

Infecções urinárias multirresistentes em cães – possibilidades diagnósticas e terapêuticas na medicina integrativa – relato de caso

Reimy Kawahara¹, Rosana Maria Oliveira², Fernando Corleto Majorino³, Felipe Gonçalves Ramos⁴

¹Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo; Profissional Autônoma – Clínica Veterinária Reimy Kawahara – São Paulo – SP, Brasil. ²Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental e Comparada – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo; Sócia-proprietária - LAB&VET Diagnóstico e Consultoria Veterinária, São Paulo – SP, Brasil. ³Mestre e Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental e Comparada – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo; Sócio- Proprietário - LAB&VET Diagnóstico e Consultoria Veterinária, São Paulo – SP, Brasil. ⁴Graduando – Curso de Medicina Veterinária – Faculdades Metropolitanas Unidas, São Paulo – SP, Brasil.

Resumo: No presente relato de caso clínico, os autores informam sobre a complexidade de infecções bacterianas do sistema urinário de cães, tais quais aspectos da infecção multirresistente, informações do microbioma nesta espécie animal, o método ideal de coleta de material, as cultura-independentes, os casos de cistites recorrentes e as diretrizes sobre infecções do trato urinário e a resistência a terapias antimicrobianas. Relatam o emprego da ozonioterapia, como forma de tratamento em uma cadela da raça Beagle, após o fracasso com o uso de ciclos de antibioticoterapia, informando as vias de administração, o protocolo de tratamento e os exames clínicos obtidos com acompanhamento de dois anos e nove meses, e os resultados obtidos.

Palavras-chave: Cistite bacteriana. Disbiose. Ozonioterapia. Cães. Gene 16S rRNA.

Introdução

A infecção do trato urinário (ITU) bacteriana é uma apresentação clínica comum em cães e motivo frequente de prescrição de antimicrobianos. A ITU refere-se à adesão, multiplicação e persistência de um agente infeccioso dentro do sistema urogenital; causa também uma resposta inflamatória associada, bem como os sinais clínicos pertinentes.

Comumente, relaciona-se as ITUs como consequência da migração ascendente de patógenos da própria microbiota fecal ou urogenital (HARRER; DORSCH, 2020). Entretanto, estudos visando a caracterização do microbioma urinário em cães hígdos demonstraram que a bexiga urinária de cães não é um ambiente estéril e possui uma microbiota própria, única e diversificada, com predomínio de *Pseudomonas sp.*, *Acinetobacter sp.*, *Sphingobium sp.* e *Bradyrhizobiaceae*, quando comparada com as microbiotas retais e genitais (BURTON et. al, 2017).

A cistocentese é o método preferido para coleta de urina em pequenos animais e a urina não deve ser coletada por outros métodos, a menos que haja contraindicações para a cistocentese (WEESE et. al, 2019). A urocultura e o antibiograma têm sido considerados os padrões ouro para o diagnóstico de ITU bacteriana. Mas, com o advento de

técnicas cultura-independentes, como a metagenômica e o sequenciamento 16S rRNA, demonstrou-se que a urocultura de rotina é insensível para a detecção de muitas espécies encontradas no trato urogenital, incluindo uropatógenos (BURTON et. al, 2017). Tal fato pode ser uma das causas das cistites bacterianas recorrentes.

A identificação do local da infecção (por exemplo, bexiga, rim e próstata), bem como das comorbidades (por exemplo, diabetes mellitus e imunossupressão) é essencial para orientar o plano diagnóstico e terapêutico (ZAMBARBIERI et al, 2021).

Os agentes antimicrobianos são a base da terapia da ITU bacteriana e são selecionados idealmente com base na análise dos resultados obtidos nos exames da cultura bacteriana e na sensibilidade apresentada dos antimicrobianos no antibiograma (OLIN; BARTGES, 2015).

Tradicionalmente, em Medicina Veterinária as ITUs foram categorizadas como não complicadas ou complicadas, no entanto, em 2019, Weese e colaboradores propuseram novas diretrizes sobre as ITUs: classificam-se em cistite bacteriana esporádica, cistite bacteriana recorrente e bacteriúria subclínica. O tratamento da bacteriúria subclínica com antimicrobianos raramente é indicado, e é desencorajado mesmo quando é causada por patógenos multirresistentes. Em raras circunstâncias, o tratamento da bacteriúria subclínica pode ser considerado se houver preocupação de que haja um risco particularmente alto de infecção ascendente ou sistêmica, ou que a bexiga possa ser um foco de infecção extra urinária.

A capacidade das bactérias de adquirir resistência aos antimicrobianos e/ou esquivar-se dos mecanismos de defesa imunológica do hospedeiro é vital para a persistência no trato urinário. Neste sentido, Teh (2022) ressalta que as limitações da terapia antimicrobiana e cepas bacterianas com tais habilidades requerem novas estratégias de controle.

A resistência bacteriana aos antimicrobianos é um fenômeno multifatorial. O uso indiscriminado desses medicamentos, tanto na Medicina Humana quanto na Medicina Veterinária, durante os últimos anos, é um dos responsáveis pelo rápido aumento de cepas resistentes aos antimicrobianos (MARIOTINI; CARVALHO, 2020). Os fatores que contribuíram para a persistência e disseminação de bactérias multirresistentes (MDR) incluem: uso excessivo de agentes antimicrobianos, o que levou ao desenvolvimento de mecanismos de resistência adaptativa pelas bactérias; falha na escolha

assertiva de administração antimicrobiana e a falta de boas práticas de controle de infecção (CERCEO et. al, 2016).

O aumento temporal da resistência aos antimicrobianos e de bactérias MDR causadoras de ITU em cães cria importantes limitações terapêuticas em Medicina Veterinária. Muitas bactérias MDR são resistentes a todos os antimicrobianos orais comumente usados. Além disso, a detecção de linhagens clonais de alto risco MDR levanta preocupações de saúde pública, uma vez que animais de companhia com ITU podem contribuir para a disseminação de tais bactérias (MARQUES et. al, 2018).

Atualmente, há alguns trabalhos que demonstram a viabilidade do uso da ozonioterapia como forma de tratamento da ITU. Assim, o estresse oxidativo e nitrosativo, causado pela cistite experimentalmente induzida por *Escherichia coli* em ratas Wistar albinas, após o tratamento com ozonioterapia durante três dias, pode ser controlado e comprovado pela redução nos níveis de malonildialdeído (MDA), mieloperoxidase (MPO) e óxido nítrico (NO) e pelo aumento na atividade da superóxido dismutase (SOD) e da glutatona peroxidase (GPx) (TASDEMIR et. al, 2013). No mesmo sentido, repetidas lavagens da bexiga com solução salina ozonizada na concentração de 59 mcg/ml em 24 horas foi mais eficaz, que o mesmo procedimento em aplicações únicas em dias seguidos, para o tratamento de cistites por *Proteus sp* em uma cadela paraplégica (ENGELMANN et. al, 2023).

Para o tratamento de animais com ITU, cujo isolamento identificou uma bactéria MDR, se faz necessária uma abordagem estratégica multifacetada. Johnstone (2020) ressaltou que amostragem, armazenamento e análise de amostras, sinais clínicos, doenças concomitantes, probabilidade de sucesso terapêutico e o impacto no animal e na saúde única são fatores que devem ser considerados antes do início da terapia antimicrobiana.

Nesse sentido e com o foco da Medicina Integrativa (isto é, abordagem terapêutica que considera o paciente como um todo, combinando tratamentos convencionais com terapias complementares), a busca por novas possibilidades diagnósticas (como os métodos para a identificação da comunidade microbiana) e terapêuticas (como a ozonioterapia e modulação da microbiota urinária), se faz necessária essa abordagem, a qual é feita no presente relato de caso.

Relato de caso

O presente relato de caso é de uma paciente canina, beagle, fêmea e com dois anos e nove meses (Figura 1), ao início do acompanhamento clínico em novembro de 2019. O animal apresentava fratura nas vértebras lombares L1 e L2, decorrente de acidente automobilístico, com paraplegia e atonia vesical secundárias e consequente infecção urinária bacteriana multirresistente, desde então.

A paciente estava sendo atendida em um hospital-escola e fora submetida a vários ciclos de antibioticoterapia, orientados por urocultura e antibiograma, mas sem sucesso. Diante disso, nos foi encaminhada para tentativa de tratamento por meio da Medicina Integrativa, que abrangeu ozonioterapia associada a outras terapias convencionais e complementares. Ao longo dos últimos dois anos e nove meses de acompanhamento da paciente, todos os fatores relacionados à persistência da cistite bacteriana foram abordados, como reabilitação neuro-locomotora e episioplastia para correção de vulva recuada (Figura 2). Foram pesquisados novos meios de avaliação da microbiota intestinal e da bexiga, visando a possibilidade de tratamento por meio da correção da disbiose, sem a necessidade do uso de antimicrobianos.

Figura 1 – Paciente paraplégica com controle da dor e que desenvolveu andar medular, após terapias da medicina integrativa.



Com dor nos primeiros dias de tratamento

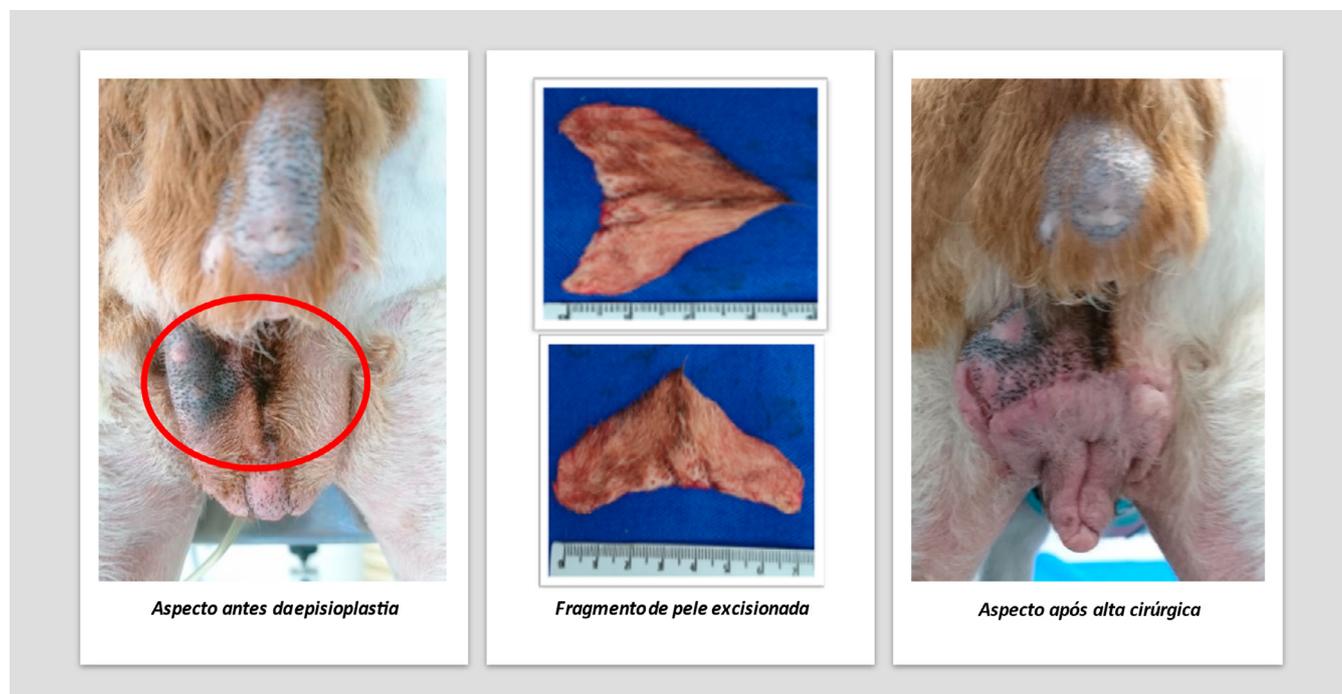


Sem dor ao longo do tratamento



Desenvolvimento de andar medular

Fonte: Arquivo pessoal – Reimy Kawahara.

Figura 2 – Episioplastia para correção de vulva recuada, onde a prega vulvar recobria toda a região.

Fonte: Arquivo pessoal – Reimy Kawahara.

Protocolo de tratamento

O protocolo de tratamento utilizado, ao longo do tempo, foi adaptado ao estado físico e evolução clínica e laboratorial da paciente, onde o foco não se fixou apenas na infecção urinária bacteriana, mas no seu bem-estar integral. Nesse sentido, foram realizados: shiatsu, acupuntura, liberação miofascial, ozonioterapia e uso de fármacos, como antimicrobianos ou analgésicos, somente se estritamente necessários. A partir de abril de 2021, a via de aplicação de antimicrobianos, quando necessário e guiado por antibiograma, era realizada por via intravesical pós-lavagem da bexiga com solução salina ozonizada, visando ação sobre o

foco de infecção e redução de efeitos colaterais sistêmicos, principalmente renais.

Com relação à ozonioterapia, as sessões eram semanais e as vias de aplicação utilizadas, na dependência da avaliação no dia do atendimento, foram: auto-hemoterapia maior, auto-hemoterapia menor, insuflação retal, insuflação vaginal, insuflação vesical ou lavagem vesical com soro fisiológico ozonizado, associada ou não (Tabela 1). Exames de urocultura e antibiograma foram solicitados regularmente para o acompanhamento da cistite. Recentemente, foi realizado o Diagnóstico Microbiológico Digital para bactérias através do sequenciamento de DNA pelo gene 16S rRNA da região V3-V4, tanto de amostra fecal quanto urinária, para avaliar a microbiota intestinal e da bexiga.

Tabela 1 – Vias de aplicação, volumes de sangue e da mistura gasosa de O₂-O₃, volume de soro fisiológico a 0,95 ozonizado, concentração de O₃ e tempo de ozonização.

VIA DE APLICAÇÃO	SANGUE	O ₂ -O ₃	SORO FISIOLÓGICO 0,9 % - a 5 °C	CONCENTRAÇÃO	TEMPO DE OZONIZAÇÃO
AHTMa	2,0 ml/ kg	mesmo volume de sangue	-----	20 a 30 mcg/ml	5 minutos
AHTMe	5,0 ml	mesmo volume de sangue	-----	70 a 90 mcg/ml	
IR	-----	10,0 ml/kg	-----	20 mcg/ml	
IVa	-----	20,0 ml	-----	20 mcg/ml	
IVe	-----	10,0 ml	-----	20 a 40 mcg/ml	
LVe	-----		100,0 ml	70 a 90 mcg/ml	5 minutos

AHTMa: auto-hemoterapia maior; AHTMe: auto-hemoterapia menor; IR: insuflação retal; IVa: insuflação vaginal; IVe: insuflação vesical; LVe: lavagem vesical

Resultados e Discussão

Os resultados das uroculturas demonstram que houve o controle da infecção urinária, sem o uso de antibioticoterapia, durante períodos de até 8 meses (Tabela 2).

Além disso, o aumento da gama de antimicrobianos a que as bactérias passam a ser sensíveis, após o tratamento com ozonioterapia, pode estar relacionado com a capacidade de redução do biofilme promovido pela ação da mistura gasosa O₂-O₃ e do controle do estresse oxidativo ocasionado pela

ação desses patógenos, embora ocorra a recidiva de aumento da resistência antimicrobiana (Tabelas 3, 4 e 5).

O exame de Diagnóstico Microbiológico Digital (DMD) demonstrou que não havia correlação entre a população bacteriana detectada no intestino com a que se encontrou na urina (Tabelas 6 e 7). Dessa forma, não necessariamente,

a contaminação fecal seria a causa das cistites bacterianas recorrentes. Além disso, pode-se observar que a urocultura apontou a presença apenas de *E. coli* (do grupo das *Enterobacteriaceae*), enquanto que o DMD detectou a presença de *Staphylococcus pseudointermedius*, *Enterobacteriaceae bacterium* e *Streptococcus macedonicum*.

Tabela 2 – Resultados de uroculturas com amostras coletadas por cistocentese guiada por ultrassonografia durante tratamento com ozonioterapia, no período de 2019 a 2022.

DATA	<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus sp</i>	<i>Staphylococcus sp</i>
08/03/19	>100.000 UFC/ml	0	0
17/08/19	0	0	0
16/01/20	0	0	0
30/04/20	>100.000 UFC/ml	0	0
13/07/20	>100.000 UFC/ml	0	0
21/08/20	>100.000 UFC/ml	0	0
18/09/20	>100.000 UFC/ml	0	0
13/11/20	>100.000 UFC/ml	0	0
15/01/21	>100.000 UFC/ml	0	0
16/02/21	>100.000 UFC/ml	>100.000 UFC/ml	0
08/03/21	>100.000 UFC/ml	>100.000 UFC/ml	0
08/05/21	>100.000 UFC/ml	0	0
28/05/21	>100.000 UFC/ml	0	0
02/09/21	>100.000 UFC/ml	0	0
08/10/21	0	0	0
22/10/21	0	0	>100.000 UFC/ml
09/11/21	0	0	
26/11/21	0	0	
10/12/21	0	0	>100.000 UFC/ml
12/01/22	0	0	
05/02/22	0	0	>100.000 UFC/ml
21/04/22	0	0	>100.000 UFC/ml
23/05/22	0	0	>100.000 UFC/ml

UFC/ml = unidade formadora de colônia por ml

Tabela 3 – Resultado de culturas positivas e antibiogramas no período de 08/03/2019 a 15/01/2021.

DATA	08/03/19	30/04/20	13/07/20	21/08/20	18/09/20	13/11/20	15/01/21
Bactéria	<i>E. coli</i>						
Antimicrobiano							
amicacina		S	S	S	S	S	S
aztreonam				S	S	S	S
doxiciclina	S						S
gentamicina	S						
nitrofurantoína	S	S	S			S	S

E. coli = *Escherichia coli*; S = sensível

Tabela 4 – Resultado de culturas positivas e antibiogramas no período de 16/02/2021 a 10/12/2021.

DATA	16/02/21	08/03/21	08/05/21	28/05/21	02/09/21	22/10/21	10/12/21
Bactéria	<i>E. coli</i> + <i>Proteus sp</i>	<i>E. coli</i> + <i>Proteus sp</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	<i>Staphylococcus sp</i>	<i>Staphylococcus sp</i>
Antimicrobiano							
amicacina	S	S	S	S	S		
amoxicilina + clavulanato	S	S				S	S
aztreonam	S	S		S			
cefalexina						S	S
cefalotina	S	S					
cefotaxima	S	S					
cefovecina			S			S	S
cefoxitina	S	S					
cefoxitina	S	S					
ceftazidima	S	S					
ceftiofur			S				
doxiciclina						S	S
enrofloxacina	S	S				S	S
gentamicina			S		S		S
marbofloxacina	S	S				S	S
nitrofurantoína			S	S	S	S	S
norfloxacina	S	S				S	S
oxacilina						S	S
pradofloxacino						S	S

E. coli = *Escherichia coli*; S = sensível

Tabela 5 – Resultado de culturas positivas e antibiogramas no período de 05/02/2022 a 21/07/2022.

DATA	05/02/22	21/04/22	23/05/22	21/07/22
Bactéria	<i>Staphylococcus sp</i>	<i>Staphylococcus sp</i>	<i>Staphylococcus sp</i>	<i>E. coli</i>
Antibimicrobiano				
amoxicilina + clavulanato	S	S	S	
ampicilina	S			
aztreonam				S
cefalexina	S	S	S	S
cefotaxima				S
cefovecina	S	S	S	S
ceftazidima				S
ceftiofur				S
doxiciclina	S			S
enrofloxacina	S			S
gentamicina	S			S
levofloxacina	S			S
marbofloxacina	S			S
nitrofurantoína	S	S	S	S
norfloxacina	S			S
oxacilina	S	S	S	
penicilina	S			
pradofloxacino				S
sulfazotrim	S			S

E. coli = *Escherichia coli*; S = sensível

Tabela 6 – Resultado de Diagnóstico Microbiológico Digital (DMD) de amostra de fezes coletada em 13/07/2022.**RESULTADOS:**

Identificação	Número de sequências de DNA	Proporção por amostra (%)
<i>Clostridium sp.</i>	182	29,12
<i>Streptococcus macedonicus</i>	133	21,28
<i>[Ruminococcus] gnavus</i>	129	20,64
<i>Blautia hansenii</i>	106	16,96
<i>Tyzzerella nexilis</i>	40	6,4
<i>Streptococcus equinus</i>	30	4,8
<i>Clostridium paraputrificum</i>	5	0,8

Ensaio: DMD Bactéria - Sequenciamento de alto desempenho - gene 16S rRNA região V3-V4

Tabela 7 – Resultado de Diagnóstico Microbiológico Digital (DMD) de amostra de urina coletada em 13/07/2022.**RESULTADOS:**

Identificação	Número de sequências de DNA	Proporção por amostra (%)
<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	4645	53,69
<i>Enterobacteriaceae bacterium</i>	2841	32,84
<i>Streptococcus macedonicus</i>	1166	13,48

Ensaio: DMD Bactéria - Sequenciamento de alto desempenho - gene 16S rRNA região V3-V4

Informações referentes aos métodos

Método: DMD - Diagnóstico Microbiológico Digital - Identificação de microrganismos por sequenciamento de DNA.

Equipamento: MiSeq Sequencing System - Illumina

Conclusão

Diante dos resultados obtidos é possível sugerir que a urocultura e antibiograma podem não ser mais o "padrão ouro" para o acompanhamento das infecções urinárias multirresistentes. Além disso, a diversidade de bactérias detectadas pelo DMD pode justificar a alternância dos microrganismos patogênicos observados nos exames de urocultura. Outro ponto a ser destacado refere-se a se aprofundar os estudos relacionados à determinação da composição da microbiota genitourinária, visando a correção da disbiose desse meio, por meio da possível inoculação intravesical de probióticos específicos, sem a necessidade do uso de antimicrobianos que podem aumentar o índice de disbiose.

Referências

- BURTON, E. N. et al. Characterization of the urinary microbiome in healthy dogs. **PLoS ONE**, v. 12, n. 5, e0177783, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0177783. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177783>. Acesso em: 20 maio 2025.
- CERCEO, E. et al. Multidrug-resistant gram-negative bacterial infections in the hospital setting: overview, implications for clinical practice, and emerging treatment options. **Microb Drug Resist**, v. 22, n. 5, p. 412-31, 2016. DOI: 10.1089/mdr.2015.0220. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/mdr.2015.0220>. Acesso em: 20 maio 2025.
- ENGELMANN, A. M. et al. Effectiveness of ozonized saline solution in the treatment of *Proteus* spp. bacterial cystitis. **Med Gas Res**, v. 13, n. 3, p. 155-158, 2023. DOI: 10.4103/2045-9912.350861. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/2045-9912.350861>. Acesso em: 20 maio 2025.
- HARRER, J.; DORSCH, R. Bakterielle Harnwegsinfektion und subklinische Bakteriurie des Hundes: eine aktuelle Übersicht [Bacterial urinary tract infection and subclinical bacteriuria in the dog: a current review]. **Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere**, v. 48, n. 4, p. 270-284, 2020. DOI: 10.1055/a-1220-1950. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/a-1220-1950>. Acesso em: 20 maio 2025.
- JOHNSTONE, T. A clinical approach to multidrug-resistant urinary tract infection and subclinical bacteriuria in dogs and cats. **N Z Vet J**, v. 68, n. 2, p. 69-83, 2020. DOI: 10.1080/00480169.2019.1689196.

- Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00480169.2019.1689196>. Acesso em: 20 mar. 2025.
6. MARIOTINI, A. B.; CARVALHO, E. V. Perfil de resistência aos antibióticos de bactérias isoladas de infecções de animais atendidos no UNIFAA. **Revista Saber Digital**, v. 13, n. 1, p. 176-187, 2020. Disponível em: <https://revistas.faa.edu.br/SaberDigital/article/view/870>. Acesso em: 20 maio 2025.
 7. MARQUES, C. et al. Increase in antimicrobial resistance and emergence of major international high-risk clonal lineages in dogs and cats with urinary tract infection: 16 year retrospective study. **J Antimicrob Chemother**, v. 73, n. 2, p. 377-84, 2018. DOI: 10.1093/jac/dkx401. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jac/dkx401>. Acesso em: 20 maio 2025.
 8. OLIN, S. J.; BARTGES, J. W. Urinary tract infections: treatment/comparative therapeutics. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 45, n. 4, p. 721-46, 2015. DOI: 10.1016/j.cvsm.2015.02.005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2015.02.005>. Acesso em: 20 maio 2025.
 9. TASDEMIR, C. et al. Evaluation of the effects of ozone therapy on Escherichia coli-induced cystitis in rat. **Ir J Med Sci**, v. 182, p. 557-563, 2013. DOI: 10.1007/s11845-013-0926-x. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11845-013-0926-x>. Acesso em: 20 maio 2025.
 10. TEH, H. A review of the current concepts in canine urinary tract infections. **Aust Vet J**, v. 100, n. 1-2, p. 56-62, 2022. DOI: 10.1111/avj.13127. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/avj.13127>. Acesso em: 20 maio 2025.
 11. WEESE, J. S. et al. International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats. **Vet J**, v. 247, p. 8-5, 2019. DOI: 10.1016/j.tvjl.2019.02.008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.02.008>. Acesso em: 20 maio 2025.
 12. ZAMBARBIERI, J. et al. Urinary tract infection by atypical uropathogens in dogs. **Vet Ital**, v. 57, n. 1, p. 89-92, 2021. DOI: 10.12834/VetIt.2110.12149.1. Disponível em: <https://doi.org/10.12834/VetIt.2110.12149.1>. Acesso em: 20 maio 2025.