

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

BRUNA CANDELORI DE LEVA RESENDE

**PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO URINÁRIA EM CÃES DIAGNOSTICADOS COM
HIPERADRENOCORTICISMO ESPONTÂNEO**

UBERLÂNDIA
2021

BRUNA CANDELORI DE LEVA RESENDE

**PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO URINÁRIA EM CÃES DIAGNOSTICADOS COM
HIPERADRENOCORTICISMO ESPONTÂNEO**

Trabalho apresentado à banca examinadora como requisito para aprovação na disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II, da graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia.

Orientadora: Sofia Borin Crivellenti

UBERLÂNDIA
2021

BRUNA CANDELORI DE LEVA RESENDE

**PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO URINÁRIA EM CÃES DIAGNOSTICADOS COM
HIPERADRENOCORTICISMO ESPONTÂNEO**

Trabalho apresentado à banca examinadora como requisito para aprovação na disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II, da graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia.

Orientadora: Sofia Borin Crivellenti

Uberlândia, ____ de _____ de 2021

Prof.^a Dr.^a Sofia Borin Crivellenti, UFU/MG

Prof. Dr. Leandro Zuccolotto Crivellenti, UFU/MG

M.V. mestrande Fernanda Nastri Gouvêa , UFU/MG

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Valéria e Luismar, também ao meu padrasto Renato e à minha madrasta, Maria Helena, pelos valores ensinados, pelo apoio incondicional e pelo exemplo de vida.

Aos meus irmãos, Maria Eduarda e Pietro, também ao meu padrinho, Lindomar, à minha madrinha, Sandra, e à toda a minha família, que, com muito carinho, estão sempre torcendo pelo meu sucesso.

Ao meu namorado, Luiz Henrique, por todo o amor, ajuda e incentivo durante todos esses anos juntos.

À Universidade Federal de Uberlândia, pela oportunidade de me formar Médica Veterinária, profissão a qual exercerei com muito orgulho.

Aos professores da Faculdade de Medicina Veterinária, que foram tão importantes para minha formação profissional.

À professora Dra. Sofia Borin Crivellenti, pela atenção, paciência e orientação nesse trabalho de conclusão de curso. Agradeço por todos os ensinamentos e deixo expressa minha admiração.

A todos os profissionais do Hospital Veterinário (HV-UFU), em especial às Médicas Veterinárias do setor de endocrinologia, Luana Branco, Fernanda Nastri e Paula Costa, pela disponibilidade e ajuda.

À Andrezza, pela ajuda na coleta de dados e parceria durante o desenvolvimento desse trabalho.

Ao Programa de Educação Tutorial (PET), pelos momentos de muito aprendizado, não só profissional mas também pessoal. Em especial, aos professores Marcus Vinícius Coutinho Cossi e Robson Carlos Antunes, pelo ótimo trabalho e tutoria do grupo.

Aos colegas da 82ª Turma de Medicina Veterinária, que dividiram comigo as alegrias e angústias da graduação, em especial à Amanda, à Juliana, ao Iago e ao Lucas, pela convivência e pela amizade que construímos, a qual levarei para a vida toda. Vocês tornaram a minha graduação mais leve e divertida.

Também as amigas Clara, Giselli, Giovana, Camila, Ana Laura e Rafaela, pelo carinho e pelo companheirismo de anos.

Aos membros da banca, por dedicarem o seu tempo visando a melhoria desse trabalho.

A todos que, mesmo não estando citados aqui, fizeram parte da minha formação, o meu agradecimento.

RESUMO

A poliúria (PU), a baixa densidade urinária e o efeito anti-inflamatório causados pela alta concentração plasmática de glicocorticoides, característicos do hiperadrenocorticismismo (HAC), podem dificultar a identificação de bactérias na urina e mascarar manifestações clínicas de infecção do trato urinário inferior (ITUI). Dessa forma, hipotetizou-se que o uso da classificação de ITUI proposta pela *International Society for Companion Animal Infectious Diseases* (ISCAID, 2019) limitaria o diagnóstico de cistite em cães com hiperadrenocorticismismo. O presente projeto tem como objetivo verificar a prevalência de infecção urinária clínica ou subclínica em cães portadores de hiperadrenocorticismismo pertencentes a casuística do Serviço de Endocrinologia do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia entre os anos de 2017 e 2020, por meio da coleta de informações dos prontuários médicos de 40 cães com HAC e criando cenários para uma melhor análise da situação desse grupo. Considerando uma triagem para ITUI semelhante a proposta pela ISCAID (cenário 4), 4% dos animais seriam investigados para cistite e 51% deles teriam bacteriúria subclínica. Já em uma triagem considerando a hipótese testada em sua totalidade (cenário 1), 36% dos pacientes seriam candidatos à cistite bacteriana e 51% ainda teriam bacteriúria subclínica. Quando PU deixa de ser incluída como um potencial sinal perturbador da identificação dos demais sinais compatíveis com ITUI considerados pela ISCAID (cenário 2), os cães com potencial bacteriúria subclínica passam a ser 85%, restando apenas 2% candidatos à cistite. Considerando-se também que a visualização sedimentoscópica de bactérias possa estar prejudicada pela diluição urinária, quando leucocitúria/hematúria isoladas (sem bacteriúria) foram consideradas como potenciais indicadores de ITUI (cenário 5), 9% dos caninos hipercortisolêmicos seriam potencialmente investigados para ITUI (exames de imagem, cultura e antibiograma urinários, etc.) e outros 22% passariam a ser suspeitos de ITUI subclínica. Portanto, seguindo a classificação ISCAID, possivelmente, um número considerável de cães hipercortisolêmicos podeira estar sendo subdiagnosticado quanto a presença de ITUI. Diante destes cenários, conclui-se que investigações futuras sobre a aplicabilidade dessa classificação para esse grupo são necessárias, e até lá, sugere-se que um método de triagem menos restrito para suspeita de ITUI, que leve em consideração que PU possa estar mascarando os sinais clínicos usuais de ITUI e que hematúria/leucocitúria sejam potenciais indicadores da presença de bacteriúria, ainda deva ser considerado para estes pacientes.

Palavras-chave: bacteriúria subclínica, caninos, cistite, hiperadrenocorticismismo.

ABSTRACT

Polyuria (PU), low urinary specific gravity and the anti-inflammatory effect caused by the high plasma concentration of glucocorticoids, characteristic of hyperadrenocorticism (HAC), can make it difficult to identify bacteria in the urine and mask clinical manifestations of lower urinary tract infection (ITUI). Thus, it was hypothesized that the use of the ITUI classification proposed by the International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID, 2019) would limit the diagnosis of cystitis in dogs with hyperadrenocorticism. This project aims to verify the prevalence of clinical or subclinical urinary infection in dogs with hyperadrenocorticism belonging to the series of the Endocrinology Service of the Veterinary Hospital of the Federal University of Uberlândia between 2017 and 2020, through the collection of information from medical records of 40 dogs with CAH and creating scenarios for a better analysis of the situation of this group. Considering a screening for ITUI similar to the one proposed by ISCAID (scenario 4), 4% of the animals would be investigated for cystitis and 51% of them would have subclinical bacteriuria. In a screening considering the hypothesis tested in its entirety (scenario 1), 36% of patients would be candidates for bacterial cystitis and 51% would still have subclinical bacteriuria. When PU is no longer included as a potential disturbing sign for the identification of other signs compatible with ITUI considered by ISCAID (scenario 2), dogs with subclinical bacteriuria potential become 85%, leaving only 2% candidates for cystitis. Considering also that the sedimentoscopic visualization of bacteria may be impaired by urinary dilution, when isolated leukocyturia/hematuria (without bacteriuria) were considered as potential indicators of ITUI (scenario 5), 9% of hypercortisolemic canines would be potentially investigated for ITUI (exams of urinary image, culture and antibiogram, etc.) and another 22% would be suspected of subclinical ITU. Therefore, following the ISCAID classification, possibly a considerable number of hypercortisolemic dogs may be underdiagnosed for the presence of ITUI. Given these scenarios, it is concluded that future investigations into the applicability of this classification for this group are necessary, and until then, it is suggested that a less restricted screening method for suspected ITUI, which takes into account that UP may be masking the usual clinical signs of ITUI and that hematuria/leukocyturia are potential indicators of the presence of bacteriuria should still be considered for these patients.

Keywords: subclinical bacteriuria, canines, cystitis, hyperadrenocortisolism.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO REFERENCIADA.....	8
1.1	Hipótese.....	10
1.2	Justificativa e Objetivos	11
2	METODOLOGIA	12
2.1	Análises Estatísticas	13
3	RESULTADOS.....	15
4	DISCUSSÃO	18
5	CONCLUSÃO	20
6	REFERÊNCIAS.....	21
	ANEXO A – TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA DESENVOLVIMENTO DE PROJETO	24

1 INTRODUÇÃO REFERENCIADA

A vesícula urinária é o órgão responsável pelo armazenamento da urina produzida pelos rins. Trata-se de um órgão oco, musculomembranoso de tamanho, forma e posição variáveis, conforme a quantidade de urina presente, ocupando a região mesogástrica quando cheia e hipogástrica (pélvica) quando vazia. É constituída por um ápice cranial, um corpo intermediário e um colo caudal, o qual tem ligação com a uretra, estrutura que conduz a urina da bexiga para o meio externo (GETTY et al., 2015).

A vesícula urinária é colonizada por microrganismos que compõem sua microbiota, e seu equilíbrio é importante para a manutenção de um trato urinário saudável (CEPRNJA et al., 2021; PEREZ-CARRASCO et al., 2021). As infecções de trato urinário ocorrem geralmente pela colonização do urotélio, de forma ascendente, por bactérias provenientes do intestino ou da derme do próprio animal. A colonização e o desenvolvimento da doença podem ocorrer tanto pelo alto grau de virulência do patógeno, quanto por falhas no sistema imunológico, devido a alterações anatômicas ou funcionais (BARSANTI, 2006).

As enfermidades relacionadas ao trato urinário são bastante frequentes na rotina clínica, dentre essas, a cistite bacteriana é a doença urinária inferior que mais comumente acomete os cães (WEESE et al., 2019).

Segundo a *International Society for Companion Animal Infectious Diseases* (ISCAID), a bacteriúria pode se apresentar como clínica ou subclínica. No caso de uma cistite clínica, a infecção bacteriana na bexiga causa inflamação e sinais, sendo eles polaquiúria, disúria, estrangúria, hematúria ou uma combinação desses. No caso de uma bacteriúria subclínica tem-se a presença de bactérias na urina, mas sem sinais clínicos compatíveis com uma doença infecciosa do trato urinário. O diagnóstico de uma cistite clínica pode ser feito por meio dos sinais de ITUI, exame de urina, que irá apresentar hematúria, piúria, bacteriúria citologicamente, e cultura bacteriana de urina. A bacteriúria subclínica pode ser evidenciada por urocultura. (WEESE et al., 2019).

Destaca-se que as orientações publicadas anteriormente pela ISCAID apoiavam o tratamento de bacteriúria subclínica no caso de animais com comorbidades, como HAC e Diabetes Mellitus. Contudo, as diretrizes atuais, publicadas em 2019, não recomendam o tratamento de animais com bacteriúria subclínica independentemente da presença de comorbidades (DUPONT et al., 2020; WEESE et al., 2019)

O hiperadrenocorticismo (HAC) é uma endocrinopatia bastante frequente em cães, relacionada ao excesso persistente de glicocorticoides no plasma, causado por uma alta produção ou alta administração dessas substâncias. O HAC pode ser desencadeado por neoplasias hipofisárias, levando ao aumento de produção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), neoplasias adrenocorticais, ou ainda por causas iatrogênicas (DA ROSA et al., 2011; KOOISTRA et al., 2009).

A hipófise é uma glândula localizada na fossa pituitária do osso esfenoide, dividida em adenohipófise e neurohipófise. O hipotálamo localiza-se na região central do diencefalo, acima do tálamo, e atua na regulação da atividade secretória da adenohipófise por meio da liberação de hormônios em um sistema de vasos porta-hipofisário (GETTY et al., 2015).

As adrenais são glândulas endócrinas localizadas cranialmente aos rins, divididas em córtex e medula, com cerca de dois a três centímetros de comprimento, um centímetro de largura e meio centímetro de espessura em cães adultos. A secreção hormonal hipofisária regula a produção e liberação de glicocorticoides no córtex da adrenal (GETTY et al., 2015; GEER, 2017).

Em condições fisiológicas, o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) é produzido pelo hipotálamo e liberado nos vasos do sistema porta-hipofisário, chegando até a hipófise. Na adenohipófise, esse hormônio atua nas células corticotróficas aumentando a síntese de pró-opiomelanocortina (POMC), o qual é precursor do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). O ACTH atua sobre as células corticais da glândula adrenal, estimulando a síntese e liberação de cortisol. A secreção de CRH e ACTH é modulada pelo *feedback* negativo exercido pelo cortisol. Outros fatores como estresse, ingestão de alimentos e ritmo circadiano (na espécie humana) também modulam a produção de POMC (GEER, 2017).

O HAC pode ser definido como ACTH dependente quando ocorre um excesso de produção de ACTH, devido à tumores benignos ou malignos na hipófise, resultando em uma hiperplasia adrenocortical bilateral e maior produção de cortisol, sendo essa a forma mais frequente da doença (GALAC et al., 1997). Também pode ser causado pela presença de tumores adrenocorticais, benignos ou malignos, levando ao aumento da produção e secreção de cortisol, sendo chamado nesses casos de adrenal dependente (GALAC et al., 2005). Hiperadrenocorticismos espontâneos acometem principalmente animais mais velhos, sem predileção por gênero ou raça, embora sejam mais comuns em cães de raças pequenas, como poodle e dachshunds (KOOISTRA; GALAC, 2012). O HAC iatrogênico ocorre quando há uma administração excessiva ou prolongada de glicocorticoides ao animal, principalmente no

tratamento de alergias, doenças autoimunes e inflamatórias (DA ROSA et al., 2011; KOOISTRA; GALAC, 2012).

Quanto à manifestação do HAC, os sinais clínicos mais comuns são poliúria e polidipsia, polifagia, letargia, aumento abdominal, hepatomegalia, atrofia muscular, anestro ou atrofia testicular, e sinais dermatológicos como alopecia simétrica bilateral, calcinose cutânea, hiperpigmentação e pele flácida, podendo o animal acometido apresentar também alterações neurológicas e hipertensão (BORIN-CRIVELLENTI, 2015).

Laboratorialmente é comum que o animal com HAC apresente alterações hematológicas compatíveis com leucograma de estresse - linfopenia, eosinopenia, neutrofilia sem desvio à esquerda e monocitose, acompanhado de trombocitose e/ou eritrocitose. Aumento da atividade da fosfatase alcalina (FA) e da alanino aminotransferase (ALT), de colesterol/triglicérides, ureia diminuída e glicose normal ou aumentada (nos animais com diabetes mellitus concomitante) são possíveis achados bioquímicos sanguíneos. Quanto a urinálise, a densidade da urina está frequentemente abaixo da esperada para a espécie canina ($< 1,020$; Referência $\geq 1,030$ para cães) com ou sem presença de glicose (glicosúria nos diabéticos) (ARUANAI, 2012).

Destaca-se que podem ocorrer infecções do trato urinário devido à imunodepressão induzida pelo excesso de glicocorticoides, as quais podem apresentar-se como manifestações clínicas ou subclínicas, sendo importante a realização de urocultura para confirmação (DUPONT et al., 2020).

A menor densidade da urina pode ser explicada pelo fato dos glicocorticoides promoverem uma diminuição na reabsorção tubular de água por meio de um aumento da filtração glomerular e do fluxo sanguíneo nos rins, associada ao fato do cortisol interferir tanto na produção hipotalâmica, quanto na interação do hormônio antidiurético (ADH) com os receptores renais, levando redução na reabsorção tubular de água e conseqüente poliúria (MOONEY et al., 2004).

A baixa densidade urinária e os efeitos antiinflamatórios dos glicocorticoides podem dificultar a visualização de bactérias e células inflamatórias na urina, desencadeando falsos negativos. Portanto, a realização de urocultura e antibiograma em animais com HAC, é importante para o diagnóstico e tratamento correto de infecções do trato urinário nesse grupo (NELSON, 2015).

1.1 Hipótese

Diante do exposto, hipotetizou-se que a poliúria (PU) e a conseqüente diluição urinária apresentadas pelos cães com hiperadrenocorticismismo poderiam estar, respectivamente,

mascarando os sinais clínicos e os achados de sedimentoscopia da urinálise, tornando limitada a classificação da infecção de trato urinário inferior (ITUI) proposta pela *International Society for Companion Animal Infectious Diseases* (ISCAID), no caso de pacientes diagnosticados com hiperadrenocorticismo.

1.2 Justificativa e Objetivos

O hiperadrenocorticismo é uma endocrinopatia frequente em cães, que desencadeia uma série de alterações clínicas e laboratoriais nos animais acometidos. O trato urinário de cães hipocortisolêmicos é comumente afetado por infecções bacterianas oportunistas, devido à imunodepressão induzida pela exposição aos glicocorticoides. Contudo, a baixa densidade urinária, originada da poliúria induzida pelo excesso de glicocorticoide, pode dificultar a identificação de bactérias nas amostras de urina, dificultando o diagnóstico de cistite bacteriana e contribuindo para que o animal desenvolva complicações. Sendo assim, dada a alta possibilidade do desenvolvimento de cistite em cães acometidos por essa endocrinopatia e a importância do diagnóstico preciso para a saúde do animal acometido, este estudo tem como objetivo verificar a prevalência de bacteriúria clínica e subclínica em cães diagnosticados com hiperadrenocorticismo espontâneo pelo Serviço de Endocrinologia do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia, propondo cenários que testam a hipótese levantada.

2 METODOLOGIA

Este estudo foi submetido à aprovação da Comissão de Experimentação Animal (CEA) do Hospital Veterinário (HOVET) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) em 24/09/2020, conforme Anexo A.

Foi feito um levantamento de dados, por meio de consulta aos prontuários médicos de todos os cães diagnosticados com hiperadrenocorticismo, atendidos no Setor de Endocrinologia do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (HOVET-UFU), entre o segundo semestre de 2017 e o primeiro semestre de 2020.

Ao todo, foram analisados 231 prontuários médicos, que corresponderam a todos os atendimentos feitos pelo Serviço de Endocrinologia no período considerado. Dessa forma, foram selecionados os prontuários de 40 cães diagnosticados com hiperadrenocorticismo, desses, 28 foram atendidos no Serviço de Endocrinologia mais de uma vez durante o período. Sendo assim, foram analisados, no total, 103 prontuários de animais com HAC para realização deste estudo.

A partir dos prontuários, foram coletadas informações sobre o perfil dos animais acometidos (tipo de hiperadrenocorticismo, sexo, raça, idade, peso, estado reprodutivo, se presença de comorbidades) além de informações fornecidas na anamnese, na queixa principal e nos exames clínicos realizados durante as consultas. A partir desses dados, foi possível analisar quantos cães portadores de HAC teriam diagnóstico de cistite ou de ITUI subclínica sob o olhar de cada cenário proposto.

Foram selecionados alguns sinais clínicos e alterações considerados compatíveis com ITUI clínica: disúria, polaquiúria, estrangúria, alteração de cor, de odor e tenesmo vesical. Como as alterações de frequência de micção (polaquiúria e estrangúria) são de difícil identificação frente às alterações de volume de urina, poliúria (PU) foi considerado um sinal potencialmente relacionado à ITUI. Dentre os achados laboratoriais, além de bacteriúria, leucocitúria e/ou hematúria isolados foram considerados como alterações potencialmente compatíveis. Para a visualização da influência da poliúria e, consequente diluição da urina, presente nos cães com HAC nos diagnósticos de cistite clínica ou subclínica de animais com hiperadrenocorticismo, foram criados 6 cenários, sendo eles:

Cenário 1 – Em que o diagnóstico de cistite clínica seria feito considerando os animais que estivessem com sinais clínicos e PU, e alterações na urinálise, incluindo bacteriúria,

leucocitúria, hematúria. Animais com cistite subclínica seriam aqueles que apresentassem as alterações na urinálise mas nenhum sinal clínico compatível de ITUI, nem PU.

Cenário 2 – Em que o diagnóstico de cistite clínica seria considerado diante da presença de sinais clínicos compatíveis com ITUI (sem considerar PU) e alterações na urinálise, incluindo bacteriúria, leucocitúria e/ou hematúria. Cistite subclínica seriam aqueles que apresentassem as alterações na urinálise, incluindo bacteriúria, leucocitúria e/ou hematúria, sem sinais clínicos compatíveis com ITUI.

Cenário 3 – Em que o diagnóstico de cistite clínica seria feito considerando os sinais clínicos compatíveis com ITUI, incluindo PU, na presença obrigatória de bacteriúria como alteração na urinálise (desconsiderando leucocitúria/hematúria isolados como indicativos de afecções do trato urinário). Cistite subclínica seriam aqueles com bacteriúria, mas sem sinais compatíveis com ITUI.

Cenário 4 - Em que o diagnóstico de cistite clínica é feito considerando rigorosamente as diretrizes *International Society for Companion Animal Infectious Diseases* (ISCAID), na qual os sinais clínicos compatíveis com ITUI desconsidera PU e apresenta bacteriúria como achado laboratorial obrigatório na urinálise (com ou sem leucocitúria e/ou hematúria). Cistite subclínica seriam aqueles que apresentaram bacteriúria, mas que não apresentam nenhum sinal clínico compatível com ITUI.

Cenário 5 – Em que a suspeita de cistite clínica fosse considerando leucocitúria e/ou hematúria como possíveis indicativos de bacteriúria e/ou ITUI (mesmo que bactérias não tenham sido efetivamente observadas na sedimentoscopia urinária) e considerando PU como um possível sinal clínico. Suspeitos de terem ITUI subclínica seriam aqueles com hematúria e/ou leucocitúria, mas sem sinais compatíveis com ITUI.

Cenário 6 – Em que a suspeita de cistite clínica fosse considerando leucocitúria e/ou hematúria como possíveis indicativos de bacteriúria e/ou ITUI (mesmo que bactérias não tenham sido efetivamente observadas na sedimentoscopia urinária), mas desconsiderando PU como um possível sinal clínico. Suspeitos de terem ITUI subclínica seriam aqueles com hematúria e/ou leucocitúria, mas sem sinais compatíveis com ITUI.

2.1 Análises Estatísticas

Os resultados, obtidos a partir da análise dos prontuários médicos dos cães usados no estudo, foram transformados em dados numéricos para serem avaliados por meio de estatística descritiva e porcentagem, bem como organizados em tabela autoexplicativa, destacando

informações de grande significação e possibilitando a comparação entre os cenários propostos, bem como a interpretação e a discussão dos resultados.

3 RESULTADOS

Dentre os 40 cães que compuseram o grupo, trinta e oito cães (95%) apresentavam diagnóstico de hiperadrenocorticismismo ACTH dependente, enquanto apenas 2 (5%) tinham hiperadrenocorticismismo adrenal dependente.

A maior parte dos animais eram cães com raça definida (n=32; 80%), das quais mais predominantes foram Shih-tzu (n=7; 17,5%) e Poodle (n=7; 17,5%), seguidos das raças Yorkshire (n=4; 10%) e Lhasa Apso (n=4; 10%), Schnauzer e Pinscher (ambos com n=2; 5% cada) e 1 representante de cada uma das demais raças que compuseram o grupo (Chow Chow, Maltês, Boxer, Dachshund, Teckel e Pug). Os demais eram cães mestiços, sem raça definida (n=8; 20%).

O grupo de cães com HAC estudado compôs-se de 75% de fêmeas (n=30, sendo 20 castradas e 6 inteiras) e 25% de machos (n=10, sendo 3 castrados e 3 inteiros). Seis animais (15%) não tinham a informação sobre o estado reprodutivo disponibilizada na ficha clínica. Os animais apresentaram idades que variaram de 6 a 15 anos (10 ± 2 anos) e peso médio de $9,72 \pm 5,29$ kg (variando de 3,3 a 27,4 kg). De modo geral, a maior parte dos cães apresentava mais de 10 anos de idade (n=30; 75%) e pesava menos que 10 kg (n=23; 57%).

Dezoito cães (45%) apresentavam comorbidades, sendo essas: endocardiose valvar mitral (n=5), diabetes mellitus tipo 1 (n=3), hipotireoidismo (n=3), neoplasias mamárias (n=2), neoplasias hepáticas (n=2), carcinoma de células escamosas (n=2), erliquiose (n=2), artrose (n=1), dermatofitose (n=1), doença renal crônica (n=1).

No tocante ao tema central da pesquisa, ao longo de seus atendimentos pelo Serviço de Endocrinologia do HOVET-UFU, 19 cães (47,5%) apresentaram sinais de infecção do trato urinário inferior (ITUI) já na queixa principal, dos quais 8 (20%) demonstraram esses sinais mais de uma vez. Desses, 18 (45%) animais apresentaram poliúria ao menos uma vez na queixa principal, 4 (10%) apresentaram hematúria e 3 (7,5%), alteração de odor na urina

Na anamnese, verificou-se que 30 cães (75%) efetivamente apresentaram sinais de ITUI, dos quais, 18 (45%) apresentaram esses sinais mais de uma vez. Desses, 29 (72,5%) animais apresentaram poliúria ao menos uma vez, 4 (10%) apresentaram hematúria e 4 (10%), alteração de odor na urina.

Dos 40 cães, 35 (87,5%) fizeram urinálises ao menos uma vez durante seus atendimentos no período analisado. A maioria deles, representada por 21 cães (52,5%), apresentou bacteriúria na análise sedimentoscópica da urina, dos quais inclusive, 3 (7,5%) tiveram bacteriúria mais de uma vez. Destaca-se que 12 animais (30%), embora não tenham apresentado bactérias na urina,

tiveram leucocitúria e/ou hematúria, tendo também 3 (7,5%) cães apresentado esses sinais mais de uma vez.

Dos 40 cães com HAC, no total de 103 consultas endocrinológicas, um total de 49 urinálises foram realizadas no período, das quais 4 delas, oriundas de 3 cães, foram excluídas das análises dos cenários propostos por serem referentes a amostras de urina colhidas com intervalo < 3 meses. Os resultados encontrados foram descritos na tabela 1.

TABELA 1. Diagnósticos de cistite bacteriana e bacteriúria/ITUI subclínica de pacientes portadores de hiperadrenocorticismo de acordo com os cenários propostos.

CENÁRIOS	FATORES CONSIDERADOS EM CADA CENÁRIO	CISTITE	BACTERIÚRIA SUBCLÍNICA
1	Considerando PU como sinal clínico e leucocitúria/hematúria como alterações compatíveis de ITUI	36% (n=16)	51% (n=23)
2	Desconsiderando PU como sinal clínico e considerando leucocitúria/hematúria como alterações compatíveis de ITUI	2% (n=1)	85% (n=38)
3	Considerando PU como sinal clínico e desconsiderando leucocitúria/hematúria como alterações compatíveis de ITUI	29% (n=13)	27% (n=12)
4	Desconsiderando PU como sinal clínico e leucocitúria/hematúria como alterações compatíveis de ITUI	4% (n=2)	51% (n=23)
5	Cães sem bacteriúria, mas com leucocitúria/hematúria e considerando PU como sinal clínico	9% (n=4)	22% (n=10)
6	Cães sem bacteriúria, mas com leucocitúria/hematúria e desconsiderando PU como sinal clínico	0 (n=0)	31% (n=14)

Em um cenário mais amplo (cenário 1), os diagnósticos de cistite clínica ocorrem com maior frequência se comparados com os outros cenários mais restritos. Mesmo nesse cenário, o número de casos de cistite subclínica também é alto.

Ao desconsiderar a poliúria no cenário 2, é possível perceber uma grande queda no número de diagnósticos de cistite clínica (de 16 cães no cenário 1, para apenas 1 cão no cenário 2), e um aumento nos casos de cistite subclínica (de 23 animais no cenário 1, para 38 cães no cenário 2).

No cenário 3, desconsiderando hematúria e leucocitúria como alterações compatíveis, mas ainda considerando PU como sinal clínico compatível com ITUI, o número de animais com cistite clínica e subclínica ficam próximos, mas, ao desconsiderar PU no cenário 4, o número de diagnósticos de cistite clínica se reduz consideravelmente (de 13 animais no cenário 3, para

2 animais no cenário 4), enquanto o número de cistites subclínicas se eleva (de 12 animais no cenário 3, para 23 no cenário 4)

Do cenário 5 para o cenário 6, ao desconsiderar poliúria como sinal clínico compatível, também é possível notar uma queda no número de animais que seriam suspeitos de terem cistite clínica (de 4 animais no cenário 5, para 0 no cenário 6), e um aumento no número de animais suspeitos de ITUI subclínica (de 10 no cenário 5, para 14 no cenário 6).

Comparando os cenários 1 e 3, nota-se uma queda no número de animais diagnosticados com cistite clínica quando não se considera hematúria/leucocitúria como indicativos de bacteriúria (de 16 no cenário 1, para 13 no cenário 3)

4 DISCUSSÃO

O hiperadrenocorticismo normalmente acomete animais de idade igual ou superior a seis anos (com mediana de 10 anos). Não há predisposição sexual, porém percebe-se que o hiperadrenocorticismo adrenal dependente ocorre com maior frequência em fêmeas. As raças mais predispostas a doença são Poodle, Dachshund, Terriers, Pastor-alemão, Beagle e Labrador Retriever. Além disso, o hiperadrenocorticismo hipófise dependente é mais relatado em caninos de pequeno porte, com menos de 20 kg, enquanto o adrenal dependente ocorre, principalmente, em animais de grande porte, com mais de 20 kg (TIELLEY; SMITH, 2014). O perfil dos animais hipercortisolêmicos descritos na literatura científica é condizente com o perfil da grande maioria dos animais que compuseram o grupo analisado, o que indica que se trata de uma amostragem representativa para hiperadrenocorticismo.

Considerando uma triagem para ITUI semelhante a proposta pela ISCAID (cenário 4), a maioria dos animais teriam bacteriúria subclínica, e poucos seriam triados para cistite clínica. Comparando com o cenário 1, em que uma triagem possivelmente mais adequada para pacientes hipercortisolêmicos é considerada, o número de animais que seriam investigados mais profundamente para uma possível cistite clínica aumenta consideravelmente. Quando PU deixa de ser incluída como um potencial fator impactador dos demais sinais esperados nas ITUI (WEESE et al., 2019), no cenário 2, o número de cães com HAC com potencial bacteriúria subclínica aumenta, reduzindo-se a população de suspeitos para cistite clínica. Percebe-se então que a poliúria parece ser um fator relevante para a suspeita de ITUI em cães com HAC.

Ao desconsiderar hematúria e/ou leucocitúria da triagem (cenário 3), novamente percebe-se uma queda no número de animais que apresentariam potencial cistite clínica e bacteriúria subclínica quando comparados ao cenário 1, considerado o cenário mais abrangente.

Apesar das drásticas mudanças no número de pacientes com HAC suspeitos para ITUI quando analisados pelos diversos cenários propostos, a falta de cultura urinária cria impedimentos para confirmação da hipótese levantada, uma vez que para haver a confirmação de que os animais analisados realmente portavam ou não ITUI, deveriam ter sido realizadas culturas urinárias em todos os casos, independentemente dos resultados obtidos na urinálise (NELSON, 2015). Assim, os resultados aqui mostrados sinalizam para a necessidade de futuros estudos prospectivos, que não somente agreguem a cultura urinária em seu delineamento metodológico, mas também acompanhem o tratamento e a evolução destes pacientes.

A poliúria, sinal muito frequente em cães com hiperadrenocorticismo, gera uma diluição urinária que mascara a identificação de bactérias na urina (NELSON, 2015). Sendo assim é

possível que animais com hiperadrenocorticismo tenham o trato urinário inferior acometido por infecções bacterianas mesmo que não haja a visualização de bactérias propriamente na urina. (PETERSON, 2007). Uma vez que a visualização sedimentoscópica de bactérias poderia estar prejudicada pela diluição urinária, quando leucocitúria/hematúria isoladas (sem bacteriúria) foram consideradas como potenciais indicadores de ITUI (cenário 5), ainda assim parte dos caninos seriam candidatos à cistite clínica e um número consideravelmente maior integraria o grupo de cistite subclínica. Ao desconsiderar PU nesse caso (cenário 6), nenhum animal seria investigado para cistite clínica e o número de animais com cistite subclínica aumentaria ainda mais. Esses dois cenários reforçam a possibilidade de que leucocitúria/hematúria podem ser indicativos de bacteriúria e que PU novamente poderia interferir na decisão de triar cães com HAC suspeitos para ITUI.

Ademais, seguindo a risca a classificação ISCAID para diagnóstico de ITUI, os animais do cenário 5 e 6 poderiam não ser investigados, uma vez que não apresentaram bacteriúria. É importante ressaltar que a alta concentração plasmática de glicocorticoides causada pelo HAC gera uma imunossupressão, a qual é bastante referida como importante fator favorecedor de aparecimento de infecções secundárias, como as do trato urinário (BERGMANN et al., 2020). Além disso, pacientes hipercortisolêmicos também são mais propensos a formação de urólitos (oxalato, fosfato de cálcio), o que não só predispõe, como também agrava uma infecção do trato urinário preexistente (NELSON, 2015; CETIN et al, 2003). Dessa forma considera-se que, tanto triagem, quanto diagnóstico, tratamento e acompanhamento corretos de animais hipercortisolêmicos quanto a ITUI são muito importantes, dada a alta possibilidade de agravamento do quadro nesse grupo de endocrinopatas.

5 CONCLUSÃO

Os resultados indicam que seguindo a classificação ISCAID, possivelmente, cães hipercortisolêmicos poderiam estar sendo subdiagnosticados quanto a presença de ITUI, uma vez que PU possa estar mascarando outros sinais de ITUI e que hematúria/leucocitúria possam ser potenciais indicadores de bacteriúria numa urina altamente diluída. Diante deste cenário, conclui-se que investigações futuras sobre a aplicabilidade da classificação proposta pela ISCAID para esse grupo são necessárias.

6 REFERÊNCIAS

ARUANAI, R. Diagnóstico del hiperadrenocorticism o canino. Revista del colegio del médicos veterinarios del Estado Lara. v. 2. n. 1, 2012. Disponível em: <http://revistacmvl.jimdo.com/> Acesso em: 03/11/2019.

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

BERGMANN, Michèle et al. Antibody Response to Canine Parvovirus Vaccination in Dogs with Hyperadrenocorticism Treated with Trilostane. Vaccines, v. 8, n. 3, p. 547, 2020.

BORIN-CRIVELLENTI. Endocrinologia. In: CRIVELLENTI L.Z, BORIN-CRIVELLENTI S. Casos de Rotina em Medicina Veterinária de Pequenos Animais. 2. ed. São Paulo: Medvep, p. 242-250, 2015.

CEPRNJA, M.; OROS, D.; MELVAN, E.; SVETLICIC, E.; SKRLIN, J.; BARISIC, K.; STARCEVIC, L.; ZUCKO, J.; STARCEVIC, A. Modeling of Urinary Microbiota Associated With Cystitis. Frontiers in cellular and infection microbiology, v. 11, p. 140, 2021.

CETIN, C.; STENTÜRK, S.; KOCABIYIK, A. L.; TEMIZEL, M.; OZEL, E. Bacteriological examination of urine samples from dogs with symptoms of urinary tract infection. Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences, v. 27, p. 1225-1229, 2003.

DA ROSA, V. M.; CARNIATO, C. H. O.; CAVALARO, G. C. Hiperadrenocorticism em cães.VII EPCC: Encontro Internacional de Produção Científica. Outubro, 2011. 5p.

DUPONT, P.; BURKHARD, W.; BORETTI, F.; RIOND, B.; REUSCH, C.; WILLI, B.; SIEBER-RUCKSTUHL, N. Urinary tract infections in dogs with spontaneous hypercortisolism–frequency, symptoms and involved pathogens. Schweizer Archiv für Tierheilkunde, v. 162, n. 7, p. 439-450, 2020.

GALAC, S.; KOOISTRA, H.S.; TESKE E.; RIJNBEEK A. Urinary corticoid/creatinine ratios in the differentiation between pituitary -dependent hyperadrenocorticism and

hyperadrenocorticism due to adrenocortical tumour in the dog. *Veterinary Quarterly*, v. 19, n. 1, p. 17-20, 1997.

GALAC, S.; KOOISTRA, H. S.; VOORHOUT, G.; VAN DEN INGHC, T.S.G.A.M.; MOLA, J.A.; VAN DEN BERGD, G.; MEIJA, B.P. Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotrop hormone. *Domestic animal endocrinology*, v. 28, n. 3, p. 338-348, 2005.

GEER, E. B. (Ed.). *The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Health and Disease: Cushing's Syndrome and Beyond*. Springer, p. 67-70, 2017.

GETTY, R.; SISSON, S.; GROSSMAN, J. D. *Anatomia dos animais domésticos*. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 1481-1496/1274-1282, 2015.

KOOISTRA, H. S.; GALAC, S.; BUIJTELS, J.J.C.W.M.; MEIJE, B.P. Endocrine diseases in animals. *Hormone Research in Pediatrics*, v. 71, n. Suppl. 1, p. 144-147, 2009.

KOOISTRA, H. S.; GALAC, S. Recent advances in the diagnosis of Cushing's syndrome in dogs. *Topics in companion animal medicine*, v. 27, n. 1, p. 21-24, 2012.

MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. *BSAVA manual of canine and feline endocrinology*. British Small Animal Veterinary Association, p.150-152, 2004. NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Distúrbios Endócrinos: Doenças da Adrenal. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 5. ed. São Paulo: Elsevier, cap. 53, p. 2386-2435, 2015.

NELSON, R. W. Distúrbios Endócrinos: Doenças da Adrenal. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 5. ed. São Paulo: Elsevier, cap. 53, p. 2386-2435, 2015.

PEREZ-CARRASCO, V.; SORIANO-LERMA, A.; SORIANO, M.; GUTIÉRREZ-FERNÁNDEZ, J.; GARCIA-SALCEDO, J. A. Urinary Microbiome: Yin and Yang of the Urinary Tract. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 11, p. 421, 2021.

PETERSON, Mark E. Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. *Clinical techniques in small animal practice*, v. 22, n. 1, p. 2-11, 2007.

TIELLEY, Larry P.; SMITH, Francis W.K.; *Consulta Veterinária em 5 minutos – Espécies Canina e Felina*. 5ª edição; São Paulo: Editora Manole, 2014.

WEESE, J. S.; BLONDEAU, J.; BOOTHE, D.; GUARDABASSI, L. G.; GUMLEY, N. PAPICH, M.; REM JESSEN, L.; LAPPIN, M.; RANKIN, S.; WESTROPP, J.L.; SYKES, J. International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats. *The Veterinary Journal*, v. 247, p. 8-25, 2019.

ANEXO A – TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA DESENVOLVIMENTO DE PROJETO



Comissão de Experimentação Animal (CEA)

TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA DESENVOLVIMENTO DE PROJETO

A Comissão de Experimentação Animal (CEA) do Hospital Veterinário autoriza a utilização do espaço físico para realização do projeto descrito abaixo:

Nome Projeto	"Prevalência de infecção urinária em cães diagnosticados com hiperadrenocorticismo e diabetes mellitus"
Coordenador	Sofia Borin Crivellenti
Participante(s)	Bruna Candelori de Leva Resende e Andrezza Brigato Siqueira
Telefones de Contato	16-98124-3442
Local de Realização do Projeto	Arquivo HV-UFU
Período do Projeto	Setembro de 2020 a Julho de 2021

Nº Aprovação CEUA: Não necessita de CEUA.

Data da Autorização: 24 / 09 / 2020

Responsáveis pela Autorização:

NOME	ASSINATURA
Prof. Dr. Carolina Franchi João Cardilli	
Prof. Dr. Diego José Zanzarini Delfiol	 Universidade Federal de Uberlândia Prof. Dr. Diego José Zanzarini Delfiol Diretor Executivo Hospital Veterinário