients: Part 1: Etiology and Pathogenesis. 2013. *Journal of the American Animal Hospital Association.* 49(1): 1-7.
- Song J., Abraham S.N. Innate and adaptive immune responses in the urinary tract. 2008. *Eur J Clin Invest.* 38(2):21–28.
- Torres SMF, Diaz SF, Nogueira SA. *et al.* Frequency of urinary tract infection among dogs with pruritic disorders receiving long-term glucocorticoid treatment. 2005. *Journal of American Veterinary Medicine Association.* 227: 239-243.
- Underwood M.A., Bevins C.L. Defensin-barbed innate immunity: clinical associations in the pediatric population. 2010. *Pediatrics.* 125:1237–1247.

- Wan SY, Hartmann FA, Jooss. *et al.* 2014. Prevalence and clinical outcome of subclinical bacteriuria in female dogs. *Journal of American Veterinary Medicine Association.* 245: 106-112.
- Way LI, Sullivan LA, Johnson V. *et al.* 2013. Comparisson of routine urinalysis and urine Gram stain for detection of bacteria in dogs. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* 23: 23-28.
- Weeze JS, Blondeau J, Boothe D. *et al.* 2011. Antimicrobial Use Guidelines for Treatment of Urinary Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. *Veterinary Medicine International.*
- Weeze JS, Blondeau J, Boothe D. *et al.* 2019. 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.* 247: 8-25.

Quadro 1. Valores de médias e desvio padrão por idade, prevalência de sexo, status gonadal e tempo de diagnóstico de cada grupo.

	GRUPO			
	RD (n= 27)	CF (n= 21)	BC (n=34)	CONTROLE (n=19)
Idade (anos)	11,1 (± 3,0)	12,1 (± 3,8)	11,1 (± 2,5)	8,9 (± 4,2)
Fêmeas (%)	18 (66,7)	19 (90,5)	26 (76,5)	(10) 52,6
Gonadectomizados (%)	24 (88,9)	21 (100)	31 (91,2)	(12) 63,2
Tempo de diagnóstico (meses)	-	13,6 (± 10,8)	15,3 (± 13,4)	-

Quadro 2. Médias e desvio padrão de resultados de exames hematológicos, bioquímicos e de mensuração de cortisol pós-ACTH de cada grupo.

	GRUPO				VALOR DE REFERÊNCIA
	RD (n= 27)	CF (n= 21)	BC (n=34)	CONTROLE (n=19)	
Leucócitos totais (/μL)	11.641 (± 6.257)	10.860 (±3.083)	8.911 (± 2802)	13.873 (± 6344)	6.000-17.000*
Neutrófilos segmentados (/μL)	8.960 (± 5.718)	8.498 (± 2.732)	7.005 (± 2.230)	9.631 (± 4.994)	3.000-11.500*
Linfócitos (/μL)	1.483 (± 798)	1.228 (± 568)	1.321 (± 656)	1.987 (± 1.022)	1.000-4.800*
Densidade urinária	1.020 (± .012)	1.026 (± .017)	1.026 (± .013)	1.040 (± .015)	> 1.030*
Fosfatasa alcalina (U/L)	852,0 (± 1.259,0)	531,1 (± 612,3)	422,9 (± 714,3)	134,0 (± 141,9)	<156*
Alanina amino- transferase (U/L)	222,9 (± 205,3)	131,4 (±81,6)	97,7 (± 89,9)	97,4 (± 85,6)	<102*
Creatinina (mg/dL)	0,83 (± 0,35)	0,81 (± 0,35)	0,66 (± 0,22)	0,95 (± 0,35)	0,5-1,5*
Ureia (mg/dL)	48,4 (± 22,9)	48,7 (± 21,2)	48,7 (± 20,8)	45,2 (± 17,6)	21-60*
Colesterol (mg/dL)	343,3 (± 203,7)	280,6 (± 151,7)	226,0 (± 87,3)	193,8 (± 52,6)	135-270*
Triglicerídeos (mg/dL)	233,9 (± 234,9)	182,9 (± 138,8)	228,6 (± 217,4)	133,3 (± 134,7)	20-112*
Glicose (mg/dL)	108,6 (± 21,3)	107,5 (± 22,7)	112,5 (± 26,6)	93,1 (± 24,8)	65-118*
Cortisol pós-ACTH (ng/mL)	231,2 (± 115,5)	95,5 (± 37,0)	45,4 (±15,7)	-	20-60**

*Valor de Referência do Laboratório (LACVET-UFRGS):

<https://www.ufrgs.br/lacvet/servicos/tabela-de-referencias/>. ** BEHEREND, 2015, P. 418.

Quadro 3. Prevalência (N e %) de ITU, manifestação clínica de ITU e alterações de sedimento urinário referentes a cada grupo.

	GRUPO				p
	RD (n= 27)	CF (n= 21)	BC (n= 34)	CONTROLE (n= 19)	
ITU	4 (14,8)	2 (9,5)	6 (17,6)	9 (47,4)	0,024
Manifestação clínica	0 (0)	0 (0)	4 (11,8)	4 (21,1)	0,021
Bacteriúria	18 (66,6)	13 (61,9)	23 (67,6)	17 (89,5)	0,584
Proteinúria	19 (70,4)	18 (85,7)	27 (79,4)	15 (78,9)	0,953
Leucocitúria	12 (44,4)	9 (42,8)	16 (47,0)	11 (57,9)	0,034
Sangue Oculto	15 (55,5)	13 (61,9)	20 (58,8)	11 (57,9)	0,726

Quadro 4. Prevalência (N e %) de grupos bacterianos (Gram positivos ou Gram negativos) nas culturas positivas em cada grupo e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos.

	GRUPO				p
	RD (n= 4)	CF (n= 2)	BC (n= 6)	CONTROLE (n= 8)	
Gram negativo	4 (100)	2 (100)	2 (33,3)	6 (75,0)	0,139
Antimicrobiano (sensível)					
AMC	2 (50)	2 (100)	4 (66,7)	7 (77,8)	1,000
CFE	1 (25)	1 (50)	4 (66,7)	6 (66,7)	0,458
DOX	1 (25)	2 (100)	3 (50)	3 (33,3)	0,254
NIT	2 (50)	2 (100)	3 (50)	5 (55,6)	0,722
SUT	4 (100)	1 (50)	5 (83,3)	6 (66,7)	0,545
ENO	3 (75)	0 (0)	4 (66,7)	7 (77,8)	0,116

AMC: amoxicilina com ácido clavulânico, CFE: cefalexina, DOX: doxiciclina, NIT: nitrofurantoína, SUT: sulfame-toxazol com trimetoprima, ENO: enrofloxacina.

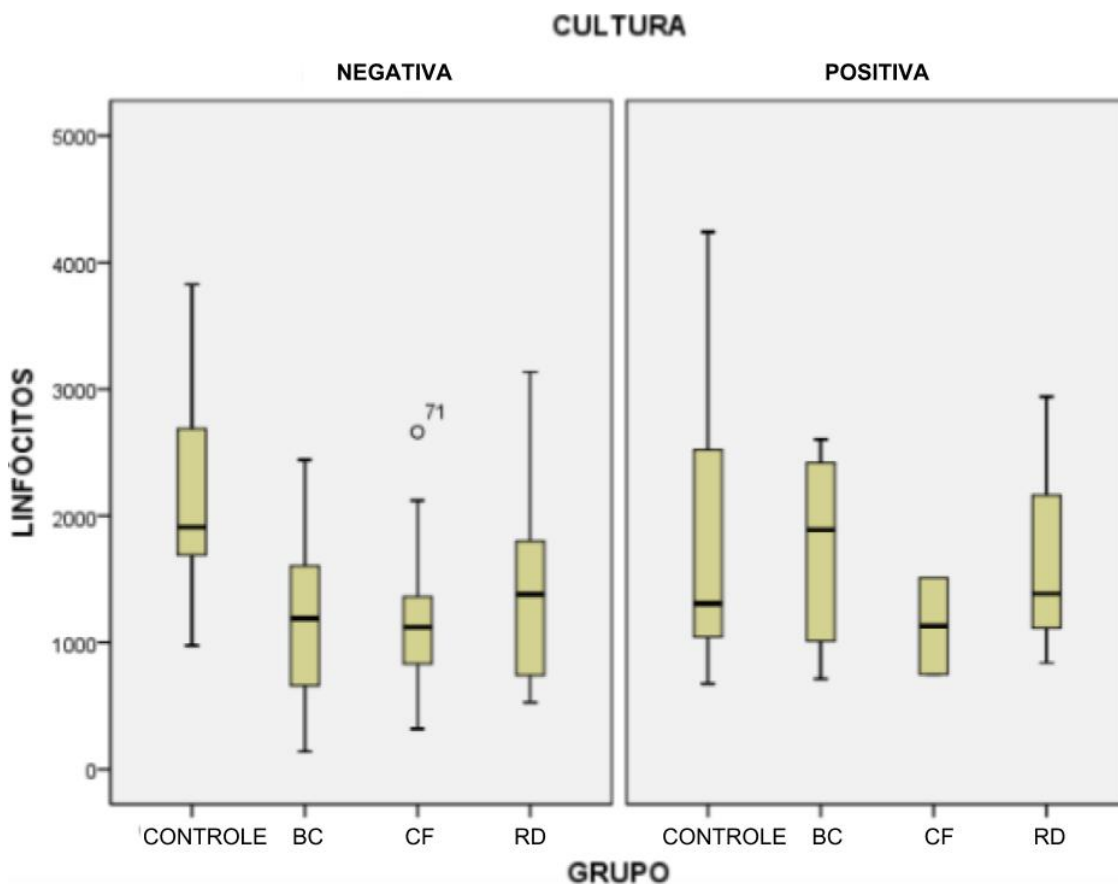


Fig1. Ralação entre contagem de linfócitos (células/ μ L) e crescimento bacteriano em cada grupo.

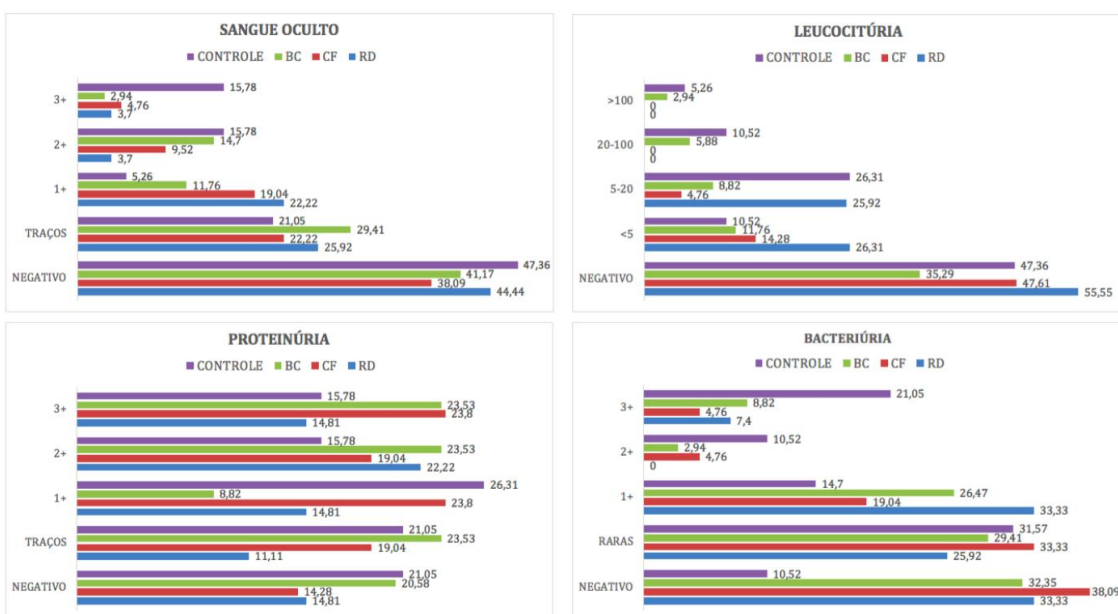


Fig2. Prevalência de alterações em sedimento urinário em cada grupo. O eixo vertical apresenta a quantificação por campo de visualização em microscópio (em cruzes para proteína, bactéria e sangue oculto, e em número de células por campo para leucócitos). O eixo horizontal mostra a prevalência (%) de cada alteração por grupo.

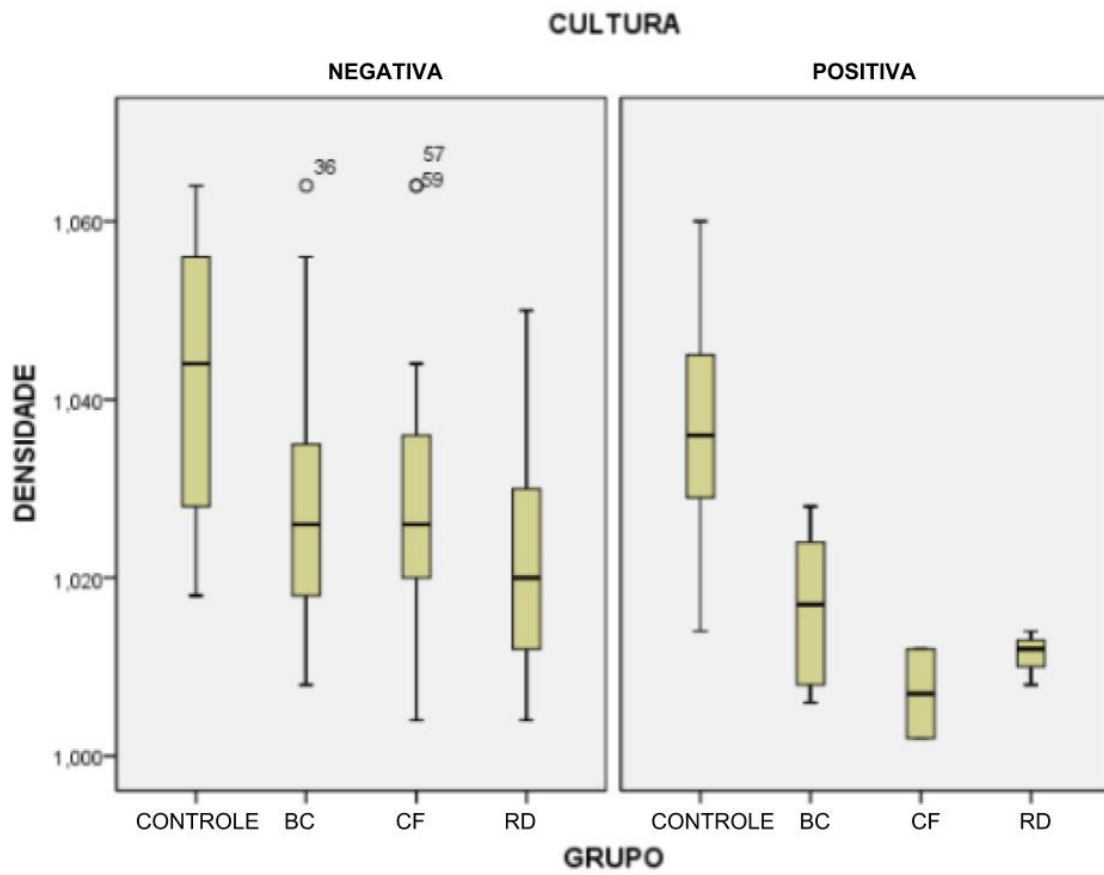


Fig3. Ralação entre densidade urinária e crescimento bacteriano em cada grupo.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hipercortisolemia presente nos pacientes com HAC levam a alterações orgânicas que os tornam predispostos a desenvolver ITU, como linfopenia, baixa densidade urinária e fraca resposta inflamatória a nível vesical. No entanto, a prevalência de ITU verificada neste estudo foi menor do que a descrita na literatura. Embora se esperasse que os pacientes não tratados tivessem uma maior prevalência de ITU, isto não foi comprovado neste estudo, provavelmente devido ao fato de os pacientes estarem sendo diagnosticados mais precocemente do que em décadas passadas, por conta de avanços em técnicas de diagnóstico, assim como ao maior cuidado por parte dos tutores destes pacientes. Os dados referentes a prevalência de bacteriúria subclínica constatada neste trabalho fornece informações atualizadas para a literatura da área, visto que outros estudos mais recentes neste sentido não abordaram a população de cães com HAC espontâneo. Embora se esperasse diferenças entre os grupos bacterianos presentes nas ITU de cães com e sem HAC, isto não foi constatado neste trabalho, não havendo diferença significativa entre as espécies de microorganismos presentes nas ITUs bem como no seu perfil de resistências aos antimicrobianos. De qualquer forma, deve-se ter cautela ao tratar ITU subclínicas, visto que a literatura recente recomenda que somente sejam tratados aqueles pacientes com bacteriúria e manifestações clínicas presentes, evitando-se assim, a exposição desnecessária destes pacientes as drogas antimicrobianas, frente a uma crescente tendência a multirresistências por parte dos microorganismos a nível mundial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALDRIDGE, C.; BEHEREND, R.J.; KEMPPAINEN, R. J. *et al.* Comparison of 2 Doses for ACTH Stimulation Testing in Dogs Suspected of or Treated for Hyperadrenocorticism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 30:1637–1641, 2016.

ANDERSON, C.R.; BICHARD, S.J.; POWERS, B.E. *et al.* Surgical treatment of adrenocortical tumors: 21 cases (1990–1996). **Journal of the American Animal Hospital Association**. 37, 93–97, 2001.

ARENAS, C.; MELIÁN, C.; PÉREZ-ALENZA, M. D. Evaluation of 2 trilostane protocols for the treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism: twice daily versus once daily. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 27, 1478–1485, 2013.

ARENAS, C.; MELIÁN, C.; PÉREZ-ALENZA, M. D. Long-term survival of dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism: a comparison between mitotane and twice daily trilostane treatment. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 28, 473–480, 2014.

BARRERA, J. S. Evaluation of risk factors for outcome associated with adrenal gland tumors with or without invasion of the caudal vena cava and treated via adrenalectomy in dogs: 86 cases (1993–2009). **Journal of the American Veterinary Medical Association**. 242, 1715–1721, 2013.

BARSANTI, J. A. Genitourinary infections. In: GREENE, C. E. **Infectious diseases of the dog and cat**. 2 ed. Philadelphia: WB Saunders, p. 626-645, 1998.

BEATRICE, L.; BORETTI, F.S.; SIEBER-RUCKSTUHL, N.S. *et al.* 2018. Concurrent endocrine neoplasias in dogs and cats: a retrospective study (2004–2014). **Veterinary Record**. 182, 323, 2018.

BEHREND, E.N. Canine Hyperadrenocorticism. In FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W.; REUSCH, C.E *et al.* **Canine and Feline Endocrinology**. 4 ed. St. Louis Saunders, p.377–444, 2015.

BEHREND, E. N.; KOOISTRA, H.S.; NELSON, R. *et al.* Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal). **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 27:1292-1304, 2013.

BENAGLI C.; ROSSI, V.; DOLINA, M. *et al.* Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for the identification of clinically relevant bacteria. **PLoS One**. 6(1):16424, 2011.

BENNAIM, M.; SHIEL, R. E.; FORDE, C. *et al.* Evaluation of individual low-dose dexamethasone suppression test patterns in naturally occurring hyperadrenocorticism in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 32(3): 967-977, 2018.

BISHOP, B.; LATTAN, P. Canine Hyperadrenocorticism. **Veterinary Focus**. 25(1): 48-56, 2015.

BONADIO, C. M.; FELDMAN, E.C.; COHEN, T.A. *et al.* Comparison of adrenocorticotrophic hormone stimulation test results started 2 versus 4 h after trilostane administration in dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 28, 1239–1243, 2014.

BYRON, J. K. Urinary Tract Infection. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. 49: 211-221, 2019.

CLEMENTE, M.; DE ANDRÉS, P.J.; ARENAS, C. *et al.* Comparison of non-selective adrenocorticolysis with mitotane or trilostane for the treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Veterinary Record**. 161, 805–809, 2007.

DAMBORG, P.; BROENS, E.M.; CHOMEL, B.B. *et al.* Bacterial Zoonoses Transmitted by Household Pets: State-of-the-Art and Future Perspectives for Targeted Research and Policy Actions. **Journal of Comparative Pathology**. 155:27-40, 2016.

DE FORNEL, P.; DELISLE, F.; DEVAUCHELLE, P. *et al.* Effects of radiotherapy on pituitary corticotroph macrotumors in dogs: a retrospective study of 12 cases. **Canadian Veterinary Journal**. 48, 481–486, 2007.

DOLERA, M. Volumetric-modulated arc stereotactic radiotherapy for canine adrenocortical tumours with vascular invasion. **Journal of Small Animal Practice**. 57, 710–717, 2016.

DORSCH, R.; VON VOPELIUS-FELDT, C.; WOLF, G. *et al.* Feline urinary tract pathogens: prevalence of bacterial species and antimicrobial resistance over a 10- year period. **Veterinary Record**. 176:201, 2015.

EIGENMANN, J. E.; PETERSON, M. E. Diabetes mellitus associated with other endocrine disorders. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. 14:837, 1984.

FELDMAN, E.C. Evaluation of twice-daily lower-dose trilostane treatment administered orally in dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. **Journal of the American Veterinary Medical Association (JAVMA)**. 238, 1321– 1328, 2011.

FELDMAN, E.C. KASS, P. H. Trilostane dose versus body weight in the treatment of naturally occurring pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 26, 1078–1080, 2012.

FLORES-MIRELES, A.L.; WALKER, J.N.; CAPARON, M. *et al.* Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. **Nature Reviews Microbiology**. 13(5):269–84, 2015.

FORRESTER, S. D.; TROY, G. C.; DALTON, M. N. *et al.* Retrospective evaluation of urinary tract infection in 42 dogs with hyperadrenocorticism or diabetes mellitus or both. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 13:557-560, 1999.

- FRACASSI, F.; MANDRIOLI, L.; SHEHDULA, D. *et al.* Complete surgical removal of a very enlarged pituitary corticotroph adenoma in a dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**. 50, 192–197, 2014.
- GALAC, S.; REUSCH, C.E.; KOOISTRA, H.S. *et al.* Suprarrenais (Adrenais). In.: RIJNBERK, A.; KOOISTRA, H. S. **Endocrinologia Clínica de Cães e Gatos**. São Paulo:Roca, ed. 2, cap. 4, p.101-108, 2013.
- GILOR, C., GRAVES, T.K. Interpretation of Laboratory Tests for Canine Cushing's Syndrome. **Topics in Companion Animal Medicine**. 26, 98–108, 2011.
- GOOSSENS, M.M.; FELDMAN, E.C.; THEON, A.P. *et al.* 1998. Efficacy of cobalt 60 radiotherapy in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. 212, 374–376, 1998.
- GOULD, S. M.; BAINES, E.A.; MANNION, P.A. *et al.* Use of endogenous ACTH concentration and adrenal ultrasonography to distinguish the cause of canine hyperadrenocorticism. **Journal of Small Animal Practice**. 42:113, 2001.
- GRAUER, G. F. Distúrbios do Trato Urinário. In.: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, ed. 4, cap. 45, p. 663-669, 2010.
- GRECO, D.S.; PETERSON, M.E.; DAVIDSON, A.P. *et al.* Concurrent pituitary and adrenal tumors in dogs with hyperadrenocorticism: 17 cases (1978–1995). **Journal of the American Veterinary Medical Association**. 214:1349–1353, 1999.
- GRIEBSCH, C.; LEHNERT, C.; WILLIAMS, G.J. *et al.* Effect of trilostane on hormone and serum electrolyte concentrations in dogs with pituitarydependent hyperadrenocorticism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 28, 160–165, 2014.
- GRIFFIN, D.W.; GREGORY, C.R. Prevalence of bacterial urinary tract infection after perineal urethrostomy in cats. **Journal of American Veterinary Medical Association**. 200(5):681–684, 1992.
- HANNAN, T.J.; TOTSIKA, M.; MANSFIELD, K.H. *et al.* Host–pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection. **FEMS Microbiology Reviews**. 36:616–648, 2012.
- HAUPTMAN, S.P.; TOMASI, T.B. The secretory immune system. In: FUDENBER, H. H. *et al.*, eds. **Basic and Clinical Immunology**. Los Altos (CA): Lange Medical Publications. 170, 1976.
- HERRTAGE, M.E.; RAMSEY, I.K. Canine hyperadrenocorticism, In: MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. (Eds.), **BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology**. 4 ed. British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, England, p. 167–189, 2012.

IHRKE, P.J.; NORTON, A.L.; LING, G.V. *et al.* Urinary tract infection associated with long-term corticosteroid administration in dogs with chronic skin diseases. **Journal of American Veterinary Medicine Association**. 186:43–46, 1985.

HOOTON, T. M. Uncomplicated urinary tract infection. **New England Journal of Medicine**. 366:1028–1037, 2012.

HURST, R. E. Structure, function, and pathology of proteoglycans and glycosaminoglycans in the urinary tract. **World Journal of Urology**. 12(1):3–10, 1994.

KENT, M.S.; BOMMARITO, D.; FELDMAN, E.C. *et al.* Survival, neurologic response, and prognostic factors in dogs with pituitary masses treated with radiation therapy and untreated dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 21, 1027–1033, 2007.

KOOISTRA, H. S., GALAC, S. Recent advances in the diagnosis of Cushing's syndrome in dogs. **Topics in Companion Animal Medicine**. 27, 21–24, 2012.

KROISS, M.; QUINKLER, M.; ALLOLIO, B. *et al.* Drug interactions with mitotane by induction of CYP3A4 metabolism in the clinical management of adrenocortical carcinoma. **Clinical Endocrinology**. 75, 585–591, 2011.

KYLES, A.E.; FELDMAN, E.C.; DE COCK, H.E. *et al.* Surgical management of adrenal gland tumors with and without associated tumor thrombi in dogs: 40 cases (1994–2001). **Journal of the American Veterinary Medical Association**. 223, 654–662, 2003.

KIVISTÖ, A.K.; VASENIUS, H.; SANDHOLM, M. Canine bacteruria. **Journal of Small Animal Practice**. 18(11):707-712, 1977.

LANG, J. M.; SCHERTEL, E.; KENNEDY, S. *et al.* Elective and emergency surgical management of adrenal gland tumors: 60 cases (1999–2006). **Journal of the American Animal Hospital Association**. 47, 428–435, 2011.

LEVISON, M. E.; KAYE, D. Treatment of complicated urinary tract infections with an emphasis on drug-resistant Gram-negative uropathogens. **Current Infectious Disease Reports**. 15:109–115, 2013.

LICHTENBERGER, P.; HOOTON, T. M. Complicated urinary tract infections. **Current Infectious Disease Reports**. 10:499–504, 2008.

LILLY, J. D.; PARSONS, C. L. Bladder surface glycosaminoglycans is a human epithelial permeability barrier. **Surgery, Gynecology & Obstetrics**. 171 (6):493–496, 1990.

LING, G. V. *et al.* Aerobic bacterial flora of the prepuce, urethra and vagina of normal adult dogs. **Journal of American Veterinary Medicine Association**. 172:914, 1977.

LING, G.V. Infecções bacterianas do trato urinário. 2004. In.: Ettinger, S.J. & Feldman, E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. Guanabara Koogan, 5ed, 2v, c154, p1768-1770.

LING, G.V.; NORRIS, C.R.; FRANTI, C.E. *et al.* Interrelations of organism prevalence, specimen collection method, and host age, sex, and breed among 8,354 canine urinary tract infections (1969–1995). **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 15(4):341-347, 2001.

LING, G. V.; STABENFELDT, G. H.; COMER, K. M. *et al.* Canine hyperadrenocorticism: Pretreatment clinical and laboratory evaluation of 117 cases. **Journal of American Veterinary Medicine Association**. 174:1211–1215, 1979.

LING, G. V. Therapeutic strategies involving antimicrobial treatment of the canine urinary tract. **Journal of American Veterinary Medicine Association**. 185(10):1162-1164, 1984.

LING, G. V. Urinary Tract Infections. In **Lower Urinary Tract Diseases of Dogs and Cats**. Philadelphia. Mosby Year Book, p. 115-128, 1995.

MARIANI, C. L.; SCHUBERT, T.A.; HOUSE, R.A. *et al.* Frameless stereotactic radiosurgery for the treatment of primary intracranial tumours in dogs. **Veterinary and Comparative Oncology**. 13, 409–423, 2015.

MASSARI, F.; NICOLI, S.; ROMANELLI, G. *et al.* Adrenalectomy in dogs with adrenal gland tumors: 52 cases (2002–2008). **Journal of the American Veterinary Medical Association**. 239, 216–221, 2011.

MAYHEW, P.D.; CULP, W.T.; HUNT, G.B. *et al.* Comparison of perioperative morbidity and mortality rates in dogs with noninvasive adrenocortical masses undergoing laparoscopic versus open adrenalectomy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. 245, 1028–1035, 2014.

MAYHEW, P.D.; CULP, W.T.N.; BALSÀ, I.M. *et al.* Phrenicoabdominal venotomy for tumor thrombectomy in dogs with adrenal neoplasia and suspected vena caval invasion. **Veterinary Surgery**. 47, 227–235, 2018.

MEIJ, B. P.; KOOISTRA, H. S.; RIJNBERK, A. Sistema Hipotalâmico-hipofisário. In.: RIJNBERK, A.; KOOISTRA, H. S. **Endocrinologia Clínica de Cães e Gatos**. 2 ed. São Paulo:Roca. p. 20, 2013.

MEIJ, B. P. Hypophysectomy as a treatment for canine and feline Cushing's disease. **Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice**. 31, 1015–1041, 2001.

MEIJ, B.; VOORHOUT, G.; RIJNBERK, A. Progress in transsphenoidal hypophysectomy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs and cats. **Molecular and Cellular Endocrinology**. 197, 89–96, 2002.

MENGOLI, C.; AROSIO, E.; BONATO, D. *et al.* Diagnostic value and biological significance of antibody-coated bacteria in urine. **Journal of Clinical Pathology**. 33(2):183–187, 1980.

NAGATA, N.; KOGIMA, K.; YUKI, M. Comparison of Survival Times for Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism in a Primary-Care Hospital: Treated with Trilostane versus Untreated. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 31, 22-28, 2017.

NEIGER, R.; RAMSEY, I.; O'CONNOR, J. *et al.* Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Veterinary Record**. 150, 799–804, 2002.

NELSON, R.W. Distúrbios Endócrinos. In: NELSON, R.W; COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, Cap.6, p.812-838, 2010.

NICHOLS, R. Complications and Concurrent Disease Associated With Canine Hyperadrenocorticism. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. 27(2), 309–320, 1997.

NIELUBOWICZ, G. R.; MOBLEY, H. L. Host–pathogen interactions in urinary tract infection. **Nature Rev Urol**. 7:430–441, 2010.

NOGUCHI, K.; TSUKUMI, K.; URANO, T. Qualitative and quantitative differences in normal vaginal flora of conventionally reared mice, rats, hamsters, rabbits, and dogs. **Comparative Medicine**. 53(4):404-412, 2003.

O'BRIEN, V. P.; HANNAN, T. J.; SCHAEFFER, A. J., *et al.* Are you experienced? Understanding bladder innate immunity in the context of recurrent urinary tract infection. **Current Opinion in Infectious Disease**. 28(1):97–105, 2015.

PARSONS, C. L. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis. **Urology**. 69(4):9–16, 2007.

PASTERNAK, J. Novas metodologias de identificação de micro-organismos: MALDI-TOF. **Einstein**. 10(1):118-119, 2012.

PETERSON, M. E.; ALTSZULER, N.; NICHOLS, C. E. Decreased insulin sensitivity and glucose intolerance in spontaneous canine hyperadrenocorticism. **Research in Veterinary Science**. 36:177, 1984.

PETERSON, M. E.; NESBIT, G. H.; SCHAER, M. Diagnosis and management of concurrent diabetes mellitus and hyperadrenocorticism in thirty dogs. **Journal of American Veterinary Medicine Association**. 183:103, 1983.

PÖPPL, A.G.; COELHO, I.C.; SILVEIRA, C.A. *et al.* Frequency of Endocrinopathies and Characteristics of Affected Dogs and Cats in Southern Brazil (2004-2014). **Acta Scientiae Veterinariae**. 44: 1379, 2016.

PRESSLER, B.; BARGES, J. W. Urinary tract infections. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E.C. EDS. **Textbook of small animal veterinary internal medicine**. 7th ed. St. Louis (MO): Saunders Elsevier; p. 2036-2047, 2010.

RAMPACCI, E.; BOTTINELLI, M. STEFANETTI, V. *et al.* Antimicrobial susceptibility survey on bacterial agents of canine and feline Urinary Tract Infections: weight of the empirical treatment. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**. 13: 192-196, 2018.

RAMSEY, I.K. Trilostane in dogs. **Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice**. 40, 269–283, 2010.

REID, L.E.; BEHREND, E.N.; MARTIN, L.G. *et al.* Effect of trilostane and mitotane on aldosterone secretory reserve in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 28, 443–450, 2014.

REUSCH, C.E. Hyperadrenocorticism. In: S.J. ETTINGER & E.C. FELDMAN (Eds.), **Textbook of Veterinary Medicine**. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 6ed, p. 1592-1610. 2005.

REUSCH, C. E.; FELDMAN, E. C. Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia: pretreatment evaluation of 41 dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 5(1):3-10, 1991.

RILEY, M. A.; WERTZ, J. E. Bacteriocins: evolution, ecology, and application. **Annual Review of Microbiology**. 56:117–137, 2002.

RUCKSTUHL, N. S.; NETT, C.; REUSCH, C.E. Results of clinical examinations, laboratory tests, and ultrasonography in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane. **American Journal of Veterinary Research**. 63, 506–512, 2002.

SAID, J. W.; VAN DE VELDE, R.; GILLESPIE, L. Immunopathology of interstitial cystitis. **Mod Pathol**. 2(6):593–602, 1989.

SANDERS, K.; KOOISTRA, H. S.; GALAC, S. Treating canine Cushing's syndrome: Current options and future prospects. **The Veterinary Journal**. 241, 42-51, 2018.

SAWADA, H.; MORI, A.; LEE, P. *et al.* Pituitary size alteration and adverse effects of radiation therapy performed in 9 dogs with pituitarydependent hypercortisolism. **Research in Veterinary Science**. 118, 19–26, 2018.

SBIERA, S.; LEICH, E.; LIEBISCH, G. *et al.* Mitotane inhibits sterol-o-acyl transferase 1 triggering lipid-mediated endoplasmic reticulum stress and apoptosis in adrenocortical carcinoma cells. **Endocrinology** 156, 3895–3908, 2015.

SIEBER-RUCKSTUHL, N. S.; BORETTI, F.S.; WEGNER, M. *et al.* Cortisol, aldosterone, cortisol precursor, androgen and endogenous ACTH concentrations in dogs

- with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane. **Domestic Animal Endocrinology**. 31, 63–75, 2006.
- SIEBER-RUCKSTUHL, N.S.; BORETTI, F.S.; WEGNER, M. *et al.* Serum concentrations of cortisol and cortisone in healthy dogs and dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane. **Veterinary Record**. 163, 477–481, 2008.
- SMEE, N.; LOYD, K.; GRAUER, G. UTIs in Small Animal Patients: Part 1: Etiology and Pathogenesis. **Journal of the American Animal Hospital Association**. 49(1): 1-7, 2013.
- SONG, J.; ABRAHAM, S. N. Innate and adaptive immune responses in the urinary tract. **European Journal of Clinical Investigation**. 38(2):21–28, 2008.
- SPENCER, J. D.; SHWADERER, A.L.; BECKNELI, B. *et al.* The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. **Pediatric Nephrology**. 29(7): 1139–1149, 2014.
- SVANBORG-EDÉN, C.; SVENNERHOLM, A. M. Secretory immunoglobulin A and G antibodies prevent adhesion of Escherichia coli to human urinary tract epithelial cells. **Infect Immun**. 22(3):790–797, 1978.
- UNDERWOOD, M. A.; BEVINS, C. L. Defensin-barbed innate immunity: clinical associations in the pediatric population. **Pediatrics**. 125:1237–1247, 2010.
- VAN RIJN, S. J.; GALAC, S.; TRYFONIDOU, M.A. *et al.* The influence of pituitary size on outcome after transsphenoidal hypophysectomy in a large cohort of dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 30, 989–995, 2016.
- VEYTSMAN, I.; NIEMAN, L.; FOJO, T. Management of endocrine manifestations and the use of mitotane as a chemotherapeutic agent for adrenocortical carcinoma. **Journal of Clinical Oncology**. 27, 4619–4629, 2009.
- WEEZE, J.S.; BLONDEAU, J.; BOOTHE, D. *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. **Veterinary Medicine International**. 2011.
- WEEZE, J. S.; BLONDEAU, J.; BOOTHE, D. *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**. 247: 8-25, 2019.
- WITT, A. L., NEIGER, R. Adrenocorticotrophic hormone levels in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism following trilostane therapy. **Veterinary Record**. 154, 399–400, 2004.

YOUNG, R.B.; BRYSON, M.J.; SWEAT, M.L. *et al.* Complexing of DDT and o, p'DDD with adrenal cytochrome P-450 hydroxylating systems. **Journal of Steroid Biochemistry**. 4, 585–591, 1973.

ZWINGENBERGER, A. L.; POLLARD, R.E.; TAYLOR, S.L. *et al.* Perfusion and volumeresponse of canine brain tumors to stereotactic radiosurgery and radiotherapy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 30, 827–835, 2016.

ANEXO 1 – Documento de aprovação da CEUA



UFRGS

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA

Comissão De Ética No Uso De Animais

**CARTA DE APROVAÇÃO****Comissão De Ética No Uso De Animais analisou o projeto:****Número:** 32522**Título:** Caracterização clínica, laboratorial e microbiológica da infecção do trato urinário em cães com hiperadrenocorticismismo**Vigência:** 01/03/2017 à 31/07/2018**Pesquisadores:****Equipe UFRGS:**

ALAN GOMES POPPL - coordenador desde 01/03/2017
STELLA DE FARIA VALLE - pesquisador desde 01/03/2017
Franciele Maboni Siqueira - pesquisador desde 01/03/2017
FABIOLA PEIXOTO DA SILVA MELLO - Médico Veterinário desde 01/03/2017
Guilherme Luiz Carvalho de Carvalho - Aluno de Mestrado desde 01/03/2017
Francisco Savio De Moura Martins - Aluno de Mestrado desde 01/03/2017

Comissão De Ética No Uso De Animais aprovou o mesmo em seus aspectos éticos e metodológicos, para a utilização de 100 cães com infecção no trato urinário provenientes da rotina de atendimento do Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS; de acordo com os preceitos das Diretrizes e Normas Nacionais e Internacionais, especialmente a Lei 11.794 de 08 de novembro de 2008, o Decreto 6899 de 15 de julho de 2009, e as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), que disciplinam a produção, manutenção e/ou utilização de animais do filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem) em atividade de ensino ou pesquisa.

Porto Alegre, Terça-Feira, 4 de Julho de 2017

MARCELO MELLER ALIEVI
Coordenador da comissão de ética