

# O hiperadrenocorticismo como fator predisponente à infecção do trato urinário canino

*Hyperadrenocorticism as predisposing factors to urinary tract infection in dogs*

**Francisco Sávio de Moura Martins** - Pós-Graduando. Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS e Especialização em Endocrinologia e Metabologia de Pequenos Animais (Anclivepa-SP), São Paulo, SP. savio\_mmartins@hotmail.com

**Guilherme Luiz Carvalho de Carvalho** - Pós-Graduando. Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

**Álan Gomes Pöpl** - Professor Doutor. Filiação: Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

**Félix Hilário Diaz Gonzalez** - Professor Doutor. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

Martins FSM; Carvalho GLC; Pöpl AG; Gonzalez FHD. Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação; 15(46); 112-117.

## Resumo

Uma das principais causas de utilização de antimicrobianos na prática veterinária é o tratamento das infecções do trato urinário (ITU). Diversos fatores de risco estão correlacionados com a frequência de ITU em cães, dos quais se destacam algumas patologias primárias, as quais propiciam a ITU e suas complicações. Dessas afecções, destaca-se o hiperadrenocorticismo (HAC), que além do excesso de corticosteroides endógenos, apresenta outros fatores de risco e condições favoráveis à ocorrência de ITU. Como o HAC é uma das principais afecções endócrinas em cães, e muitos dos fatores patofisiológicos, microbiológicos e epidemiológicos sobre a ITU são desconhecidos, o objetivo do presente trabalho é revisar alguns aspectos dessa associação. Para isso, foi utilizada a plataforma de pesquisa "Publish or Perish", selecionando 28 artigos pertinentes, dentre os clássicos e atuais, além de um livro. Conclui-se que os cães com hiperadrenocorticismo apresentam condições importantes para o desenvolvimento de bactérias multirresistentes e, por isso, devem ser tratados adequadamente e avaliados de forma diferenciada.

**Palavras-chave:** antibiótico; bacteriúria; *Escherichia coli*; resistência antimicrobiana; síndrome de Cushing.

## Abstract

One of the main causes of antimicrobial use in veterinary practice is urinary tract infections (UTIs) treatment. Several risk factors correlated with UTIs frequency, of which can be highlighted rise the pathological changes of primary diseases, providing UTI and its complications. Among these conditions, hyperadrenocorticism (HAC) is featured, which, in addition to the excess of endogenous corticosteroids, presents other risk factors and favorable conditions for the occurrence of UTI. Since HAC is one of the main endocrine disorders seen in canine veterinary practice and many of the pathophysiological, microbiological and epidemiological factors on UTI are unknown, the aim of the present review is to evaluate the association between UTI and HAC. For this purpose, the research platform "Publish or Perish" was used, selecting 28 pertinent articles, among the classic and current ones and a book. It was found that dogs with hyperadrenocorticism represent an important condition for the development of multiresistant bacteria and, therefore, should be adequately treated and evaluated in a differentiated way.

**Keywords:** Cushing's syndrome, bacteriuria, antibiotic, *Escherichia coli*, antimicrobial resistance.

## Introdução

A infecção do trato urinário (ITU), um problema frequente em cães, é decorrente da colonização microbiana do epitélio estratificado de algum sítio do trato urogenital (1). Tal processo se dá através da ascensão de bactérias da porção distal da uretra, geralmente oriundas da microbiota intestinal, colonizando estruturas que são naturalmente desprovidas de micro-organismos. No entanto, algumas condições, como imunodeficiência do hospedeiro e os fatores de virulência das bactérias, estão correlacionadas com a ocorrência da infecção e suas possíveis complicações (1,2).

A ITU pode ser classificada como simples não complicada ou complicada, podendo ainda ser classificada como sintomática, ou assintomática. Determina-se como ITU não complicada quando a infecção bacteriana ocorre de forma esporádica em um indivíduo saudável. A ITU complicada, de acordo com a “*International Society for Companion Animal Infectious Diseases*”, é caracterizada pela presença de uma lesão anatômica, funcional, ou presença de uma comorbidade, que possa predispor a uma infecção persistente, infecção recorrente e/ou falha do tratamento, como nos casos de prostatite, cálculos urinários, diabetes mellitus ou distúrbios imunológicos (3,4).

Inclui-se ainda nesse grupo de afecções o hiperadrenocorticismo (HAC), que é uma síndrome clínica causada pelos efeitos multissistêmicos das concentrações elevadas de glicocorticoides (5). Estudos apontam que até 50% dos casos de HAC apresentam ITU, e que 40% dos cães tratados com corticosteroides, ou outros fármacos imunossuppressores, podem vir a desenvolver esta condição (4,6,7).

A maioria das infecções do trato urinário são causadas por bactérias Gram negativas, como *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. e *Enterobacter* spp., no entanto, a *Escherichia coli* é considerada o principal agente etiológico (4,8,9,10). Esse perfil epidemiológico é preocupante devido ao potencial que os cães podem representar como reservatórios de cepas bacterianas multirresistentes, principalmente quando se refere às cepas de *E.coli* (11,12,13).

Como o HAC é uma das principais afecções na rotina de atendimento na endocrinologia veterinária, e uma das principais doenças de cães geriátricos (14), e muitos dos fatores patofisiológicos,

microbiológicos e epidemiológicos sobre a ITU são desconhecidos, o objetivo do presente trabalho é revisar alguns aspectos dessa associação, além de ressaltar a importância da realização de estudos.

Para isso, foi utilizada a plataforma de pesquisa “*Publish or Perish*” e um livro. Foram selecionados 28 artigos pertinentes, publicados entre o período de 1999 a 2016 em periódicos nacionais e internacionais. Os descritores utilizados foram: “Infecção do trato urinário”; “Hiperadrenocorticismo”; “Cistite” e “*Escherichia coli*”. Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos que apresentassem como desfecho a ITU e/ou hiperadrenocorticismo; população de cães. Foram excluídos artigos de revisão bibliográfica e relatos de caso.

## Revisão de literatura

Forrester *et al.* (6) destacam que as doenças do trato urinário são comumente encontradas em cães e que contribuem significativamente para o aumento do uso de antimicrobianos. O autor refere que, por vezes, são utilizados de forma indevida e favorecem o desenvolvimento de cepas resistentes.

Dados apontam que tanto a ITU, quanto o HAC, são frequentes em fêmeas com idade superior a sete anos (4,7,14,15), no entanto, Wan *et al.* (16) sugerem que a ocorrência de ITU assintomática em cães jovens e de meia-idade quando comparada com cães idosos e geriátricos não apresenta diferença significativa. Torres *et al.* (17) também não verificaram diferenças entre cães do mesmo sexo tratados, ou não, com corticosteroides.

Wong *et al.* (4) verificaram que cerca de 8% dos casos de ITU complicada por comorbidades foram associados ao HAC, ficando atrás apenas dos casos de imunossupressão e doença renal, com 35 e 30% respectivamente. Em outro contexto, Peterson *et al.* (18) referem que entre 18 a 39% dos indivíduos tratados por tempo prolongado com corticosteroides desenvolveram ITU, corroborando com Torres *et al.* (17), que citam que cães em tratamento a longo prazo com corticoides apresentam maiores riscos de ITU, mesmo quando utilizam-se dosagens baixas ou em dias alternados.

Refere-se que 95% das ITU associadas à comorbidades, como o HAC em cães, são assintomáticas (6,8). Em estudo desenvolvido por Forrester *et al.*, (7) não foi possível correlacionar a ocorrência de estrangúria, polaquúria ou hematúria com ITU em

## O hiperadrenocorticismo como fator predisponente à infecção do trato urinário canino

cães com HAC, não sendo verificada também correlação com a densidade urinária baixa e poliúria.

Interessante destacar que Wan *et al.* (16) sugerem que a ITU assintomática, ou seja, bacteriúria subclínica, em fêmeas caninas saudáveis não é progressiva, podendo ser persistente ou transitória e não necessitando tratamento com antimicrobianos. No entanto, cabe ressaltar que Forrester *et al.* (7) alerta sobre ocorrência de riscos e complicações de pacientes com HAC, mesmo não sendo verificadas em cães recebendo corticosteroides por três meses.

Wong *et al.* (4) verificaram ainda que o distúrbio concomitante mais comum em cães com ITU é a supressão imunológica, fato que também pode ser correlacionado aos cães com HAC. Nesses casos, o agente etiológico isolado em 80% das culturas foi a *Escherichia coli*, dado que corrobora com outros estudos que referem que as bactérias Gram-negativas, em especial a *E. coli*, geralmente são as mais identificadas em todas as categorias de ITU (1,12,19).

Diferentes bactérias são descritas na ocorrência de infecções urinárias em cães, como *Staphylococcus* spp., *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. e *Pseudomonas aeruginosa*, contudo a proporção de *Staphylococcus* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. e *Enterobacter* spp. nos casos de ITU não foram significativamente diferentes (1,4,19). Estudos desenvolvidos por Norris *et al.* (19) e Seguin *et al.* (8), destacaram que nos casos de UTI complicada, as bactérias mais prevalentes foram *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Proteus* spp. e *Pseudomonas* spp.

Em suma, a *E. coli* é o agente etiológico mais comum em isolados bacterianos de urina, destacando seu potencial e virulência (1,4,16,19). Por esta razão, o número de estudos e pesquisas sobre sua patogenicidade tem evoluído, como a pesquisa de Clermont *et al.* (20), que descreveram grupos filogenéticos para as cepas de *E. coli*. Importante destacar que os dados sugerem que os filogrupos B1 e B2 são os mais prevalentes e virulentos (20,21) e que esses grupos são filogeneticamente distintos do grupo A, que são cepas comensais e intestinais (23).

No estudo de Girardini (21) realizado na região Sul do Brasil, a análise filogenética demonstrou que os grupos B1 e A foram os mais comuns, sugerindo a aplicação da análise filogenética em laboratórios veterinários no rastreamento de isolados de *E. coli*, incluindo a possibilidade de seleção de estirpes de vacina e pesquisas epidemiológicas.

Osugui *et al.* (23) e Ejrnaes (24) referem que características uropatogênicas específicas e os fatores de virulência das bactérias estão diretamente relacionadas com o início da infecção. Desses micro-organismos, destacam-se fatores de virulência como a produção de citotoxinas, proteínas capsulares, sideróforos, formação de biofilmes, plasmídeos e resistência antimicrobiana. Esses aspectos favorecem a invasão, locomoção e adesão das bactérias ao túbulo renal e urotélio da bexiga, por isso destaca-se a importância da atuação dos mecanismos de defesa do trato urinário na prevenção e tratamento.

Gibson *et al.* (13) e Sidjabat *et al.* (25) citam que os grupos filogenéticos A e B1, embora geralmente sejam menos virulentos do que os grupos B2 e D, também podem iniciar ITU em cães se as defesas do hospedeiro estiverem comprometidas (13,25).

Osugui *et al.* (23) evidenciaram semelhanças patogênicas e filogenéticas de cepas de *E. coli* com altas percentagens de resistência isoladas em urina de cães e de humanos. Tal fato sugere fortes implicações para a relação da saúde animal, ambiental e pública (saúde única), necessitando estudos adicionais. Esse quadro se torna mais preocupante pelas condições favorecidas pelo HAC, como comprometimento imunológico, poliúria, hipostenúria e fraqueza muscular, predispondo à distensão da vesícula urinária e retenção de volume residual, aumentando os riscos para ITU complicada e assintomática (26).

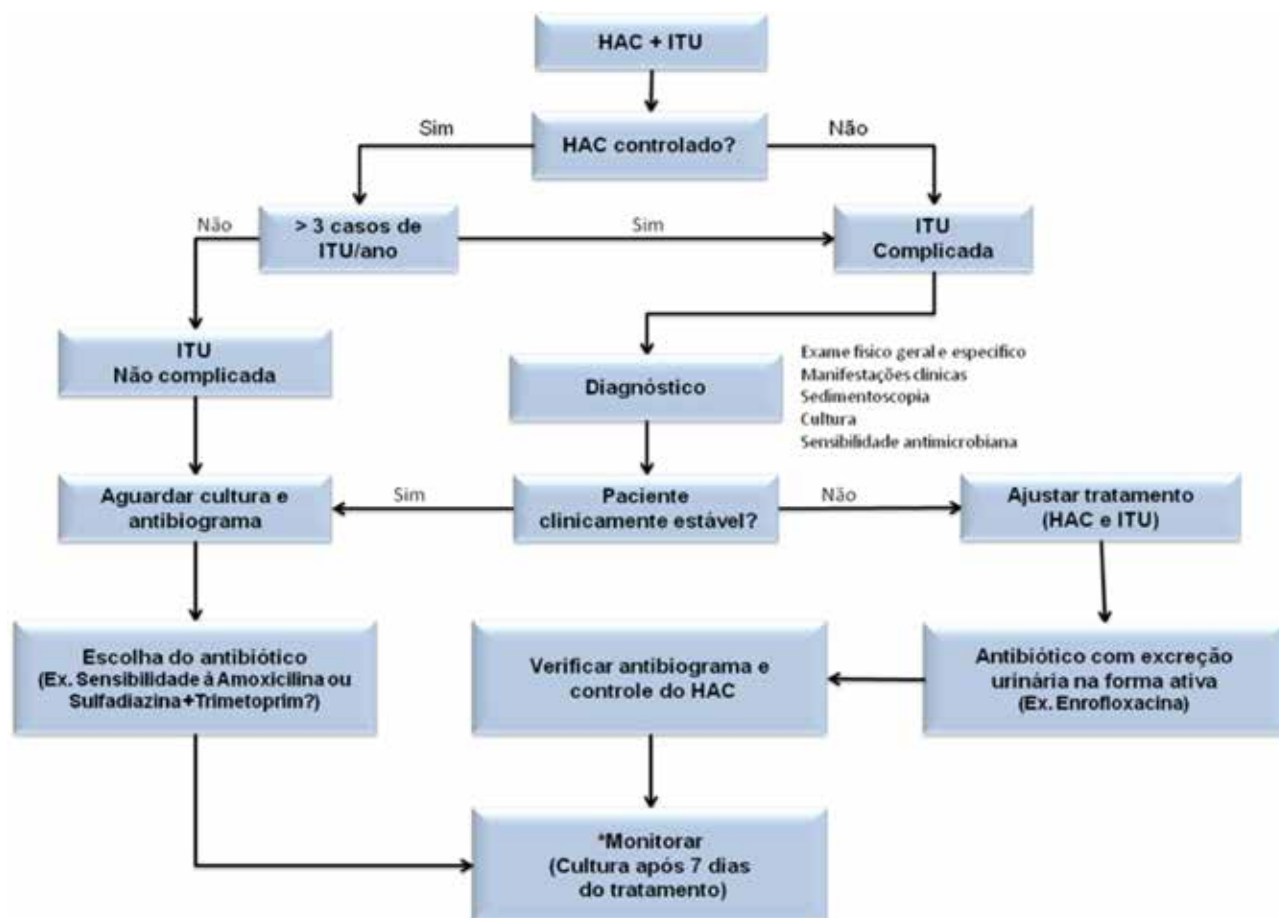
Herold *et al.* (27) referem que os corticosteroides endógenos atuam em diferentes vias das atividades imunomoduladoras, como por exemplo o controle da homeostasia dos linfócitos T. No entanto, apesar dos avanços no conhecimento dos processos de sinalização celular dos hormônios com receptores nucleares, como os glicocorticoides, os mecanismos de ação sobre os efeitos imunológicos permanecem indefinidos (28).

Devido a todos esses fatores, Weese *et al.* (3) recomenda que a abordagem do diagnóstico desses pacientes não deve ser baseada apenas em manifestações clínicas ou nos exames de sedimento urinário, sendo indispensável a cultura bacteriana e o teste de susceptibilidade, identificando, quando possível, fatores associados que compliquem a ITU. Considera-se ITU complicada as infecções dos pacientes com HAC que não estejam com os valores hormonais adequados, ou aqueles que apresentem mais de três infecções por ano. Nos quadros está-

## O hiperadrenocorticismo como fator predisponente à infecção do trato urinário canino

veis clinicamente, sugere-se aguardar o resultado da cultura e dos testes de sensibilidade antimicrobiana (TSA), selecionando o antibiótico de acordo com a sensibilidade da cepa. No caso de crescimento de mais de uma espécie bacteriana, deve-se considerar a relevância de cada micro-organismo, com base nas contagens bacterianas e patogenicidade. Dos antibióticos sugeridos, devem-se evitar o uso

de macrolídeos, como azitromicina e claritromicina, e avaliar adequadamente o paciente antes de instituir a sulfadiazina com trimetoprim, devido ao potencial do desenvolvimento de ceratoconjuntivite seca e hepatopatias, complicações verificadas também em cães com HAC. Diante dos casos de ITU em cães com HAC, sugere-se a conduta proposta no fluxograma da Figura 1.



**Figura 1:** Fluxograma da conduta do diagnóstico e sugestão do tratamento da infecção do trato urinário em cães com hiperadrenocorticismo.

No estudo de Wong *et al.* (4), as principais bactérias isoladas foram *E. coli*, *Staphylococcus spp.* e *Enterococcus spp.* As cepas obtidas de cães com ITU complicada foram mais resistentes à amoxicilina com ácido clavulânico, ampicilina, cloranfenicol, doxiciclina, enrofloxacina e sulfametoxazol com trimetoprim, quando comparados com cepas isoladas de ITU não complicada.

Gibson *et al.* (13) alertam sobre a tendência no aumento da prevalência de resistência aos antimicrobianos observados em isolados do trato urinário canino, em destaque as fluoroquinolonas, cefalosporinas de terceira geração e  $\beta$ -lactamases com ácido clavulânico. Marques *et al.* (29) evidenciou a diferença entre regiões do continente na frequência de cepas isoladas de urina de cães, e o no perfil de

## O hiperadrenocorticismo como fator predisponente à infecção do trato urinário canino

resistência. A *E. coli* multirresistente foi encontrada com maior prevalência no sul da Europa. Observou-se ainda um aumento temporal da resistência à amoxicilina-clavulanato. Nesse contexto destaca-se a importância da determinação do perfil microbiológico da ITU em diferentes regiões, salientando a determinação em grupos específicos.

Contudo, ressalta a importância da interpretação adequada dos antibiogramas, da escolha sensata dos antibióticos e da monitoração, minimizando assim os riscos da resistência antimicrobiana (3). A Figura 2 ilustra recomendações na monitoração dos pacientes com ITU e HAC.

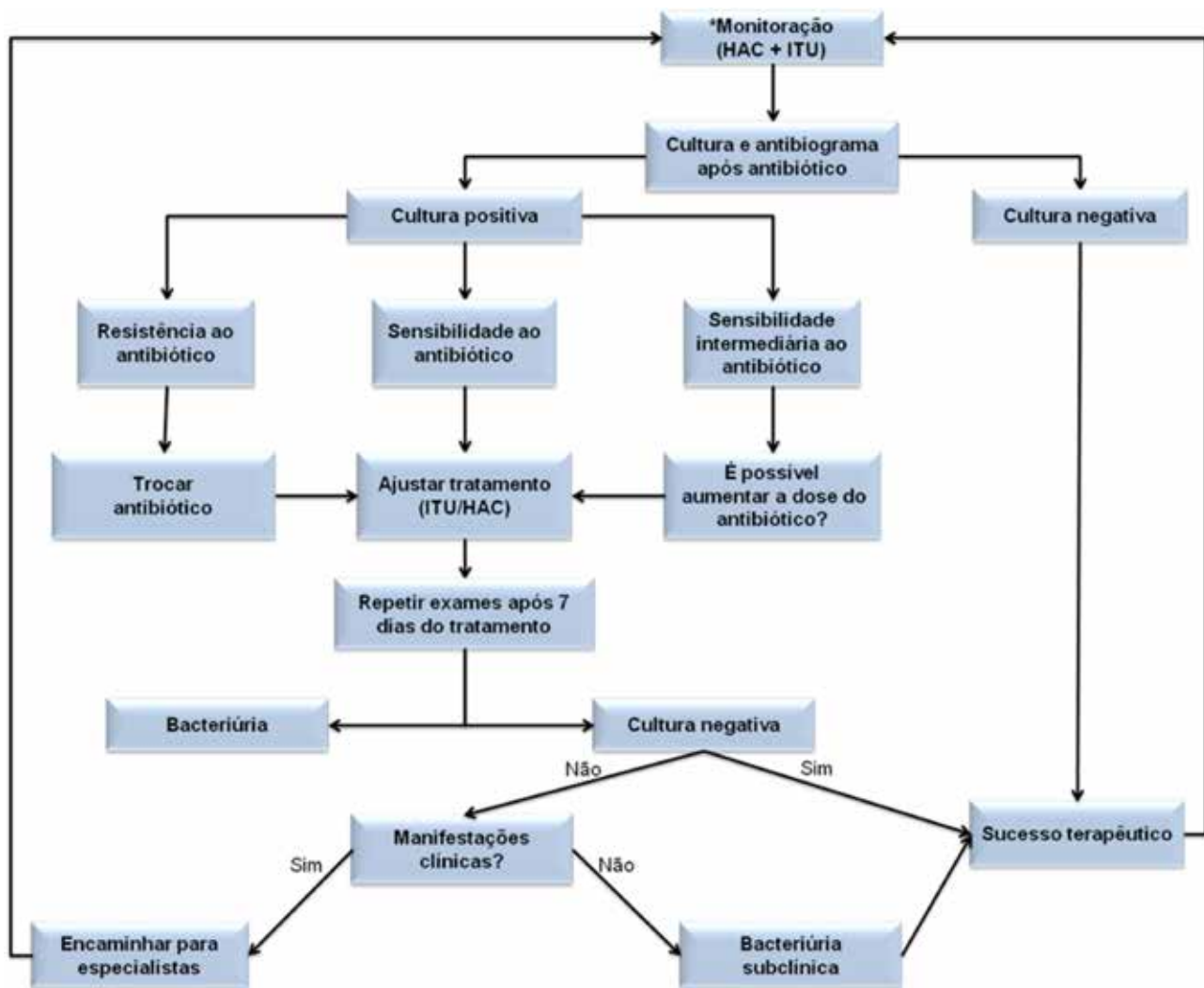


Figura 2: Monitoração do tratamento da infecção do trato urinário em cães com hiperadrenocorticismismo.

## Considerações finais

Os cães com HAC devem ser monitorados e avaliados quanto à ocorrência de ITU, constatado que esses podem atuar como um importante componente para o desenvolvimento de bactérias multirresistentes, ressaltando a importância da realização de estudos microbiológicos e dos mecanismos pa-

tofisiológicos, buscando elucidar lacunas existentes nessa associação. Salienta-se ainda o fato de que tais avaliações e monitoramento devam ser realizados periodicamente mesmo na ausência de sinais clínicos, ou de evidências laboratoriais de ITU, dada a natureza assintomática da enorme maioria dos casos.

## Referências

- Thompson, M.F.; Totsika, M.; Schembri, M.A.; Mills, P.C.; Seton, E.J.; Trott, D.J. Experimental colonization of the canine urinary tract with the asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* strain 83972. *Veterinary Microbiology*, v.147 (1-2), p.205-8, 2011.
- Johnson, J.R.; Kaster, N.; Kuskowski, M.A.; Ling, G.V. Identification of urovirulence traits in *Escherichia coli* by comparison of urinary and rectal *E. coli* isolates from dogs with urinary tract infection. *Journal of Clinical Microbiology*, v.41, p.337-345, 2003.
- Weese, J.S.; Blondeau, J.; Boothe, D.; Edward, B.B.; Luca, G.; Andrew, H.; 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*, v.26, p. 9, 2011.
- Wong, C.; Epstein, S.E.; Westropp, J.L. Antimicrobial susceptibility patterns in urinary tract infections in dogs (2010-2013). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 29, p.1045-1052, 2015.
- Gilor, C.; Graves, T.K. Interpretation of laboratory test for canine Cushing's Syndrome. *Topics in Companion Animal Medicine*, v. 26, n. 2, p. 98 - 108, 2011.
- Forrester, S.D.; Troy, G.C.; Dalton, M.N. Huffman, J.W.; Holtzman, G. Retrospective evaluation of urinary tract infection in 42 dogs with hyperadrenocorticism or diabetes mellitus or both. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.13, p.557-560, 1999.
- Forrester, S.D.; Martinez N.I.; Panciera, D.L.; Moon, M.L.; Pickett, C.R.; Ward, D.L. Absence of urinary tract infection in dogs with experimentally induced hyperadrenocorticism. *Research in Veterinary Science*, v.74, p.179-182, 2003.
- Seguin, M.A.; Vaden, S.L.; Altier, C.; Stone, E.; Levine, J.F. Persistent urinary tract infections and reinfections in 100 dogs (1989-1999). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.17 (5), p.622-31, 2003.
- Bartges, J. W. Diagnosis of urinary tract infections. *Veterinary Clinics of North America—Small Animal Practice*, v.34, n.4, p.923-933, 2004.
- McGhie, J.A.; Stayt, J.; Hosgood, G.L. Prevalence of bacteriuria in dogs without clinical signs of urinary tract infection presenting for elective surgical procedures. *Australian Veterinary Journal*, v.92, n.1-2, 2014.
- Guardabassi, L.; Schwarz, S.; Lloyd, D.H. Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v.54, p.321-332, 2004
- Ball, K.R.; Rubin, J.E.; Chirino-Trejo, M. Dowling, P.M. Antimicrobial resistance and prevalence of canine uropathogens at the Western College of Veterinary Medicine Veterinary Teaching Hospital, 2002-2007. *Canadian Veterinary Medical Association*, v.49, p.985-90, 2008.
- Gibson, J.S.; Morton, J.M.; Cobbold, R.N.; Sidjabat, H.E.; Filippich, L.J.; Trott, D.J. Multidrug-resistant *E.coli* and *Enterobacter* extraintestinal infection in 37 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.22 (4), p.844-50, 2008.
- Pöppl, A.G.; Coelho, I.C.; Silveira, C.A.; Moresco, M.B.; Carvalho, G.L.C. Frequency of endocrinopathies and characteristics of affected dogs and cats in southern Brazil (2004-2014). *Acta Scientiae Veterinariae*, v. 44, p. 1379-9, 2016.
- Gallelli, M.F.; Cabrera, M.F.B.; Castillo, V. A comparative study by age and gender of the pituitary adenoma and ACTH and alpha-MSH secretion in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Research in Veterinary Science*, v.88, p.33, 2010.
- Wan, S.Y.; Hartmann, F.A.; Jooss, M.K.; Viviano, K.R. Prevalence and clinical outcome of subclinical bacteriuria in female dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.245, p.106-112, 2014.
- Torres, S.M.; Díaz, S.F.; Nogueira, S.A.; Jessen, C.; Polzin, D.J.; Gilbert, S.M.; Horne, K.L. Frequency of urinary tract infection among dogs with pruritic disorders receiving long-term glucocorticoid treatment. *Journal of the American Veterinary Medical*, v. 227(2), p.239-43, 2005.
- Peterson, A.L.; Torres, S.M.; Rendahl, A.; Koch, S.N. Frequency of urinary tract infection in dogs with inflammatory skin disorders treated with ciclosporin alone or in combination with glucocorticoid therapy: a retrospective study. *Veterinary Dermatology*, v.23, p.201-e243, 2012.
- Ling, G.V.; Norris, C.R.; Franti, C.E.; Eisele, P.H.; Johnson, D.L.; Ruby, A.L.; Jang, S.S. 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*, v.15, p.341-347, 2001.
- Clermont, O.; Gordon, D.; Denamur, E. Guide to the various phylogenetic classification schemes for *Escherichia coli* and the correspondence among schemes. *Microbiology*, v.161, p.980-988, 2015.
- Girardini, L.K. Franciele, M.S.; Carina, C.K.; Cristina, C.K.; Mateus, M.C.; Agueda, C.V. Phylogenetic and pathotype analysis of *Escherichia coli* swine isolates from Southern Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.32, n.5, p.374-378, 2012.
- Clermont, O.; Christenson, J.K.; Denamur, E.; Gordon, D.M. The Clermont *Escherichia coli* phylo-typing method revisited: improvement of specificity and detection of new phylo-groups. *Environmental Microbiology Reports*, v.5, p.58-65, 2013.
- Osugui, L.; Pestana, C.A.F.; Lovine, R.; Irino, K.; Carvalho, V.M. Virulence genotypes, antibiotic resistance and the phylogenetic background of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections of dogs and cats in Brazil. *Veterinary Microbiology*, v.171, p.242-247, 2014.
- Ejrnaes, K. Bacterial characteristics of importance for recurrent urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. *Danish Medical Bulletin*, v.58(4), p.4187, 2011.
- Sidjabat, H.E.; Chin, J.J.; Chapman, T.; Wu, K.; Ulett, G.C.; Ong, C.Y.; et al. Colonisation dynamics and virulence of two clonal groups of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolated from dogs. *Microbes and Infection*, v.11, p.100-107, 2009.
- Feldman, E.C.; Nelson, R.W.; Reusch, C.; Scott-Moncrieff, J.C. *Canine and Feline Endocrinology*, 4ª Edição, Philadelphia, WB Saunders, 2015.
- Herold, M.J.; McPherson, K.G.; Reichardt, H.M. Glucocorticoids in T cell apoptosis and function. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v.63 (1), p.60-72, 2006.
- Oppong, E.; Cato, A.C. Effects of glucocorticoids in the Immune System. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v.872, p.217-33, 2015.
- Marques, C.; Gama, L.T.; Belas, A.; Bergström, K.; Beurlet, S.; Briend-Marchal, A. et al. European multicenter study on antimicrobial resistance in bacteria isolated from companion animal urinary tract infections. *BMC Veterinary Research*, v.12, p.213, 2016.

Recebido para publicação em: 31/01/2017.

Enviado para análise em: 09/02/2017.

Aceito para publicação em: 17/07/2017.