

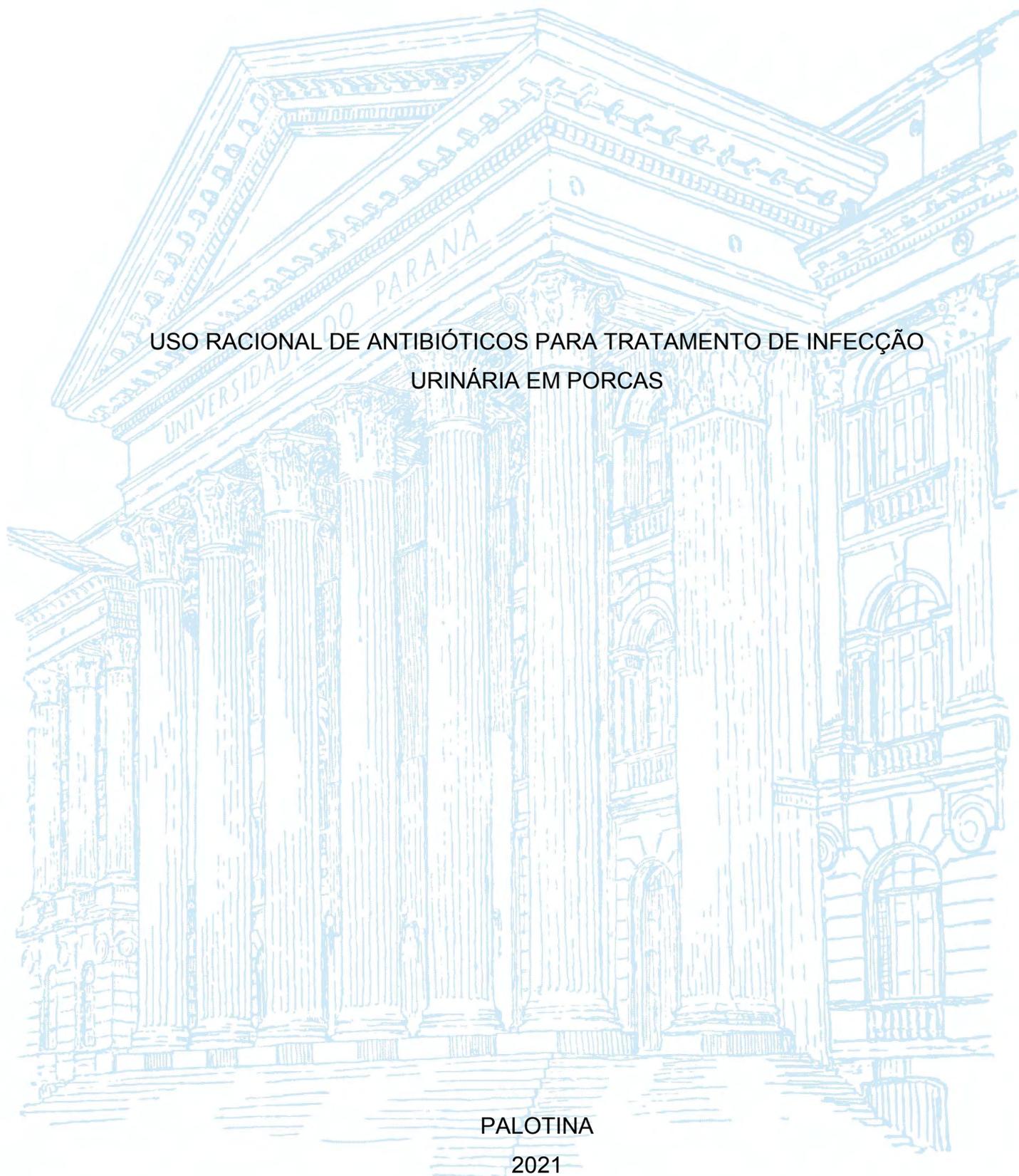
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARCIO JOSE BACH

USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS PARA TRATAMENTO DE INFECÇÃO  
URINÁRIA EM PORCAS

PALOTINA

2021



MARCIO JOSE BACH

USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS PARA TRATAMENTO DE INFECÇÃO  
URINÁRIA EM PORCAS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, área de concentração Saúde Animal, linha de pesquisa Patologia Animal, Setor Palotina, Universidade Federal do Paraná como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Prf. Dr. Geraldo Camilo  
Alberton

PALOTINA

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

B118 Bach, Marcio Jose  
Uso racional de antibióticos para tratamento de infecção urinária em porcas / Marcio Jose Bach – Palotina, 2021.  
51f.

Orientador: Geraldo Camilo Alberton  
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná,  
Setor Palotina, Programa de Pós-graduação em Ciência Animal.

1. Infecção trato urinário. 2. Prevalência. 3. Marbofloxacina.  
4. Tratamento parenteral. I. Alberton, Geraldo Camilo. II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDU 636.4



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR PALOTINA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIA ANIMAL -  
40001016077P6

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA ANIMAL da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **MARCIO JOSE BACH** intitulada: **Uso Racional de antibióticos para o tratamento de infecção urinária em porcas**, sob orientação do Prof. Dr. GERALDO CAMILO ALBERTON, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

PALOTINA, 30 de Julho de 2021.

Assinatura Eletrônica

30/07/2021 11:14:09.0

GERALDO CAMILO ALBERTON

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

17/08/2021 19:52:02.0

DAIANE GULLICH DONIN

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

11/08/2021 15:33:35.0

EVERSON ZOTTI

Avaliador Externo (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ)

R. Pioneiro, 2153 - PALOTINA - Paraná - Brasil

CEP 85950-000 - Tel: (44) 3211-8529 - E-mail: ppgca.ufpr@gmail.com

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 103686

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp>  
e insira o código 103686

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente à Deus, que todos os dias ilumina e deu saúde para chegar a este momento.

À Família, meus pais, Dercio Antonio Bach e Adir Ana Bach, que sempre incentivaram à evolução e sempre apoiaram nesta caminhada; minha esposa, Nadine Caetano do Carmo Bach, que sempre esteve ao meu lado, mesmo nos momentos de dificuldade, e meu irmão Marcos Aurélio Bach, pelo incentivo à caminhada acadêmica.

A todos os professores que contribuíram com conhecimentos durante a pós graduação, especialmente o prof. Dr. Geraldo Camilo Alberton e profa. Dra. Daiane Güllich Donin pelo incentivo, apoio, conhecimentos e amizade.

À Primato Cooperativa Agroindustrial, pela oportunidade de realizar o trabalho e disponibilizar a equipe técnica para colaborar na realização das coletas de dados.

E, por fim, agradecer à Universidade Federal do Paraná - Setor Palotina e ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, pela oportunidade de realizar o mestrado.

Muito obrigado!

## RESUMO

O caráter endêmico das infecções urinárias (IU) em porcas faz com que seja rotina o uso de terapias antimicrobianas coletivas via ração, as quais geram sub-doses que não promovem a cura e contribuem para a seleção de bactérias resistentes aos antibióticos. O uso de terapia individual é o procedimento mais adequado a ser realizado nos animais com IU. Com este estudo objetivou-se avaliar a ocorrência de IU em matrizes alojadas na região Oeste do Paraná e a eficácia e custo-benefício do tratamento individual. Foram selecionadas 353 fêmeas, de cinco rebanhos distintos, submetidas à coleta de urina no terço final da gestação pelo método de micção espontânea. As amostras foram analisadas física e quimicamente com o uso de tiras reagentes, sendo que a presença de nitrito foi determinante de positividade para IU. Os animais com IU tiveram a urina submetida a avaliação bacteriológica, foram tratados com medicação parenteral (marbofloxacina - dose única - 8 mg/kg) e submetidos a nova coleta de urina 24h, 48h e sete dias após a primeira. IU foi observada em 4,53% das fêmeas avaliadas (16/353). *Escherichia coli* e *Streptococcus* sp. foram os agentes isolados com maior frequência. Sete dias após o uso da marbofloxacina 87,5% (14/16) dos animais foram negativos para IU, o que demonstra a eficácia do controle parenteral da IU. O diagnóstico associado à terapia individual em detrimento da medicação coletiva apresentou custo-benefício altamente vantajoso, possibilitou reduzir drasticamente o número de animais medicados e apresentou eficiência no controle da IU. Desta forma se conclui que é possível fazer uso racional de antibióticos mediante o tratamento apenas de porcas comprovadamente positivas para IU. Isto reduz o número de animais medicados desnecessariamente e reduz o custo em função do uso de antimicrobianos apenas em animais enfermos.

**Palavras-chave:** infecção trato urinário; prevalência; marbofloxacina; tratamento parenteral.

## ABSTRACT

The endemic character of urinary infections (UI) in sows makes it routine the use of collective antimicrobial therapies via feed, which generate sub-doses that do not promote healing and contribute to the selection of antibiotic-resistant bacteria. The use of individual therapy is the most appropriate procedure to be performed on animals with UI. With this study we aimed to evaluate the occurrence of UI in sows housed in the western region of Paraná and the efficacy and cost-benefit of individual treatment. A total of 353 females were selected from five different herds, submitted to urine collection in the final third of pregnancy by spontaneous urination method. The samples were analyzed physically and chemically with the use of reagent strips, and the presence of nitrite was determinant for positivity for UI. The animals with UI had urine submitted to bacteriological evaluation, were treated with parenteral medication (marbofloxacin - single dose - 8 mg/kg) and submitted to a new urine collection 24h, 48h and seven days after the first. UI was observed in 4.53% of the females evaluated (16/353). *Escherichia coli* and *Streptococcus* sp. were the most frequently isolated agents. Seven days after the use of marbofloxacin 87.5% (14/16) of the animals were negative for UI, which demonstrates the efficacy of UI parenteral control. The diagnosis associated with individual therapy at the expense of collective medication was highly cost-effective, made it possible to drastically reduce the number of medicated animals and was efficient in controlling UI. Thus, it is concluded that it is possible to make rational use of antibiotics by treating only sows that are proven to be positive for UI. This reduces the number of unnecessarily medicated animals and reduces the cost due to the use of antimicrobials only in sick animals.

**Keywords:** urinary tract infection; prevalence; marbofloxacin; parenteral treatment.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>7</b>
<b>CAPITULO I – INFECÇÃO URINÁRIA EM FÊMEAS SUÍNAS .....</b>	<b>9</b>
<b>1. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>9</b>
1.1 ETIOLOGIA .....	9
1.2 EPIDEMIOLOGIA .....	11
1.3 DIAGNÓSTICO.....	14
<b>1.3.1 Exame Físico.....</b>	<b>15</b>
<b>1.3.2 Exame Químico da Urina .....</b>	<b>17</b>
<b>1.3.3 Exame do Sedimento Urinário.....</b>	<b>20</b>
<b>1.3.4 Exame Bacteriológico .....</b>	<b>21</b>
1.4 TRATAMENTO .....	22
1.5 CONTROLE.....	24
<b>CAPITULO II – ARTIGO CIENTIFICO.....</b>	<b>25</b>
<b>USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS PARA TRATAMENTO DE INFECÇÃO URINÁRIA EM PORCAS (ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA CIENCIA ANIMAL BRASILEIRA) .....</b>	<b>25</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>25</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>26</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>27</b>
<b>2. MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>30</b>
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>32</b>
<b>4. CONCLUSÃO.....</b>	<b>41</b>
<b>CAPITULO III – CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>42</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>43</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a suinocultura passou por grandes alterações, com intensificação da produção e melhoramento genético dos animais, tornando-os mais exigentes e sensíveis a doenças. Consequentemente, isso contribuiu para o surgimento de doenças multifatoriais (PASCOAL, 2008; SOBESTIANSKY *et al.*, 1999). Doença multifatorial é um conceito bastante utilizado na suinocultura intensiva para definir alguns complexos patológicos, que além de serem causados por agentes infecciosos, dependem da existência de uma série de fatores de risco predisponentes (SOBESTIANSKY; WENDT, 1993).

Dentre as doenças multifatoriais, a infecção urinária (IU) possui destaque, pois é a doença endêmica mais importante das fêmeas suínas em produção e, também, uma das principais causas de falhas reprodutivas (GIROTTO *et al.*, 2000; PORTO *et al.*, 2003). A IU pode ser considerada como fator predisponente a transtornos reprodutivos, tais como diminuição do tamanho da leitegada, redução na produção de leite e desempenho dos leitões lactentes, aumento na duração do parto, partos distócicos, endometrite, mastite, aumento nas taxas de retorno ao estro e mortalidade de matrizes (AMARAL *et al.*, 2000; BIKSI *et al.*, 2002; MAINAU; MANTECA, 2011; MENIN *et al.*, 2012; OLIVIERO *et al.*, 2013).

Compreende-se por IU o ingresso e multiplicação de microrganismos patogênicos nas vias urinárias, podendo acometer as vias urinárias inferiores e/ou superiores (MATOS *et al.*, 2005; SOBESTIANSKY *et al.*, 1995;).

Os principais agentes associados à doença são: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp., *Aeromonas hydrophila* e *Actinobaculum suis* (*A. suis*) (MEISTER *et al.*, 2006; MENIN *et al.*, 2008). Por se tratar de uma doença de origem multifatorial, seu aparecimento está associado a alguns fatores de risco, como a pressão de contaminação ambiental, higiene, manejo da alimentação, manutenção das instalações e condições fisiológicas e anatômicas do próprio animal (DALLA COSTA; SOBESTIANSKY, 1999).

Na maioria das vezes, as infecções do trato urinário passam despercebidas devido à ausência de sinais clínicos. Assim, é de extrema importância a implementação de métodos diagnósticos simples e confiáveis, que possibilitem a identificação das fêmeas acometidas, antes que o problema se torne grave dentro da granja (SOBESTIANSKY *et al.*, 2007). O exame químico da urina, realizado com

tiras reagentes, é um método de mensuração de prevalência da IU bastante utilizado na suinocultura, devido a sua praticidade, baixo custo e facilidade de uso (ALBERTON; DITTRICH, 2010). As tiras reativas usadas para diagnóstico em suínos são aquelas que possibilitam a pesquisa de nitrito, sangue e proteína, além de mensurar o pH da urina (SOBESTIANSKY *et al.*, 2007).

O tratamento coletivo com antibióticos via ração é frequentemente utilizado para IU, por ser prático e sem necessidade de diagnóstico individual. No entanto este tipo de terapia compromete a saúde do rebanho, uma vez que todas as porcas (positivas ou não para IU) são tratadas simultaneamente, gerando ineficácia no tratamento devido as sub-doses e contribuindo para a seleção de bactérias resistentes e gerando disbiose nas fêmeas. O tratamento ideal é o individual, via parenteral, somente nos animais portadores de IU. O antibiótico utilizado deve possuir amplo espectro de ação e dependendo do tempo de meia vida da droga utilizada, o tratamento deve ser repetido, se necessário para manutenção da concentração antimicrobiana pelo mínimo de três dias para não pre-dispor os animais à sub-doses e comprometer a eficácia do tratamento. Desta forma, o uso parenteral de uma droga que atende o conceito SISAAB (single injection short acting antibiotic), a qual possibilita a cura em curto prazo de tempo e em dose única, é uma alternativa promissora para o tratamento de IU nas granjas (GRANDMANGE, 2012).

As principais drogas empregadas para o tratamento individual ou coletivo da IU são: florfenicol, amoxicilina, cefalosporinas, sulfas + trimetoprim, enrofloxacina e oxitetraciclina (ALBERTON *et al.*, 2011). A marbofloxacina é uma fluoroquinolona sintética de terceira geração, desenvolvida para o tratamento veterinário individual com alto padrão de sensibilidade frente aos principais agentes bacterianos causadores de doenças do trato genito-urinário, respiratório e digestivo. O perfil farmacocinético de marbofloxacina contida em uma solução concentrada a 16% demonstrou que cerca de 60% da dose administrada é eliminada principalmente na urina como fármaco inalterado (SCHNEIDER *et al.*, 2014), o que proporciona eficiente ação no trato urinário.

Desta forma, o objetivo desta dissertação é abordar os métodos de diagnóstico de IU em fêmeas suínas e custo-benefício do tratamento com marbofloxacina e esta dividida em dois capítulos: 1. Revisão Bibliográfica; e 2. Artigo científico: Uso racional de antibióticos para tratamento de infecção urinária em porcas.

## CAPITULO I – INFECÇÃO URINÁRIA EM FÊMEAS SUÍNAS

### 1. REVISÃO DA LITERATURA

#### 1.1 ETIOLOGIA

A IU em matrizes suínas é de origem multifatorial. Além da colonização do agente etiológico no trato urinário, geralmente é necessária a associação com fatores de risco para o desenvolvimento da doença (SOBESTIANSKY *et al.*, 2007).

*Escherichia coli* (*E. coli*), *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Aeromonas hydrophila* e *Actinobaculum suis* (*A. suis*), são os agentes que geralmente estão envolvidos em casos de IU em fêmeas suínas (MEISTER *et al.*, 2006; MENIN *et al.*, 2008), com possível alternância entre eles ou por infecção concomitante (SOBESTIANSKY *et al.*, 1999).

A *E. coli*, participa da microbiota do trato urogenital e fecal dos suínos (SMITH *et al.*, 1983; WENDT; SOBESTIANSKY, 1993) e é considerado o principal agente etiológico da IU, sendo responsável por mais de 80% das infecções, (Tabela 1) (MAZZUTTI *et al.*, 2013).

Tabela 1 – Resultados do urocultivo de 71 amostras de urina de porcas positivas para infecção no trato urinário.

Bactérias isoladas	Frequência (%)
<i>Escherichia coli</i>	81,69
Gram-negativo Coccobacillus *	5,63
<i>Escherichia coli</i> / <i>Streptococcus sp.</i>	5,63
<i>Escherichia coli</i> / <i>Staphylococcus sp.</i>	1,41
<i>Escherichia coli</i> / <i>Proteus sp.</i>	1,41
<i>Enterobacter</i>	1,41
<i>Streptococcus sp.</i>	1,41
<i>Proteus sp.</i>	1,41
<b>Total</b>	<b>100</b>

(\* Positivo para bactérias gram-negativas, excluindo a possibilidade de ser: *Enterobacter sp.*, *Klebsiella sp.*, *Edwardsiella sp.*, *Salmonella sp.* e *Escherichia coli*).

Fonte: MAZZUTTI *et al.*, 2013

As cepas de *E. coli* podem ser categorizadas conforme seu potencial patogênico e local de ação. As cepas comensais são as mais comuns na microbiota facultativa do intestino dos mamíferos, geralmente exercendo uma função benigna para o meio. As cepas patogênicas intestinais possuem capacidade de provocar doença no trato gastrointestinal, como por exemplo, a colibacilose neonatal em suínos, causada pelas cepas enterotoxigênicas (ETEC) (MÓRES; MORENO, 2007). As cepas patogênicas extraintestinais (ExPEC) também estão presentes no intestino, porém não possuem relação com as enfermidades entéricas. Elas acometem outros sistemas, sendo o trato urinário o principal afetado (RUSSO; JOHSON, 2003; WILES, *et al.*, 2008)

O *A. suis* é um agente que pode agravar casos de IU já existentes. É uma bactéria encontrada com maior frequência no divertículo prepucial de machos, ambiente anaeróbico ideal para seu crescimento. Machos adultos portadores desta bactéria, podem infectar as fêmeas através da contaminação do ambiente ou por ocasião de cobertura, em caso de monta natural. A fêmea depois de infectada também pode contaminar o ambiente, auxiliando na disseminação do agente (VIERIA-PINTO *et al.*, 2001).

A presença do *A. suis* não significa IU. Estudos demonstram que as fêmeas podem ser portadoras do agente, sem apresentar a doença. Por outro lado, uma vez no trato urogenital, o *A. suis*, por via ascendente, pode atingir a bexiga e os rins, ocasionando cistite e pielonefrites (DEE, 1991; WENDT, 1998; SOBESTIANSKY; WENDT, 1993; ALBERTON *et al.*, 2000).

O *A. suis* raramente causa IU sem a associação de outros agentes, estando geralmente envolvido em infecções mistas, pois, uma vez o tecido lesionado por outras bactérias, a adesão do *A. suis* é facilitada devido à exposição dos receptores específicos para sua ligação. (ALBERTON; WERNER, 1998).

Agentes bacterianos como *Streptococcus* sp. (hemolítico) e *Staphylococcus aureus* também possuem participação na patogênese de quadros de IU. (WENDT, 1998; FOSCOLO *et al.*, 2001).

## 1.2 EPIDEMIOLOGIA

As infecções no trato urinário na suinocultura são altamente prevalentes (SANZ *et al.*, 2007; FUGOLIM e GRADELA, 2008), estando entre as principais causas que influenciam na produtividade do rebanho, consequentemente gerando perdas econômicas significativas, devido às falhas reprodutivas, mortes súbitas, redução da vida útil das matrizes, diminuição no tamanho da leitegada, descargas vulvares e uma íntima relação com a ocorrência do quadro de mastite-metrite-agalaxia (MMA) (GIROTTI *et al.*, 2002). Alguns autores indicam a doença como responsável por mais de 50% dos descartes e mortes súbitas de matrizes suínas na fase de gestação e lactação (FOSCOLO *et al.*, 2001; PÔRTO *et al.*, 2004; MATOS *et al.*, 2005).

A quantidade de fêmeas acometidas em um rebanho depende dos fatores de risco aos quais são expostas, os quais atuam de forma conjunta sobre as matrizes (DALLA COSTA; SOBESTIANSKY, 1999).

Assim como em outras espécies de fêmeas mamíferas, as porcas possuem particularidades anatômicas e fisiológicas que tornam as vias urinárias naturalmente mal protegidas, como pequena distância entre a vulva e uretra, e a uretra, por sua vez, é uma estrutura curta e com grande espessura (NABER *et al.*, 2008; SMITH, 1983), tornando a bexiga da fêmea suína predisponente a infecções por bactérias, principalmente as das microbiotas retal ou vulvar (SOBESTIANSKY *et al.*, 1999), (DALLA COSTA e SOBESTIANSKY, *et al.*, 1999).

Em criações confinadas, é comum que a vulva das fêmeas suínas gestantes ou lactantes permaneça durante um longo período em contato direto com as fezes, facilitando a contaminação do vestíbulo. A posição de “cão sentado” normalmente é adotada pelas fêmeas, predispondo a contaminação das vias urinárias através dos dejetos. Sabendo-se que as bactérias com maior importância para IU são as de origem fecal, quanto maior o acúmulo de fezes presentes nas instalações, maior a probabilidade de ocorrência da doença. A falta de higiene das instalações, como, remoção pouco frequente das fezes das baias, ou da parte posterior das gaiolas contribui para a contaminação da vulva e da vagina, o que favorece a ocorrência de IU (ALBERTON *et al.*, 2012). De acordo com Sobestiansky *et al.* (1999), cinco dias são suficientes para promover aumento no número de bactérias na urina de matrizes submetidas a más condições de higiene na gestação.

Porcas com doença no aparelho locomotor, sobretudo nos cascos, possuem relutância em se movimentar devido à dor, passando assim longos períodos deitadas. Logo, o consumo de ração e ingestão de água é diminuído, ocasionando subnutrição e redução no número de micções diárias, contribuindo para o desenvolvimento de IU (ALBERTON *et al.*, 2012).

Um dos fatores de risco mais importantes para a IU, é a insuficiente ingestão de água pelas matrizes (WENDT; VESPER, 1992). A ação mecânica do fluxo de urina durante a micção é um dos principais mecanismos de defesa do trato urinário contra a ascensão e a adesão de bactérias (ALBERTON; DITTRICH, 2010). O baixo consumo de água diminui a frequência de micções diárias, promovendo estagnação prolongada da urina na bexiga, tornando o meio propício para a multiplicação bacteriana. Segundo estudos o volume de água ingerido pelas fêmeas suínas nos sistemas de criações em confinamento está muito inferior, ao que seria o ideal (DEE; CARLSON; COREY, 1993). O volume de urina produzida por dia depende da composição da dieta, ingestão de água, temperatura ambiental e peso do animal. Por sua vez, a ingestão de água está condicionada a fatores como: palatabilidade, tipo de água, temperatura da água, vazão e tipo de bebedouros, tipo de instalação, temperatura ambiente, estágio do ciclo reprodutivo, manejo dos animais durante a gestação e estado de saúde dos animais. A ausência de atividade física gera diminuição na ingestão de água, por conseguinte, menor número de micções diárias. Fêmeas em gaiolas durante a gestação permanecem deitadas durante a maior parte do tempo, urinando uma ou duas vezes quando levantam para o arraçoamento (SOBESTIANSKY *et al.*, 1995).

O manejo do arraçoamento influencia diretamente na quantidade de água ingerida e frequência de micções das porcas. Fornecer ração duas vezes ao dia ao invés de somente uma é, uma maneira de diminuir o intervalo entre a ingestão de água e micções, pois obriga as matrizes a se levantarem duas vezes ao dia. O fornecimento do alimento é o estímulo para que a fêmea se levante e urine, quando este é realizado em uma única etapa, a bexiga fica repleta de urina, não ocorrendo redução no número de bactérias através de uma única micção, sobrando um resíduo de urina no interior da bexiga, onde permanece uma quantia significativa de microrganismos. A urina acumulada pode sofrer alteração de pH, melhorando as condições para multiplicação das bactérias (SOBESTIANSKY *et al.*, 1999).

De acordo com Brito *et al.* (2004), a composição da ração também é um fator importante. Rações laxativas resultam em constante eliminação de fezes, facilitando a contaminação da região perianal. Rações com teor elevado de cálcio, fósforo e vitamina D, tem como consequência alta eliminação de cálcio via urina, podendo ocasionar uma ação nefrotóxica e conseguinte inflamação renal, sendo que os cristais formados e presentes no sedimento, podem lesar a mucosa da bexiga, diminuindo a capacidade de defesa.

Traumas que lesionam o aparelho urogenital, como lesões na uretra durante a cobertura, lesões na vulva provocadas pela gaiola de gestação, bem como lesões derivadas de intervenções errôneas durante o parto, favorecem a colonização bacteriana (DALLA COSTA; SOBESTIANSKY, 1999).

Porcas mais velhas são acometidas com maior frequência pelas IUs. Após muitos partos ocorre enfraquecimento na musculatura da bexiga devido à pressão do útero gestante, além do relaxamento da vulva, vagina e esfíncter vesical. O aumento de peso com a idade e a consequente diminuição da atividade física também são fatores a serem considerados (WENTZ *et al.*, 1986).

A gestação propriamente dita é um fator de risco para ocorrência de IU. No período gestacional ocorre congestão na cavidade abdominal e sistema urogenital pela compressão do útero causada pelos fetos, ocasionado aumento na frequência de micções (SOBESTIANSKY *et al.*, 1995).

No período pré-parto ocorre aumento de microrganismos apatogênicos e patogênicos facultativos na porção caudal da vagina. Durante o parto, estes microrganismos podem invadir a vagina e alcançar o cérvix e o útero (ALBERTON *et al.*, 2012).

As granjas, em geral, adotam o tratamento de “choques” com antibióticos via ração, com o objetivo de realizar uma “limpeza” no trato urinário das matrizes. Esta prática não soluciona a questão, pois a terapia não mensura o consumo de ração das porcas doentes que, normalmente, estão anoréxicas. Outro agravante, relacionado às doses ministradas, é que elas são prescritas em quilogramas (kg) ou partes por milhão (ppm) de produto em relação à ração, e não em miligrama por quilograma de peso (mg/kg) do animal a ser tratado. Consequentemente, ocorre ingestão de sub-doses do antibiótico, não havendo efetividade no tratamento da IU e favorecendo a seleção das bactérias resistentes. Além disso, porcas que não possuem IU correm risco de ter a microbiota normal prejudicada, como resultado do

uso do antimicrobiano, ocasionando redução na eficiência deste mecanismo contra possíveis infecções (ALBERTON *et al.*, 2012).

### 1.3 DIAGNÓSTICO

Em geral, a IU evolui de maneira assintomática, tornando indispensável o uso de métodos de diagnósticos simples e confiáveis para identificação dos animais acometidos, de maneira a evitar que a doença se torne de caráter crônico no rebanho (SOBESTIANSKY *et al.*, 1999; ALBERTON *et al.*, 2011).

Urinálise completa e exame químico da urina são as duas possibilidades de abordagem para o diagnóstico de IU. A urinálise completa compreende o exame físico, exame químico e sedimento urinário, as duas primeiras etapas são realizadas na granja e para o sedimento urinário é necessário enviar as amostras de urina para o laboratório, para um estudo mais detalhado. A utilização somente do exame químico permite estimar a prevalência da enfermidade no rebanho (ALBERTON e DITTRICH, 2010).

Dentre as diversas técnicas de coleta de urina para exames, a micção espontânea é o método mais recomendado para suínos, pois permite a coleta de grande número de amostras em um curto período de tempo (CORBELINNI, 2009; ALMOND; STEVENS, 1995). A micção espontânea é a que menos causa interferência ao animal. Por outro lado, exige cuidados com a amostra para que não ocorra contaminação bacteriana com as bactérias presentes no final do trato urinário e do ambiente (FELDMAN; SINK, 2006; LOPES; VEIGA, 2008).

A urina utilizada para a realização de exames de rotina deve ser colhida em frascos limpos. Frascos estéreis somente são necessários quando a amostra for destinada para exame bacteriológico (ALBERTON *et al.*, 2012). A coleta deve ser realizada pela manhã, antes do primeiro arraçoamento e, de preferência, antes do amanhecer, devido a menor ingestão de água durante a noite, garantindo que a urina coletada esteja mais concentrada. Com o ingresso de pessoas nas instalações a maioria das fêmeas se levantam e urinam, o que permite a coleta de várias amostras.

As amostras de urina para exames devem ser compostas pelo jato médio da micção. Para tanto, é recomendado que o jato inicial de urina seja desprezado, para

ajudar a eliminar potenciais contaminantes presentes na uretra e no vestíbulo vaginal. Em suínos não é realizado a higiene da vulva anteriormente à coleta (ALMOND; STEVENS, 1995; MAZUTTI, 2010; ALBERTON *et al.*, 2012).

As amostras de urina destinadas para o laboratório para o exame bacteriológico, devem ser coletadas em frascos estéreis e acondicionadas em caixas isotérmicas com gelo. Estas, por sua vez, não podem ser deixadas ao sol. Quando não é possível realizar o exame em 30 minutos após a coleta, as amostras de urina devem ser refrigeradas a uma temperatura de 2 a 8°C, por até 12 horas (ALBERTON e DITTRICH, 2010).

### 1.3.1 Exame Físico

No exame físico, as características avaliadas são: cor, odor e aspecto (presença de turgidez) (PÔRTO *et al.*, 2003).

A cor da urina é obtida por avaliação visual da amostra armazenada em frasco transparente. Segundo Alberton *et al.*, (2000), Pôrto *et al.*, (2003) e Menin *et al.*, (2008), a urina pode ser classificada em: incolor, amarelo claro e amarelo escuro enquanto Meister (2006) faz uso de mais subdivisões: cor normal (amarelo palha, amarelo claro, amarelo ouro, amarelo citrino ou âmbar), amarelo avermelhado e amarelo amarronzado. No entanto, a classificação de Meister (2006) é menos utilizada rotineiramente, devido à complexidade e dificuldade na diferenciação dos tons (MAZUTTI, 2010).

A coloração normal da urina das fêmeas suínas varia entre incolor a amarelo escuro. Tons mais escuros possuem relação com o baixo consumo de água. (ALBERTON e DITTRICH, 2010).

Alberton *et al.*, (2000), avaliaram a amostra de urina de 1745 porcas e dentro das positivas para IU, verificaram predominância (62,5%) da coloração amarelo claro. Resultados semelhantes foram descritos por Menin *et al.*, (2008) e Oliveira (2010). Enquanto Pôrto *et al.*, (2003) verificaram que das 16 amostras de urina de porcas descartadas e positivas para IU, 50% era amarelo escuro e 37,5% amarelo claro. Dados semelhantes foram citados por Sobestiansky e Wendt (1993) que afirmam que a cor amarelo escuro é a comumente encontrada em porcas positivas para IU.

Urinas com coloração vermelha e marrom são consideradas anormais, indicativas de hematúria e hemoglobínúria, respectivamente. A hematúria geralmente é causada por cistite, que em alguns casos pode estar acompanhada de pielonefrite (ALBERTON; DITTRICH, 2010; ALBERTON *et al.*, 2012).

Quanto ao aspecto, as amostras são avaliadas macroscopicamente após leve homogeneização. A urina pode ser classificada de diferentes maneiras: Alberton *et al.*, (2000) e Menin *et al.*, (2008) classificam como límpidas ou turvas. Pôrto *et al.*, (2003), Meister (2006) e Oliveira (2010) incluem o semi-turvo como uma classificação a mais do que a citada anteriormente. E Alberton *et al.*, (2012) classificam como: límpidas, ligeiramente turvas, turvas, leitosas e floculentas.

A urina recém eliminada deve ter aspecto límpido, sem presença de partículas visíveis. A turvação da urina ocorre devido precipitação visível de partículas (ALBERTON; DITTRICH, 2010).

O aspecto turvo da urina tem relação com a presença de células, bactérias, cristais, pús ou sangue, indicando reação inflamatória no trato urinário (JONES, 1992; SOBESTIANSKY, 2007). A turvação também pode ocorrer por influência da precipitação de sais, principalmente fosfatos, na bexiga (DROLET; DEE, 1999) e por repouso em geladeira ou ambiente com temperatura muito baixa (ALBERTON *et al.*, 2000).

Em estudo de Menin *et al.* (2008) do total das amostras de urina de porcas com suspeita clínica para IU, 19,4% foram classificadas como límpidas e entre esse percentual 79,53% foram realmente positivas para enfermidade. Alberton *et al.* (2000) obtiveram resultado oposto, sendo que 83,15% das amostras foram consideradas turvas e, destas, 90,28% apresentaram positividade para IU.

Embora a avaliação de odor seja um exame bastante subjetivo, pode ser usado como parâmetro indicativo de IU (ALBERTON *et al.*, 2000). As amostras de urina podem ser classificadas como de odor normal, odor amoniacal (ALBERTON *et al.* 2000; PÔRTO *et al.* 2003; MEISTER, 2006; MENIN *et al.* 2008) e odor fétido ou pútrido (OLIVEIRA, 2010).

O odor normal é o característico da espécie. O odor amoniacal é consequência da ação das bactérias produtoras de urease, que são responsáveis pela conversão da ureia em amônia. O odor pútrido, ou em combinação com o amoniacal, é muito acentuado nos casos de degradação de proteínas por bactérias (ALBERTON; DITTRICH, 2010).

Alberton *et al.* (2000) descreveram que 62,37% das fêmeas que apresentavam odor amoniacal na urina foram positivas para IU. Menin *et al.* (2008) mostraram resultados semelhantes: 66,04% das amostras avaliadas possuíam odor amoniacal e, destas, 73,18% foram positivas para IU. Estes resultados discordam de Pôrto *et al.* (2003), que descreveram que, das fêmeas que apresentavam odor amoniacal na urina, apenas 43,8% eram positivas para IU.

### 1.3.2 Exame Químico da Urina

O exame químico da urina realizado com tiras reagentes está se tornando um método de mensuração de prevalência de IU cada vez mais frequente na suinocultura, devido a sua praticidade, acessibilidade e facilidade, podendo ser realizado na própria granja (ALBERTON; DITTRICH, 2010).

As tiras reagentes utilizadas para diagnóstico de IU em porcas foram desenvolvidas para uso humano, portanto podem gerar resultados duvidosos em suínos. Mesmo em seres humanos, os testes indiretos da tira reagente para bacteriúria (teste de Griess) e para piúria (teste da esterase leucocitária) são menos sensíveis que os exames microscópicos da urina (KUNIN, 1997; WALLACH, 2000; SCHAEFFER, 2002).

Mazutti *et al.* (2013) desenvolveram uma pesquisa que consistiu na avaliação da precisão da tira reagente para o diagnóstico de IU em fêmeas suínas. O estudo consistiu na realização do exame com a tira reagente em 139 porcas; destas 66 foram positivas para nitrito e 73, negativas. Em seguida, os pesquisadores realizaram a urinálise completa em todas as amostras, para comparação de ambos os resultados (tira reagente e urinálise completa). Através da comparação constataram que todas as amostras positivas para nitrito apresentaram contagem bacteriana acima de  $10^5$  UFC/ml. Ou seja, a prova de nitrito para a tira reagente apresentou 100% de especificidade; e a sensibilidade foi de 93%, pois além das 66 amostras positivas para nitrito 5 das 73 amostras negativas também mostraram contagem bacteriana maior que  $10^5$  UFC/ml.

Em contrapartida, Bellino *et al.* (2013) concluíram que o exame com a tira reagente é ineficiente para diagnóstico de formas crônicas de IU. Em seu estudo, o

teste de nitrito foi positivo em poucas amostras. Os agentes causadores das infecções eram em grande parte bactérias não específicas do trato intestinal. Outro fator observado foi à alta prevalência de *A. suis*, visto que o teste de nitrito não apresenta sensibilidade para este microrganismo.

Alberton *et al.*, (2012) descreveram a metodologia das tiras reagentes da seguinte forma: Após imersão das tiras na urina homogeneizada, os resultados são obtidos comparando as cores da tira com a tabela de cores presente no frasco das tiras reativas de cada fornecedor. As instruções do fabricante devem ser seguidas para se obter resultados confiáveis, ressaltando-se o tempo da reação e o manuseio adequado da amostra e das tiras. A fita não pode permanecer muito tempo na urina, no máximo dois segundos, para evitar a lavagem dos reagentes. As amostras de urina devem estar em temperatura ambiente antes do teste, porque as reações enzimáticas na fita dependem da temperatura. As fitas devem ser mantidas nos recipientes fechados, protegidas da umidade, de substâncias químicas voláteis, de calor e da luz.

As tiras reativas de escolha para diagnóstico em suínos são aquelas que possibilitam a pesquisa de nitrito, sangue, proteína e que mensurem o pH da urina (SOBESTIANSKY, 2007).

O teste de nitrito é utilizado para identificar de maneira indireta a bacteriúria na urina. Não são todas as bactérias que possuem a capacidade de transformar nitrato em nitrito, porém as Gram-negativas, que são as principais responsáveis por quadros de IU, tem essa capacidade (MORGAN; MCKENZIE, 1993; STRASINGER, 1998).

A nitritúria depende da presença inicial de nitrato na urina, da presença de bactérias capazes de fazer a conversão dos compostos nitrogenados e da estase urinária na bexiga por um período mínimo de 4 horas. O diagnóstico de nitrito positivo na tira reagente indica a presença de pelo menos  $10^5$  bactérias por ml de urina (ALMOND; STEVENS, 1995). Nitrito positivo é indicado pela cor rosa na tira, porém a intensidade da cor não é proporcional à quantidade de bactérias presentes na amostra (ALBERTON; DITTRICH, 2010; ALBERTON *et al.*, 2012).

A sensibilidade da prova para nitrito é superior a 80% quando a coleta da urina é realizada antes do amanhecer, pois aumenta a chance de ser a primeira urina da manhã. Resultados falsos negativos podem ocorrer nas seguintes situações: infecções por agentes que não transformam nitrato em nitrito, por

exemplo, bactérias Gram-positivas (com exceção das *Staphylococcus* sp.) e leveduras; baixa concentração de nitrito na urina devido o tipo de alimentação; estase urinária menor que 4 horas (ALBERTON; DITTRICH, 2010; ALBERTON; *et al.* 2012). Autores recomendam no caso de suspeita de resultado falso-negativo adicionar 3 gotas de nitrato de potássio a 5% em 5ml de urina, incubar a amostra a 37°C durante 4 horas e repetir o teste para pesquisa de nitrito (ALMOND; STEVENS, 1995).

O exame do sangue oculto é realizado para detecção de concentrações de eritrócitos, hemoglobina e mioglobina, que não são visualizados macroscopicamente. Portanto, em caso de resultado positivo, deve-se considerar como possibilidades: hemoglobinúria, hematúria ou mioglobinúria (ALBERTON; DITTRICH, 2010).

Fêmeas que apresentarem três cruzes de sangue na fita devem ser consideradas suspeitas para IU (ALBERTON *et al.* 2012).

Muitos distúrbios além da IU podem causar hematúria (ABREU *et al.*, 2007). A causa principal para este quadro é a cistite, algumas vezes associada à pielonefrite e causada por *A. suis*, *Streptococcus* sp., *Klebsiella* sp. e *E. coli* (ALBERTON e DITTRICH, 2010).

A hematúria é pouco observada em infecções no trato urinário causadas por bactérias de origem fecal, e um dos indicativos mais importantes para infecção por *A. suis* (SOBESTIANSKY, 2007).

O resultado de proteinúria sozinha na fita reativa não deve ser considerado IU, pois a presença de proteína na urina pode ter origem fisiológica, sendo recomendado que os resultados sejam interpretados associadamente com outros exames laboratoriais (SOBESTIANSKY, 2007). Nos suínos nem sempre existe coincidência entre proteinúria e bacteriúria, mesmo quando a proteinúria é acentuada (REIS *et al.*, 1992).

As fitas reativas fornecem o valor estimado do pH. Esse valor pode ser influenciado pela dieta. Níveis elevados de proteína ou carboidrato levam a acidificação ou alcalinização da urina, respectivamente. Desta forma o pH da urina pode ser modificado com a alteração da dieta ou com o uso de aditivos alimentares (ALBERTON; DITTRICH, 2010).

O pH da urina de porcas varia de 6,3 a 8,3, com valores médios ao redor de 7,0. Em casos de IU o pH da urina pode estar alcalino, pois algumas bactérias

produzem a enzima urease, que é a responsável pela transformação da ureia em amônia e como consequência a esta reação ocorre a alcalinização da urina (COLES, 1989). A urina de porcas com IU por *A. suis* podem apresentar valores de pH entre 8,0 e 9,0 (SOBESTIANSKY, 2007; MENIN *et al.*, 2008). Entretanto, vários estudos no Brasil não encontraram relação entre a infecção e alcalinidade da urina. O fato de a *E. coli* ser o principal agente e não ser produtora da enzima urease é a provável explicação para isso (ALBERTON *et al.*, 2012).

### 1.3.3 Exame do Sedimento Urinário

É o exame microscópico que tem como finalidade avaliar, identificar e quantificar os elementos insolúveis presentes na urina, hemácias, leucócitos, cilindros, células epiteliais, bactérias, leveduras, parasitas, muco, espermatozoides, cristais e artefatos (STRASINGER, 1998). Amostras de urina com ausência de alteração nas fitas reagentes podem apresentar achados microscópicos positivos, principalmente piúria e bacteriúria. A verificação de bacteriúria intensa (maior que  $10^5$  bactérias isoladas por mililitro de urina) neste exame confirma o diagnóstico para IU. Em casos de bacteriúria positiva é indicado o exame bacteriológico para identificação do agente (ALBERTON *et al.*, 2012). MEISTER (2006) considerou positivas para IU as porcas que apresentavam no sedimento urinário grande quantidade de bactérias, hemácias e leucócitos. Segundo Alberton e Dittrich (2010) urina de fêmeas suínas com cistite geralmente é turva e sanguinolenta. No sedimento urinário é possível observar a presença de células inflamatórias, eritrócitos, cilindros granulosos, bactérias e cristais.

A padronização da metodologia utilizada para o exame do sedimento urinário é importante para obtenção de resultados mais confiáveis. As tarefas para análise de uma urina são descritas na sequencia abaixo: homogeneizar as amostras de urina nos frascos coletores, transferir alíquotas de 10 ml para tubos cônicos, fazer a centrifugação da amostra por 3 a 5 minutos na rotação de 1.000 a 1.500 rpm, retirar o excesso, deixando apenas 0,5ml do sobrenadante no tubo, em seguida reconstituir o sedimento com o restante do sobrenadante através de agitação suave com o dedo. Para a leitura no microscópio, colocar uma gota do sedimento sobre uma lâmina e cobrir com lamínula, fazer a leitura com a objetiva de menor aumento (10x)

para avaliar a quantidade e presença de sedimento, e após com a objetiva de 40x, quantificar 10 campos no mínimo, para obter-se o número médio de elementos por campo de maior aumento (40x) (ALBERTON; DITTRICH, 2010).

#### **1.3.4 Exame Bacteriológico**

O exame bacteriológico, também chamado de urocultura, é fundamental para determinação do agente causador da IU e o perfil de sensibilidade antimicrobiana. Ele é essencial a realização deste exame nas granjas que estão abordando o problema pela primeira vez. A amostra de urina deve ser colhida em frascos estéreis e armazenada em caixa isotérmica com gelo logo após a coleta, devendo ser encaminhada para o laboratório imediatamente (ALBERTON *et al.*, 2012). Segundo Garcia-Navarro (1996), quando o intervalo entre coleta e realização do exame é prolongado, o repouso da amostra pode gerar uma alcalinização da urina, devido à transformação da ureia em amônia pela ação das bactérias, assim como favorecer a multiplicação bacteriana, dando resultados falso-positivos.

A urocultura, apesar de ser considerado um exame importantíssimo em humanos (KUNIN, 1997; CARVALHAL; POMPEO, 1999; SCHAEFFER, 2002) e em cães (FORRESTER *et al.*, 1999), ela não é rotineiramente realizada na suinocultura. Isso se deve aos custos mais elevados, pela quantidade de número de animais, a necessidade de transporte das amostras até o laboratório e a demora para obter os resultados (MAZUTTI, 2010).

De acordo com Menin *et al.*, (2008) a metodologia basicamente consiste em separar alíquotas de 50 ml de urina, as quais anteriormente em tubo cônico foram submetidas a processo de centrifugação a 1500 rpm durante dez minutos, eliminando-se a maior parte do sobrenadante até a obtenção de apenas 0,5 ml e posterior reconstituição com o sedimento. Primeiramente as amostras são semeadas em duas placas de meio enriquecido (ágar sangue ovino 5%) e em uma placa de meio seletivo (ágar Mac Conkey). As placas de meio enriquecido são destinadas para o cultivo em atmosfera anaeróbica com observação diária durante 96 horas e para cultivo em atmosfera aeróbica por 24-48 horas. Enquanto a placa de meio seletivo é incubada por 24/48 horas e observada a cada 24 horas. Todos os cultivos são realizados em estufa bacteriológica a uma temperatura de 37°C e umidade de

85%. Aquelas colônias que crescem são caracterizadas e fenotipicamente classificadas mediante testes bioquímicos conforme CARTER (1994).

Amostras de urina de fêmeas suínas que apresentem contagem bacteriana de  $10^4$  UFC/ml são consideradas suspeitas para IU, enquanto aquelas com contagem igual ou superior a  $10^5$  UFC/ml são consideradas indicativas de IU (BERTSCHINGER, 1999). Amostras de urina podem estar contaminadas, porém essa contagem de colônias ( $10^5$ ) provavelmente se trata de bacteriúria por IU, visto que dificilmente amostras contaminadas produzem contagem de bactérias tão expressivas (KUNIN, 1997; CARVALHAL; POMPEO, 1999).

#### 1.4 TRATAMENTO

Como a IU se trata de doença endêmica nos rebanhos, é comum a prática de tratamento medicamentoso coletivo com antibióticos via ração, visto que este é um método prático e sem necessidade de diagnóstico individual. Este tipo de terapia tem efeitos negativos para o rebanho, uma vez que todas as porcas (positivas ou não para IU) são tratadas simultaneamente, podendo gerar ineficácia no tratamento devido às sub-doses. Em casos de infecção aguda normalmente as porcas são anoréticas o que faz com que os animais não consumam a quantidade de ração necessária para suprir à quantidade de antibiótico estimada para o controle da enfermidade (MAZUTTI, 2010). A medicação do plantel contribui para o aumento da resistência bacteriana, prejudica a microbiota das porcas e leitões, aumentando a necessidade de maior uso de medicações nas fases seguintes dos leitões.

O cálculo de dose para tratamento via ração deve considerar a dose do produto em mg/kg de peso vivo com base na média superior de peso dos animais e não quilo do produto por tonelada de ração. Durante todo o percurso do tratamento o consumo individual das porcas deve ser observado, quando este for menor que o esperado, o mesmo princípio ativo utilizado na ração deve ser administrado via parenteral para evitar sub-doses. O antibiótico usado na ração precisa ser de largo espectro, com boa absorção intestinal e eliminação via trato urinário. Os princípios ativos e associações mais utilizadas para tratamento via ração são: sulfas + trimetoprim, florfenicol, clortetraciclina, amoxicilina e norfloxacin. Alguns produtos não devem ser utilizados para uso oral: neomicina e colistina possuem baixa

absorção intestinal; as quinolonas por sua baixa patabilidade e a doxiciclina devido a sua metabolização e eliminação ser através da via ciclo entero-hepático (ALBERTON; DITTRICH 2010). O florfenicol é um principio ativo muito utilizado no tratamento para IU. Mazutti *et al.*, (2013) utilizaram o florfenicol 2% para o tratamento de matrizes com IU, nas quais o principal agente isolado foi a *E. coli* (80,64%) e os resultados foram insatisfatórios. A droga promoveu redução significativa na contagem bacteriana dos animais do grupo tratado, mas não houve redução relevante no número de animais afetados. Os autores concluíram que o florfenicol na dose de 2 mg/kg administrado durante sete dias via ração não foi efetivo no tratamento de IU.

Para fêmeas com IU, o correto é fazer o tratamento da fêmea individual, via parenteral, nas fêmeas identificadas como positivas. (MAZUTTI, 2010). Vários são os antibióticos empregados nas terapias parenterais e dependendo do tempo de ação e da meia vida da droga utilizada, o tratamento deve ser repetido, de forma que a concentração plasmática permaneça por no mínimo por três dias. Este procedimento, se não for bem prescrito e aplicado corretamente pode comprometer a eficácia do tratamento. Desta forma, o uso parenteral de uma droga que atende o conceito SISAAB (single injection short acting antibiotic – Antibiótico de dose única e ação rápida), é alternativa promissora para o tratamento de IU nas granjas (GRANDMANGE *et al.*, 2012).

As fluoroquinolonas são indicadas para o tratamento de infecções por bactérias intracelulares, a via de eliminação é a urina e tem boa ação para tratamento de IU (BARCELLOS *et al.*, 2012). A marbofloxacina, antimicrobiano também da classe das fluoroquinolonas, também é indicada para tratamento individual de IU causadas por *E. coli* (BUZATO, 2018).

A marbofloxacina é uma fluoroquinolona sintética de terceira geração, desenvolvida para o tratamento parenteral (SCHNEIDER *et al.*, 2014) com boa sensibilidade frente aos principais agentes bacterianos causadores de infecções do trato genito-urinário, respiratório e digestivo (YANG *et al.*, 2017). Em suínos, o perfil farmacocinético de marbofloxacina a 16%, demonstrou que cerca de 60% da dose administrada é eliminada na urina inalterada (SCHNEIDER, 2014), o que proporciona eficiente ação no trato urinário.

## 1.5 CONTROLE

Além da correção dos fatores de riscos, o uso de ácidos orgânicos, cloreto de amônia, vitamina C e o ácido cítrico, também usados para controle da IU (DEE, *et al.*, 1994; MEISTER, 2006; OLIVEIRA, 2010).

O pH urinário e número de micções diárias influenciam no estabelecimento e multiplicação das bactérias uropatogênicas. A adição de substâncias na dieta das porcas que resultem em redução do pH urinário ou que aumentem o consumo de água, podem auxiliar no controle da IU. Os acidificantes da urina são recomendados para inibir o crescimento de bactérias patogênicas e estimular a ingestão de água, porém não possuem efeito terapêutico para IU (KOLLER *et al.*, 2006).

Mroz (2005) verificou em seu estudo que o ácido benzoico aumenta a digestibilidade de aminoácidos e nitrogênio, torna o pH da urina mais ácido e reduz a emissão de amônia dos dejetos. A principal via de excreção do ácido benzoico é a via urinária (BRIDGES *et al.*, 1970), tem ação bacteriostática e diminui a proliferação bacteriana (MAZUTTI *et al.*, 2012).

Segundo Sobestiansky (2007), o cloreto de amônio adicionado na ração na dosagem de 2,5 a 3,0 kg/ton. durante um período de 10 a 14 dias na dieta das porcas, torna o pH da urina mais ácido, faz com que as fêmeas ingiram volume maior de água e aumentem a frequência de micções. Entretanto, estes efeitos são observados durante um curto espaço de tempo.

Mazutti *et al.*, (2012) avaliaram o efeito do extrato de oxicoco no tratamento de infecções do trato urinário em porcas. Os autores concluíram que a terapia apesar de promover intensa redução do pH, não foi efetiva para debelar a IU.

De acordo com Den Brock (1997), o uso de acidificantes diminui drasticamente a incidência de IU. Alberton *et al.*, (2012) consideram faltam estudos que comprovem a capacidade destas terapias na prevenção de IU, uma vez que os estudos disponíveis sobre acidificantes de urina demonstram apenas poder de redução do pH e diminuição da bacteriúria em porcas com IU já instaladas.

## CAPITULO II – ARTIGO CIENTIFICO

### USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS PARA TRATAMENTO DE INFECÇÃO URINÁRIA EM PORCAS (Artigo submetido à revista *ciencia animal brasileira*)

(Rational use of antibiotics for treatment of urinary infection in sows)

#### RESUMO

O caráter endêmico das infecções urinárias (IU) em porcas faz com que seja rotina o uso de terapias antimicrobianas coletivas via ração, as quais geram sub-doses que não promovem a cura e contribuem para a seleção de bactérias resistentes aos antibióticos. O uso de terapia individual é procedimento mais adequado a ser realizado nos animais com IU. Com este estudo objetivou-se avaliar a ocorrência de IU em matrizes alojadas na região Oeste do Paraná e a eficácia e custo-benefício do tratamento individual. Foram selecionadas 353 fêmeas, de cinco rebanhos distintos, submetidas à coleta de urina no terço final da gestação pelo método de micção espontânea. As amostras foram analisadas física e quimicamente com o uso de tiras reagentes, sendo que a presença de nitrito foi determinante de positividade para IU. Os animais com IU tiveram a urina submetida a avaliação bacteriológica, foram tratados com medicação parenteral (marbofloxacina - dose única - 8 mg/kg) e submetidos a nova coleta de urina 24h, 48h e sete dias após a primeira. IU foi observada em 4,53% das fêmeas avaliadas (16/353). *Escherichia coli* e *Streptococcus* sp. foram os agentes isolados com maior frequência. Sete dias após o uso da marbofloxacina 87,5% (14/16) dos animais foram negativos para IU, o que demonstra a eficácia do controle parenteral da IU. O diagnóstico associado à terapia individual em detrimento da medicação coletiva apresentou custo-benefício altamente vantajoso, possibilitou reduzir drasticamente o número de animais medicados e apresentou eficiência no controle da IU. Desta forma se conclui que é possível fazer uso racional de antibióticos mediante o tratamento apenas de porcas comprovadamente positivas para IU. Isto reduz o número de animais medicados desnecessariamente e reduz o custo em função do uso de antimicrobianos apenas em animais enfermos.

**Palavras-chave:** infecção trato urinário; prevalência; marbofloxacina; tratamento parenteral.

## **ABSTRACT**

The endemic character of urinary infections (UI) in sows makes it routine the use of collective antimicrobial therapies via feed, which generate sub-doses that do not promote healing and contribute to the selection of antibiotic-resistant bacteria. The use of individual therapy is the most appropriate procedure to be performed on animals with UI. With this study we aimed to evaluate the occurrence of UI in sows housed in the western region of Paraná and the efficacy and cost-benefit of individual treatment. A total of 353 females were selected from five different herds, submitted to urine collection in the final third of pregnancy by spontaneous urination method. The samples were analyzed physically and chemically with the use of reagent strips, and the presence of nitrite was determinant for positivity for UI. The animals with UI had urine submitted to bacteriological evaluation, were treated with parenteral medication (marbofloxacin - single dose - 8 mg/kg) and submitted to a new urine collection 24h, 48h and seven days after the first. UI was observed in 4.53% of the females evaluated (16/353). *Escherichia coli* and *Streptococcus* sp. were the most frequently isolated agents. Seven days after the use of marbofloxacin 87.5% (14/16) of the animals were negative for UI, which demonstrates the efficacy of UI parenteral control. The diagnosis associated with individual therapy at the expense of collective medication was highly cost-effective, made it possible to drastically reduce the number of medicated animals and was efficient in controlling UI. Thus, it is concluded that it is possible to make rational use of antibiotics by treating only sows that are proven to be positive for UI. This reduces the number of unnecessarily medicated animals and reduces the cost due to the use of antimicrobials only in sick animals.

**Keywords:** urinary tract infection; prevalence; marbofloxacin; parenteral treatment.

## 1. INTRODUÇÃO

A suinocultura é uma atividade que passou por grandes alterações nos últimos anos no que diz respeito à intensificação da produção e melhoramento genético. Isto tornou os animais mais exigentes e sensíveis à enfermidades favorecendo o surgimento de doenças multifatoriais com uma diversidade de patógenos envolvidos em co-infecções (BLOMSTRÖM, *et al.*, 2018). Dentre estas enfermidades a infecção urinária (IU) possui destaque devido ao impacto econômico gerado nos rebanhos em decorrência das falhas reprodutivas que ocasiona nas fêmeas (MOURA, *et al.*, 2018), redução da vida útil das matrizes e prejuízo ao desempenho e saúde dos leitões (PASCOAL, *et al.*, 2020), apresentando correlação com aumento na taxa de mortalidade de leitões até o desmame e diminuição do peso da leitegada em função da redução na produção de leite nas fêmeas acometidas por IU (ALBERTON, *et al.*, 2012). Estudos realizados no Brasil em rebanhos suínos sob sistema de confinamento demonstram que a prevalência de IU é elevada, variando de 29,5% (ALBERTON, *et al.*, 2000) a 47% (MAZUTTI, *et al.*, 2013) na região Sul e 41,1% em granjas localizadas na região Centro-Oeste (MOURA, *et al.*, 2018). Dentre os vários fatores predisponentes às IU nas fêmeas suínas, em especial durante a fase de gestação em confinamento, destaca-se: 1) permanência das fêmeas em instalações que podem favorecer a contaminação excessiva do períneo por fezes; 2) ingestão de volume reduzido de água, com conseqüente redução no volume de urina produzido o que facilita a ascensão e adesão de bactérias à mucosa do trato urinário; 3) problemas locomotores em fêmeas que dificultam a motilidade e impactam o volume de água ingerido; 4) realização de terapias antimicrobianas inadequadas nas fêmeas que afetam a microbiota normal do trato urinário (FAIRBROTHER, 2006).

Compreende-se por IU a penetração e multiplicação da região tipicamente estéril do trato urinário por bactérias, tendo a *Escherichia coli*, *Streptococcus* sp., *Staphylococcus* sp., e *Enterococcus* sp. como os agentes mais comumente envolvidos na patogênese da enfermidade (MENIN, *et al.*, 2008). Na maioria dos casos de infecção por estas bactérias, há ausência de sinais clínicos, o que faz com que a enfermidade passe despercebida nas granjas (FAIRBROTHER, 2006).

Como muitos casos de IU não são evidenciados por sinais claros, o diagnóstico mediante o exame clínico tem valor limitado, sendo de extrema importância o uso de métodos diagnósticos que possibilitem a identificação das fêmeas acometidas. Neste contexto, o diagnóstico pode ser feito mediante o exame da urina com o uso de tiras reagentes por ser rápido, prático e confiável (MAZUTTI, *et al.*, 2013). Dentre os parâmetros avaliados pela tira reagente, a presença de nitrito caracteriza uma fêmea positiva para IU já que o teste do nitrito é utilizado para detectar indiretamente a bacteriúria (MAZUTTI, *et al.*, 2013).

Como a IU se trata de doença endêmica nos rebanhos, é comum a prática de tratamento medicamentoso coletivo com antibióticos via ração (ex. utilizando clortetraciclina, na dosagem de 300ppm), visto que este é um método prático e sem necessidade de diagnóstico individual. Este tipo de terapia apresenta resultados negativos para o rebanho, uma vez que todas as porcas (positivas ou não para IU) são tratadas simultaneamente, podendo gerar ineficácia no tratamento devido às sub-doses. Em casos de infecção aguda normalmente as porcas são anoréticas o que faz com que os animais não consumam a quantidade de ração necessária para suprir à quantidade de antibiótico estimada para o controle da enfermidade (ALBERTON, *et al.*, 2010). Além disso, este procedimento rotineiro contribui para a resistência bacteriana, além de poder causar disbiose em todo o plantel, tornando as matrizes ainda mais sensíveis às infecções, pois a disbiose na região vaginal favorece a ascensão de bactérias patogênicas à bexiga (MERK, *et al.*, 2005). Adicionalmente, a disbiose da porca contribui para o estabelecimento de disbiose nos leitões, pois as matrizes são as principais fontes de microbiota para a leitegada, a qual se contamina pelo contato com a pele e mucosas, bem como com o contato com as fezes e outras secreções. Assim sendo, leitões filhos de porcas submetidas à terapias antimicrobianas em fase de gestação ou maternidade, são mais susceptíveis às enfermidades nas fases de creche, recria e terminação (LOOFT, *et al.*, 2012). Desta forma, o tratamento ideal é o individual, via parenteral, nas fêmeas identificadas como positivas para IU (ALBERTON, *et al.*, 2010).

Vários são os antibióticos empregados nas terapias parenterais, sendo que dependendo do tempo de meia vida da droga utilizada, o tratamento deve ser repetido, no mínimo por três dias. Este procedimento por ser laborioso pode ser interrompido antes do término, o que pré-dispõe os animais à sub-doses e pode comprometer a eficácia do tratamento. Desta forma, o uso

parenteral de uma droga que atende o conceito SISAAB (*single injection short acting antibiotic*), antibióticos de curta duração, amplo espectro de ação e injeção única, utilizados em dose elevada visando curar rapidamente o animal com um tempo de exposição mínimo (GRANDMANGE, *et al.*, 2012) é alternativa promissora para o tratamento de IU nas granjas.

A marbofloxacin é uma fluoroquinolona sintética de terceira geração, desenvolvida para o tratamento veterinário individual (SCHNEIDER, *et al.*, 2014), com alto padrão de sensibilidade frente aos principais agentes bacterianos causadores de doenças do trato genito-urinário, respiratório e digestivo (YANG, *et al.*, 2017). Para suínos é indicada para tratamento de infecções do trato urinário e intestinais causadas por cepas sensíveis de *E. coli.*, dentre outras indicações. Regime de dose única de marbofloxacin 8 mg/kg, solução a 16%, foi inicialmente desenvolvido para o tratamento de doenças respiratórias (VALLÉ, *et al.*, 2012). Estudo feito em bovinos com a marbofloxacin em injeção única demonstrou que a utilização da mesma seguindo o conceito SISAAB foi capaz de controlar eficientemente doença respiratória e que, ao quebrar o ciclo vicioso de infecção pulmonar bacteriana com alta carga de antibiótico bactericida, as defesas naturais e a microbiota comensal podem se recuperar e manter o pulmão em homeostase (GRANDMANGE, *et al.*, 2012). Em suínos, o perfil farmacocinético de marbofloxacin contida em uma solução concentrada a 16% demonstrou que cerca de 60% da dose administrada é eliminada na urina principalmente como fármaco inalterado (SCHNEIDER, *et al.*, 2014), o que proporciona eficiente ação no trato urinário.

O tratamento racional de enfermidades bacterianas com antibióticos é destinado a pacientes individualmente diagnosticados com infecção, sendo que para obter sucesso nas terapias, deve ser realizado diagnóstico preciso associado a eleição de antibióticos de acordo com o teste de sensibilidade (WALGER, 2016), o que não tem sido praticado rotineiramente para combate a IU na suinocultura.

A hipótese deste estudo é que a realização de diagnóstico de IU associado a terapia individual nos animais positivos apresenta custo-benefício vantajoso em relação a terapia coletiva praticada nas granjas e apresenta-se como uso racional de antibióticos. Além disso, a terapia utilizando um fármaco que atende o conceito SISAAB apresenta eficiência no controle da IU e possibilita reduzir o uso de antimicrobianos na produção de suínos.

Objetivou-se com este trabalho avaliar a ocorrência de IU em matrizes alojadas individualmente em confinamento e avaliar a eficácia e custo-benefício de um protocolo de tratamento individual utilizando o conceito SISAAB.

## **2. MATERIAL E MÉTODOS**

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso dos Animais da Universidade Federal do Paraná (CEUA/UFPR) sob o protocolo número 44/2020. Foi realizado em uma cooperativa do Oeste do Paraná, no período de agosto 2019 a março 2020, em cinco granjas de manejo semelhante (n=3730 matrizes), com fêmeas alojadas em gaiolas individuais, selecionadas aleatoriamente em relação às ordens de parto e idades para as coletas de urina. Foram coletadas amostras de 353 fêmeas da genética AgPic camborough, sendo 4 a ordem de parto média e 220 kg o peso corporal (PC) médio. As granjas contavam com gestação coletiva e individual, comedouros automatizados, bebedouro tipo chupeta e calha, galpões climatizados e ventilação natural. A quantidade e o tipo de ração consumida pelos animais durante o período experimental seguiram as recomendações da cooperativa à qual as granjas eram vinculadas. A ração apresentava 3.18 Mcal/kg de energia metabolizável, 13% de proteína bruta, 0,60% de fósforo, 0,22% de sódio e 0,71% de lisina disponível, em base de matéria seca (MS). Foram coletadas 10% das fêmeas do plantel em granjas menores de 1000 fêmeas e 100 fêmeas por granjas maiores de 1000 fêmeas. Para conhecer o número de fêmeas positivas para IU próximo do parto, as coletas foram realizadas no terço final de gestação em fêmeas assintomáticas

As coletas foram realizadas através do método de micção espontânea, em diferentes dias em cada granja, antes do amanhecer e antes do primeiro trato das fêmeas, para garantir a coleta da primeira urina do dia e realizar grande número de coletas em curto período de tempo. As coletas tiveram início às 6:00h, quando ainda estava escuro nas instalações e foram até as 7:00h. Visando verificar se existe diferença entre o tempo do início de micção nas fêmeas com e sem IU, em uma granja (n=56), uma pessoa ficou responsável por marcar o tempo que cada fêmea demorou para urinar após o acendimento das luzes. O tempo decorrido entre acender a luz e a micção foi distribuído em grupos conforme segue: até 5 minutos, 5

- 10 minutos, 10 - 15 minutos, 15 - 20 minutos, 20 - 30 minutos, 30 - 40 minutos e mais de 40 minutos.

As luzes foram acesas após a entrada de seis pessoas no barracão de gestação e iniciadas as coletas à medida que as fêmeas iniciavam a micção. O primeiro jato de cada urina foi descartado e após a urina foi coletada em copo descartável, colocado na mureta atrás de cada fêmea, permitindo a identificação dos animais. Após todas as coletas de cada granja o exame físico da urina foi realizado com observação macroscópica como cor (incolor, amarelo claro, amarelo escuro), odor (característico, amoniacal), e turbidez (límpido, turvo).

As amostras foram também analisadas para ausência e presença de sangue e de proteína, pH (muito ácido, ácido, muito alcalino, alcalino) e nitrito, através do exame da tira reagente (Uriaction 10<sup>®</sup>, Labtest, Lagoa Santa, MG). Os animais com nitrito positivo foram considerados positivos para infecção urinária. Para confirmar a positividade as amostras foram acondicionadas em caixa isotérmica com gelo e encaminhadas para laboratório para realização de exame bacteriológico (isolamento e contagem bacteriana) segundo Oliveira (2000) e Koneman (2012) e antibiograma usando metodologia segundo Watts (2013).

Os animais identificados como positivos para IU na tira reagente foram imediatamente medicados por via intramuscular com marbofloxacina (Forcyl<sup>®</sup>, Vétoquinol, Lure, França), na região do pescoço, em dose única de 8 mg/kg. A marbofloxacina foi o antibiótico eleito para o tratamento por atender ao conceito SISAAB e por ser indicada para tratamento de infecções do trato urinário causadas por cepas sensíveis de *E. coli*, principal agente envolvido nas IU em suínos. Estas fêmeas foram submetidas a novas coletas de urina, às 24 horas e 48 horas da primeira. Amostras de urina também foram coletadas sete dias após a administração da marbofloxacina apenas para avaliar a presença/ausência de IU mediante o uso da tira reagente.

O exame bacteriológico e contagem bacteriana foi feito nas amostras coletadas na hora zero (1<sup>a</sup> coleta), 24h (2<sup>a</sup> coleta) e 48h (3<sup>a</sup> coleta) após a primeira coleta. Amostras que apresentaram contagem bacteriana igual ou superior a 10<sup>5</sup> UFC/ml foram consideradas positivas para IU (FELDMAN, 2006).

Para a análise de custo-benefício do diagnóstico e tratamento individual, foi considerado o custo dos materiais para urinálise (tira reagente, frascos de coleta e mão-de-obra) e custo do tratamento parenteral (marbofloxacina, agulha, seringa e

mão-de-obra). Estes custos foram comparados com o uso de medicação de antibiótico via ração para todo o plantel e, para tanto, foram considerados os seguintes antimicrobianos: clortetraciclina (Aurac 100<sup>®</sup>) na dose de 3 kg por tonelada de ração (conforme orientação do fornecedor) e florfenicol (Amphenor<sup>®</sup>), na dosagem de 4 mg/kg de PC, conforme orientação do fornecedor. A análise foi realizada considerando um cenário de uma granja com 1000 matrizes, em que todas elas fossem submetidas à realização de urinálise com tira reativa no último terço de gestação em todos os ciclos reprodutivos. Com relação aos antibióticos via ração, foi considerado o uso de ração contendo antibiótico preventivo para todas as matrizes lactantes, durante toda a fase de lactação e em todos os ciclos reprodutivos.

Os dados de frequência de porcas negativas e positivas para IU por grupo de tempo decorrido para micção, de contagem bacteriana e frequência de porcas que excretaram nitrito na urina entre 0 e 48 horas após a medicação com marbofloxacina foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk (PROC UNIVARIATE), que indicou que as variáveis não apresentaram distribuição normal. Dessa forma, os dados foram analisados utilizando-se os seguintes testes não paramétricos (PROC NPAR1WAY): (1) teste de Mann-Whitney para comparar a frequência de porcas negativas e positivas para IU dentro de cada grupo de tempo para micção; (2) teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Nemenyi-Dunn para comparar a contagem bacteriana e a frequência de porcas positivas para nitrito na urina entre os tempos 0, 24 e 48 horas após a administração de marbofloxacina. As análises estatísticas foram realizadas no programa *Statistical Analysis System*, versão 9.0, considerando o nível de significância de 0.05 em todas as análises.

### **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Na granja onde foi observado o tempo decorrido entre o acendimento das luzes e a micção das fêmeas (n=56) observou-se que a maioria das fêmeas urinou rapidamente após as luzes serem acesas, sendo que algumas já iniciaram a micção um minuto após a entrada no barracão. A maioria das fêmeas (55,4%) urinou entre 1 e 5 minutos após a entrada no barracão (Tabela 2). Não houve diferença ( $P > 0,05$ ) entre fêmeas negativas e positivas para IU nos grupos de tempo decorrido para

micção, exceto para o tempo 10–15 min. Apenas uma fêmea positiva urinou neste intervalo de tempo e, dada a sua representatividade dentro de uma amostra pequena de animais diagnosticados como positivos ( $n = 10$ ), resultou em diferença significativa ( $P < 0,05$ ) em relação aos animais negativos. Essa diferença, no entanto, não ocasionou alteração no perfil de tempo decorrido para micção entre porcas negativas e positivas para IU até 15 minutos após as luzes terem sido acesas, uma vez que a proporção de animais destes grupos que urinou até este tempo foi de 63 e 70%, respectivamente. De modo geral, as proporções de animais dentro de cada grupo de tempo para micção indicam que não é possível discriminar porcas negativas e positivas para IU com base no tempo decorrido entre o acendimento das luzes no interior do barracão até o momento da micção.

Tabela 2 – Tempo decorrido entre acender a luz e a micção e sua relação com o número de animais positivos e negativos para infecção urinária.

Tempo (min)	Total		Animais negativos		Animais positivos		Valor P
	n	%	n	%	n	%	
Até 5	31	55,36	26	56,52	5	50,00	0,7094
5–10	4	7,14	3	6,52	1	10,00	0,7013
10–15	1	1,79	0 <sup>b</sup>	0,00 <sup>b</sup>	1 <sup>a</sup>	10,00 <sup>a</sup>	0,0320
15–20	5	8,93	5	10,87	0	0,00	0,2789
20–30	4	7,14	3	6,52	1	10,00	0,7013
30–40	6	10,71	4	8,70	2	20,00	0,2992
Mais de 40	5	8,93	5	10,87	0	0,00	0,2789
Total	56	100,00	46	100,00	10	100,00	-

Letras minúsculas diferentes na mesma linha comparam as frequências absolutas (n) e relativas (%) pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney ( $P < 0,05$ ).

Com isto, verifica-se que a presença da infecção não retarda o início da micção, visto que em cada intervalo de tempo foi semelhante o percentual de fêmeas negativas e positivas que urinaram. Esta informação é extremamente relevante quando se trata de coleta por micção espontânea, já que é esperado que fêmeas com IU demorem mais para urinar, o que poderia subestimar a ocorrência da IU no rebanho caso as coletas fossem feitas em curto período de tempo.

Quando avaliadas as amostras de urina das 353 fêmeas submetidas a coleta nas cinco granjas, a presença de nitrito foi encontrada em 16 análises representando 4,53% do total das análises (Tabela 3).

Tabela 2 – Parâmetros urinários físico-químicos e macroscópicos de porcas ( $n = 353$ ) com e sem infecção urinária

Parâmetro	Total		Animais negativos		Animais positivos	
	n	%	n	%	n	%
<b>Nitrito</b>						
Negativo	337	95,47	337	100	0	0
Positivo	16	4,53	0	0	16	100
<b>Sangue</b>						
Ausente	352	99,71	337	100	15	93,75
Presente	1	0,29	0	0	1	6,25
<b>Proteína</b>						
Ausente	309	87,54	297	88,13	12	75,00
Presente	44	12,46	40	11,87	4	25,00
<b>pH</b>						
Muito ácido (< 6,0)	22	6,23	20	5,93	2	12,50
Ácido (6,0–6,5)	209	59,21	198	58,75	11	68,75
Alcalino (7,0–7,5)	114	32,29	113	33,53	1	6,25
Muito alcalino (> 7,5)	8	2,27	6	1,79	2	12,5
<b>Cor</b>						
Incolor	32	9,07	30	8,90	2	12,5
Amarelo claro	231	65,43	220	65,28	11	68,75
Amarelo escuro	90	25,50	87	25,82	3	18,75
<b>Turbidez</b>						
Límpido	314	88,95	305	90,50	9	56,25
Turvo	39	11,05	32	9,50	7	43,75
<b>Odor</b>						
Característico	325	92,07	314	93,18	11	68,75
Amoniacal	28	7,93	23	6,82	5	31,25

No exame químico da urina observou-se que a 99% apresentou ausência de sangue (352/353), 87,54% ausência de proteína (309/353) e 59,21% pH ácido, variando de 6,0 a 6,5 (209/353).

Das 16 fêmeas positivas para IU grande parte não apresentou sangue na urina (93,75%) e também não apresentou proteína na urina (75%), o que demonstra que estes parâmetros não são determinantes de presença de IU.

No exame físico observou-se predominância da coloração amarelo claro (65,44%), aspecto límpido (88,95%) e odor característico da espécie (92,07%). Estes resultados foram encontrados nas fêmeas positivas e negativas para a presença de nitrito.

Dentre as 16 fêmeas positivas para IU, 68,75% das amostras de urina tinham cor amarelo claro, 18,75% amarelo escuro e 12,5% incolor. Estas observações foram igualmente verificadas por Alberton *et al.*, (2000) que após avaliarem amostras de urina de 1745 porcas, e dentre as positivas para IU, verificaram predominância (62,5%) da coloração amarelo claro. Resultados semelhantes foram descritos por Menin *et al.*, (2008) e Oliveira (2010). Já Pôrto *et al.* (2004) verificaram que a urina de porcas com IU tende a apresentar coloração amarelo escuro.

Quanto ao aspecto da urina, dentre as fêmeas positivas para IU, 56,25% foram classificadas como límpidas e 43,75% como turvas. Resultado semelhante foi descrito por Menin *et al.*, (2008), que do total das amostras de urina de porcas com suspeita clínica para IU, 19,4% foram classificadas como límpidas e entre estas 79,53% foram positivas para enfermidade. No entanto, Alberton *et al.*, (2000) obtiveram resultado oposto, 83,15% das amostras de urina foram consideradas turvas e entre as turvas 90,28% apresentou positividade para IU.

Em relação ao odor da urina das fêmeas positivas para IU, 68,75% apresentaram odor característico da espécie e 31,25% amoniacal. corroborando com os resultados obtidos por Pôrto *et al.*, (2003) que descreveram que 43,8% das fêmeas cuja urina apresentava odor amoniacal eram positivas para IU. Alberton *et al.*, (2000) também verificaram que 62,37% das fêmeas que apresentavam odor amoniacal na urina foram positivas para IU, assim como Menin *et al.*, (2008) encontraram 66,04% das amostras com odor amoniacal e destas 73,18% foram positivas para IU.

Considerando-se isoladamente cada granja, a ocorrência variou entre ausente a 17,85% de positividade para nitrito (Tabela 4).

Tabela 4 - Ocorrência de infecção urinária diagnosticada através da presença de nitrito nas tiras reagentes por granja coletada.

Granja	Quantidade de amostras	Nitrito positivo (Nº)	Nitrito positivo (%)
1	56	10	17,85
2	60	3	5,00
3	108	0	0,00
4	50	1	2,00
5	79	2	2,53
Total	353	16	4,53%

A prevalência de IU de até 15% é classificada como problema leve, de 16 a 25% como problema grave e em evolução e problema crônico e muito grave acima de 25% (ALBERTON *et al.*, 2012). De acordo com esta classificação, 80% das granjas apresentam problema leve e apenas uma delas problema grave.

Diferença marcante na ocorrência de IU foi observada nas cinco granjas estudadas, mesmo sendo granjas com semelhantes instalações. Por se tratar de uma doença multifatorial, o número de matrizes com IU em um rebanho está diretamente relacionado com os fatores de risco presentes na granja sendo os principais: qualidade de higiene das instalações, doenças do aparelho locomotor, qualidade e quantidade de água ingerida, situações estressantes, manejo durante a gestação, traumatismos, estado fisiológico da matriz, ordem de parto, duração do parto e o número de colaboradores (FELDMAN; SINK, 2006). Com os resultados obtidos, mesmo sem serem avaliados os fatores de risco nas granjas, suspeita-se que o aumento na taxa de ocorrência de IU na granja 1 possa estar associada a algum dos fatores acima citados.

Quanto ao pH da urina das fêmeas positivas para IU, 12,5% apresentaram pH muito ácido (< 6,0), 68,75% pH ácido (6,0 – 6,5), 6,25% pH neutro (7,0 – 7,5) e 12,5% pH alcalino (> 7,5). Estes valores são similares aos obtidos por Alberton *et al.*, (2000) e Menin *et al.*, (2008), mas divergentes do que se esperava, já que a flora bacteriana presente nos casos de IU possui a enzima urease o que faz com que seja capaz de transformar a uréia em amônia e provoque a alcalinização da urina (ALBERTON *et al.*, 2012). Os resultados de pH observados neste estudo possivelmente foram influenciados pela patogênese da IU. A *E. coli*, bactéria mais frequentemente isolada (Tabela 5), apresenta sorotipos que não expressam os fatores de virulência relacionados à enzima urease (KAPER *et al.*, 2004), o que impediu a transformação significativa de uréia em amônia e conseqüentemente a alcalinização da urina.

Tabela 5 – Microrganismos isolados, contagem bacteriana e nitrito (presença/ausência) em amostras de urina de fêmeas suínas ( $n = 16$ ) positivas para infecção urinária em três momentos de coleta (0, 24 e 48 horas) após administração de marbofloxacina.

Animal	Microrganismo isolado	Contagem bacteriana (UFC/mL)			Nitrito (+ ou -)		
		0h	24h	48h	0h	24h	48h
1	<i>Escherichia coli</i>	$4,5 \times 10^6$	$< 1,0 \times 10^2$	$< 1,0 \times 10^2$	+	-	-
2	<i>Escherichia coli</i>	$3,0 \times 10^6$	$< 1,0 \times 10^2$	$< 1,0 \times 10^2$	+	-	-
3	<i>Escherichia coli</i>	$3,8 \times 10^6$	$8,9 \times 10^6$	$9,0 \times 10^4$	+	+	+

4	<i>Escherichia coli</i>	$3,0 \times 10^6$	$9,2 \times 10^5$	$< 1,0 \times 10^2$	+	+	-
5	<i>Escherichia coli</i>	$1,5 \times 10^6$	$3,2 \times 10^5$	$1,8 \times 10^5$	+	+	+
6	<i>Escherichia coli</i>	$5,0 \times 10^5$	$7,0 \times 10^4$	$< 1,0 \times 10^2$	+	+	-
7	<i>Escherichia coli</i>	$< 1,0 \times 10^2$	$< 1,0 \times 10^2$	$< 1,0 \times 10^2$	+	-	-
8	<i>Escherichia coli</i>	$< 1,0 \times 10^2$	$< 1,0 \times 10^2$	$< 1,0 \times 10^2$	+	-	-
	<i>Staphylococcus</i>	$< 1,0 \times 10^2$	$< 1,0 \times 10^2$	$< 1,0 \times 10^2$			
9	<i>Escherichia coli</i>	$1,8 \times 10^6$	$< 1,0 \times 10^2$	$< 1,0 \times 10^2$	+	-	-
10	<i>Escherichia coli</i>	$6,5 \times 10^6$	$< 1,0 \times 10^2$	$< 1,0 \times 10^2$	+	-	-
11	<i>Streptococcus</i>	$2,7 \times 10^5$	$1,2 \times 10^4$	$< 1,0 \times 10^2$	+	-	-
12	<i>Escherichia coli</i>	$8,0 \times 10^4$	$5,2 \times 10^4$	$< 1,0 \times 10^2$	+	-	-
13	<i>Streptococcus</i>	$3,2 \times 10^5$	$< 1,0 \times 10^2$	$< 1,0 \times 10^2$	+	-	-
14	<i>Escherichia coli</i>	$3,2 \times 10^5$	$< 1,0 \times 10^2$	$< 1,0 \times 10^2$	+	-	-
15	<i>Escherichia coli</i>	$1,1 \times 10^7$	$< 1,0 \times 10^2$	$< 1,0 \times 10^2$	+	-	-
	<i>Staphylococcus</i>	$< 1,0 \times 10^2$	$< 1,0 \times 10^2$	$< 1,0 \times 10^2$			
16	<i>Escherichia coli</i>	$1,1 \times 10^7$	$< 1,0 \times 10^2$	$< 1,0 \times 10^2$	+	-	-
Média/Frequência relativa		$3,0 \times 10^6$ <sup>a</sup>	$6,4 \times 10^5$ <sup>b</sup>	$1,7 \times 10^4$ <sup>b</sup>	100,00 <sup>a</sup>	25,00 <sup>b</sup>	12,50 <sup>b</sup>
Valor P		P < 0,0001			P < 0,0001		

Valores médios de contagem bacteriana e de frequência relativa para presença (+) de nitrito na urina seguidos por letras minúsculas distintas, diferem pelo teste de Nemenyi-Dunn ( $P < 0.05$ ).

A *E. coli* foi isolada em 87,50% (14/16) e *Streptococcus* sp. foi encontrado em 12,50% (2/16) das amostras, ou seja, 100% das 16 amostras de urina positivas para IU encaminhadas para o laboratório, na primeira coleta, tiveram isolamento de microrganismos de origem entérica. Das positivas, 87,50% (14/16) foi isolada como cultura pura e 12,50% (2/16) como cultura mista em associação com o *Staphylococcus* sp. Semelhante ao que ocorre em humanos, onde mais de 80% das IU são causadas por *E. coli* uropatogênica (SILVERMAN *et al.*, 2013), esta bactéria envolvida na IU em suínos teve predominância de *E. coli.*, o que corrobora com diversos trabalhos que isolaram este agente na maioria das amostras de urina avaliadas, com positivities de 90,62% (MAZUTTI *et al.*, 2012) e 89,50% (MERLINI *et al.*, 2013).

A especificidade da tira reagente foi de 77,27%; das 22 amostras de urina positivas para nitrito coletadas entre 0 e 48 horas após a aplicação de marbofloxacin, cinco amostras apresentaram contagem bacteriana menor que  $10^5$  UFC/ml (Tabela 5). Amostras de urina de fêmeas suínas que apresentem contagem bacteriana de  $10^4$  UFC/ml são consideradas suspeitas para IU, enquanto aquelas igual ou acima de  $10^5$  UFC/ml são consideradas indicativas de IU (ALBERTON, *et al.*, 2012). A especificidade da tira reagente observada no presente estudo foi inferior

ao obtido por Mazutti et al., que através da comparação do teste de nitrito da tira reagente e urinálise completa, constataram que 73 amostras positivas para nitrito na tira reagente apresentaram contagem bacteriana acima de  $10^5$  UFC/ml, ou seja, 100% de especificidade. Em contrapartida Bellino *et al.* (2013) concluíram que o exame com a tira reagente é ineficiente para diagnóstico de formas crônicas de IU. Nesse estudo, a presença de nitrito foi positiva em poucas amostras, porém os agentes causadores das infecções eram em grande parte bactérias não específicas do trato intestinal. Também outro fato observado por estes autores foi à alta prevalência de *Actinobaculum suis*, agente que não transforma o nitrato em nitrito.

Houve redução ( $P < 0,05$ ) na contagem bacteriana e na presença de nitrito na urina após 24 e 48 horas da aplicação de marbofloxacina (Tabela 5). Após 24 horas da medicação, 12 amostras foram negativas no exame da tira reagente e 10 amostras tiveram contagem bacteriana abaixo de  $10^4$ ; após 48 horas da medicação, 14 amostras foram negativas para a tira reagente e apresentaram contagem bacteriana menor que  $10^4$ , indicando eficácia da marbofloxacina em 87,50% dos animais tratados.

As quatro amostras que não tiveram redução na contagem bacteriana foram encaminhadas ao laboratório para avaliação quanto a sensibilidade à marbofloxacina, na primeira e na segunda coletas. Destas, duas (50%) tiveram isolamento de *Escherichia coli* e duas (50%) isolamento de *Streptococcus sp.* Na primeira coleta, três (75%) das amostras se mostraram sensíveis à marbofloxacina e uma (25%) resistente. Já na segunda coleta, uma (25%) das amostras que foi sensível apresentou sensibilidade intermediária; uma (25%) que foi resistente na primeira foi sensível na segunda; e as outras duas (50%) não tiveram crescimento na segunda coleta. Estes resultados convergem para o resultado apresentado pela tira reativa, pois na segunda coleta todos os resultados destes animais foram negativos no exame da tira e não tiveram crescimento bacteriano no laboratório, ou tiveram contagem abaixo de  $10^4$  UFC/ml e foram sensíveis a marbofloxacina no antibiograma. As fêmeas que se mantiveram com contagem bacteriana elevada após o tratamento tinham idade avançada, e apresentaram resistência à ação do antibiótico eleito para tratamento.

Todas as granjas avaliadas tinham como manejo rotineiro o uso de terapia coletiva antimicrobiana (florfenicol ou amoxicilina) via ração, duas vezes ao ano. As fêmeas haviam sido medicadas em abril de 2019, e as coletas realizadas no período

de agosto 2019 a março 2020. No protocolo normal das granjas, as fêmeas seriam tratadas coletivamente novamente no mês de outubro de 2019. Uma revisão sistemática da literatura para investigar a eficácia da administração oral de antibióticos para suínos verificou que administração oral de antimicrobianos aumenta o risco de resistência antimicrobiana da *E. coli* nesta espécie (BUROW *et al.*, 2014), o que pôde ser verificado em duas das 16 fêmeas positivas para IU.

Após a apresentação dos primeiros resultados das coletas e avaliações de urina as cinco granjas em estudo optaram imediatamente por não mais realizar medicações coletivas via ração. Com relação aos princípios ativos eleitos para as terapias coletivas, Mazutti *et al.*, (2013) utilizou o florfenicol 2% para o tratamento de matrizes com IU para tratamento de infecção por *E. coli* e os resultados foram insatisfatórios visto que o fármaco promoveu redução significativa na contagem bacteriana dos animais do grupo tratado, mas não na positividade das fêmeas medicadas.

Como a *E. coli* tem capacidade de invadir células epiteliais da bexiga e formar colônias bacterianas intracelulares, evadindo o sistema imunológico e as terapias antimicrobianas tradicionais (SCOTT *et al.*, 2015), o uso de um antibiótico SISAAB – antibiótico bactericida, em alta dosagem e única administração, mostrou neste estudo eficiência no tratamento da IU (em 87,50% das fêmeas). As fêmeas tratadas com marbofloxacin apresentaram diminuição da IU após pouco tempo de exposição (48 horas) à este antibiótico, o que é vantajoso, pois permite que a ação da imunidade natural possa ser privilegiada depois que a infecção seja interrompida (GRANDMANGE *et al.*, 2012). Na prática, esta terapia elimina as populações bacterianas sensíveis e as possíveis subpopulações bacterianas resistentes presentes no processo infeccioso.

O tratamento coletivo via ração para fêmeas gestantes e lactantes é amplamente utilizado em decorrência da praticidade e da ausência da necessidade de diagnóstico individual. Entretanto, este método pode não ser o mais apropriado, uma vez que todas as porcas (portadoras ou não de IU) são tratadas simultaneamente, a escolha do antibiótico não é baseada no perfil de sensibilidade microbiana envolvida e a dose utilizada nem sempre é a mais adequada, contribuindo na seleção de microrganismos resistentes (DRUMMOND; PERECMANIS, 2013) e (JIANG *et al.*, 2011). Boa porcentagem do plantel de suínos estará ingerindo antibiótico sem necessidade, contribuindo para o desequilíbrio da

microbiota normal destes animais (ALBERTON *et al.*, 2010). O tratamento coletivo via ração com quimioterápicos e acidificantes de urina é sugerido quando a prevalência de IU estiver acima de 16% (ALBERTON *et al.*, 2012). Os resultados do presente trabalho mostram que 95,47% das fêmeas seriam tratadas sem necessidade, sendo que apenas uma granja estava com positividade acima de 16% e mesmo nesta 82,15% tiveram resultado negativo (Tabela 4). É difícil definir a partir de qual percentual poderia ser indicado o tratamento coletivo, visto que o ideal é que nenhum indivíduo seja medicado sem que haja necessidade.

Comparando a viabilidade econômica com o uso de antibióticos em um plantel de mil matrizes, medicando as fêmeas lactantes com florfenicol, na dose de 4 mg/kg de PC, o custo por ano seria de R\$ 24.314,90 ou com uso de clortetraciclina de R\$ 36.753,75. Fazendo o diagnóstico individual em 100% das fêmeas o custo com tiras reagentes é de R\$ 1.710,00, mais o custo de medicação com marbofloxacina nas fêmeas positivas (4,53% das fêmeas) de R\$ 2.588,65, totalizando R\$ 4.298,65. Com isso, a economia gerada é de R\$ 32.455,09 por ano (88,30%) e somente as fêmeas que são positivas são expostas ao medicamento, reduzindo a pressão de seleção de bactérias resistentes aos antibióticos, e reduzindo o impacto negativo sobre a microbiota das matrizes e dos leitões.

Se levarmos em consideração a prevalência de IU nas granjas, o custo-benefício apresenta vantagem mesmo em granjas com prevalência muito grave, acima de 25% (Tabela 6).

Tabela 6 – Custo-benefício do uso de diagnóstico individual de acordo com a prevalência de infecção urinária nas granjas, estimado para um plantel de mil fêmeas.

Prevalência (%)	Custos com tratamento individual (R\$)			Diferença entre tratamento individual e coletivo com clortetraciclina (R\$)	Diferença (%)
	Tira reativa para todas as fêmeas	Medicação com marbofloxacina nas fêmeas positivas	Total		
15	1.710,00	8.571,68	10.281,68	26.472,07	-72,03
25	1.710,00	14.286,15	15.996,15	20.757,60	-56,48
35	1.710,00	20.000,58	21.710,58	15.043,16	-40,93

#### **4. CONCLUSÃO**

As granjas suinícolas podem reduzir ou ainda eliminar o uso de antibióticos coletivos na ração, substituindo-os pelo uso de marbofloxacina em dose única e elevada dosagem (8 mg/kg de PC), tratamento que se mostrou eficiente e com melhor custo-benefício em granjas com diferentes prevalências de IU.

O uso racional de antibióticos para tratamento de IU em porcas é possível e viável mediante aplicação de diagnóstico preciso para conhecer a ocorrência da enfermidade nas granjas, identificação dos animais positivos e tratamento apenas dos animais acometidos.

### **CAPITULO III – CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Com a evolução da suinocultura, principalmente nos quesitos, estrutura, qualidade de água e manejos, os fatores predisponentes para IU podem ter sido minimizados, visto que os índices de IU observados nesta pesquisa são menores do que os observados em estudos anteriores.

É possível realizar o tratamento de IU em porcas mediante aplicação de diagnóstico preciso para conhecer a ocorrência da enfermidade nas granjas, identificar os animais positivos e submeter apenas a tratamento os animais acometidos.

Devido à baixa ocorrência de IU observada nas granjas, não existe necessidade de tratamento com antibiótico coletivo, via ração.

As fêmeas positivas para IU podem ser identificadas com o auxílio das tiras reagentes, seguindo com o tratamento individual com antibióticos via parenteral.

A marbofloxacina em dose única na dosagem de 8 mg/kg de peso vivo se mostrou eficiente no controle de IU.

O custo-benefício de diagnosticar a IU usando tiras reativas e tratar apenas os indivíduos doentes é de fácil aplicação e vantajoso quando comparado com a terapia coletiva dos animais.

Mais estudos podem ser realizados para confirmar se estes índices também se confirmam em outras granjas e outras regiões produtoras.

## REFERÊNCIAS

ABREU, P. F.; REQUIÃO-MOURA, L. R.; SESSO, R. Avaliação Diagnóstica de Hematúria. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.29, n.3, p.158-163, 2007.

ALBERTON G. C; WERNER P. R. Infecção urinária em porcas – revisão. **Arq. Ciên. vet. zool.** UNIPAR, p 71-81, 1998.

ALBERTON, G. C.; WERNER, P. R.; SOBESTIANSKY, J.; COSTA, O. D.; BARIONI JÚNIOR, W. Prevalência de infecção urinária e de *Actinomyces suis* em porcas gestantes e sua correlação com alguns parâmetros físicos e químicos da urina. **Archives of Veterinary Science**, v. 5, p. 81-88, 2000.

ALBERTON, C. G; DITTRICH, R. L. Infecções no trato urinário em porcas. In: Sanphar. **Tópicos em Sanidades e Manejo de Suínos**. 1 ed, Sorocaba: Curuca Consciência Ecológica, 2010. p. 83- 135.

ALBERTON, G. C; MAZUTTI, K; DONIN, D. J. Atualização sobre cistites e corrimentos vulvares em matrizes suínas. **VI SINSUI –Simpósio Internacional de Suinocultura**, Porto Alegre. 2011.

ALBERTON, G. C; SOBESTIANSKY, J; DONIN, D. Infecção urinária em fêmeas em produção. In: SOBESTIANSKY, J; BARCELLOS, D. **Doenças dos Suínos**. 2 ed, Goiânia: Cãnone, 2012. p. 179-194

ALMOND, G. W; STEVENS, J. B. Urinalysis techniques for swine practitioners. **Compendium on Continuing Education**, v. 17, n.1, p. 121-129, 1995.

BARCELLOS, D; SOBESTIANSKY, J; LINHARES, D; SOBESTIANSKY, T. B. Uso de antimicrobianos. In: SOBESTIANSKY, J; BARCELLOS, D. **Doenças dos Suínos**. 2 ed, Goiânia: Cãnone, 2012. p. 179-194.

BELLINO, C; GIANELLA, P; GRATTAROLA, C; MINISCALCO, B; TURSI, M; DONDO, A; D'ANGELO, A; CAGNASSO, A. Urinary tract infections in sows in Italy: accuracy of urinalysis and urine culture against histological findings. **Veterinary Record**. 2013.

BLOMSTRÖM A-L, YE X, FOSSUM C, WALLGREN P, BERG M. Characterisation of the virome of tonsils from conventional pigs and from specific pathogen-free pigs. **Viruses**. 2018. 10(7): 382.

BRIDGES, J. W; FRENCH, M. R; SMITH, R. L; WILLIAMS, R. T. The fate of benzoic acid in various species. **Biochemical Journal**, v.116, n.1, p.47-51, 1970.

BRITO, B. G; VIDOTTO, M. C; BERBEL, M. M; TAGLIARI, K. C. Fatores de virulência presentes em amostra de *Escherichia coli* uropatogênicas – UPEC para suínos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 34, n. 2. 2004.

BUROW E, SIMONEIT C, TENHAGEN B-A, KÄSBOHRER A. Oral antimicrobials increase antimicrobial resistance in porcine *E. coli*—a systematic review. **Preventive Veterinary Medicine**. 2014. 113(4): 364–75.

BUZATO, A. M. Breve revisão sobre uso da marbofloxacina 16% dose única na suinocultura. **O presente rural**. 2018. Disponível em: <<https://opresenterural.com.br/breve-revisao-sobre-uso-da-marbofloxacina-16-dose-unica-na-suinocultura/>>. Acesso em: 17 set. 2019.

CARTER, M. E. **Clinical veterinary microbiology**. Virginia: Mosby, 1994. 628 p.

CARVALHAL, G. F; POMPEO, A. C. L. Infecções do trato urinário. In: BARATA, H. S; CARVALHAL, G. F. **Urologia, princípios e prática**, Artmed, 1. ed, 1999, p.125-33.

COLES, E. H. Pruebas de funcionamiento renal. In: COLES, E. H. **Diagnóstico y patología em veterinária**. 4. ed. México: Interamericana, 1989. p. 175-206.

CORBELLINI, A. O. Urinálise microbiológica e físico-química de fêmeas suínas em diferentes ordens de parto. Monografia (Especialização em Análises Clínicas Veterinárias) – **Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)**, Porto Alegre. 2009.

DALLA COSTA, O. A; SOBESTIANSKY, J. Como controlar a infecção urinária em matrizes suínas em produção. Concórdia: **EMBRAPA-CNPSA**, 1999. 2 p.

DEE, S. A. Diagnosing and controlling urinary tract infections caused by *Eubacterium suis* in swine. **Veterinary Medicine**, v. 86, n. 2, p. 231-238, 1991.

DEE, S. A. Porcine urogenital disease. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v. 8, n. 3, p. 641-660, 1992.

DEE, S. A; CARLSON, A. R; COREY, M. M. New observations on the epidemiology of *Eubacterium suis*. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v. 15, n. 2, p. 345-348, 1993.

DEE, S. A; TRACY, J. D; KING, J. D. Using citric acid to control urinary tract disease in swine. *Vet. Med.*, v. 89, p. 473-476, 1994.

DEN BROCK, G. *et al.* pH da urina, emissão de amônia e resultados técnicos de suínos após a adição de ácidos orgânicos nas rações, especialmente ácido benzóico. *The Netherlands*, 1997.

DROLET, R; DEE, S. A. Diseases of the urinary system. In: STRAW, B. E; D'ALLAIRE, S; MENGELING, W. L; TAYLOR, D. J. **Diseases of swine**. 8. ed. Ames, 1999. p. 968-970.

DRUMMOND VO, PERECMANIS S. Enterotoxin genes and antimicrobial profile of *Escherichia coli* isolated from healthy swines in Distrito Federal, Brazil. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 2013. 65(4):1005–9.

FAIRBROTHER JM. Urinary tract infection. In: Straw BE, Zimmerman JJ, D'Allaire S, Taylor DJ. *Diseases of Swine*. Blackwell Publ Ames. 2006. p. 671–4.

FELDMAN, B.F; SINK, C. A. Urinálise e hematologia laboratorial para o clínico de pequenos animais. **ROCA**. São Paulo. 2006.

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, n.6, p.557-560, 1999.

FOSCOLO, C. B; RISTOW, L. E; VIEIRA, L. N; PEREZ JR, A. A; GOULART, C. E; PIZETTA, C. R. Bacterias isolated from vulvar discharges. In: **international pig veterinary society congress**, Ames: IPVS, 2001. p. 240.

FUGOLIM, J. M. B; GRADELA, A. Perdas reprodutivas em suínos causadas por

infecções urinárias. **Revista do Conselho Federal de Medicina Veterinária - CFMV**. Brasília: Conselho Federal de Medicina Veterinária. n. 44, p.35-43, 2008.

GIROTTTO, A. F; SOBESTIANSKY, J; DALLA COSTA, O. A; MATOS, M. P. C; PÔRTO, R. N. G. Avaliação econômica de alta prevalência de infecção urinária em matrizes em um sistema intensivo de produção de suínos. Concórdia: **EMBRAPA-CNPSA**, 2000. 4 p.

GIROTTTO, A. F; SOBESTIANSKY, J; DALLA COSTA, O. A; MATOS, M. P. C. Avaliação econômica de alta incidência de infecção urinária em fêmeas suínas em produção. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 30, n. 2, p. 87-92, 2002.

GRANDMANGE E, GIBOIN H, SCHNEIDER M, EL-GARCH F, OXLEY S, WOEHLÉ F. Single injection short acting antibiotic (SISAAB) for the treatment of acute coliform mastitis. *Cattle Practice*. 2012. 20(3):199–201

JIANG H-X, LÜ D-H, CHEN Z-L, WANG X-M, CHEN J-R, LIU Y-H, LIAO XP, LIU JH, ZENG ZL. High prevalence and widespread distribution of multi-resistant *Escherichia coli* isolates in pigs and poultry in China. *The Veterinary Journal*. 2011. 187(1): 99–103.

JONES, J. E. T. Urinary system. In: LEMAN, A. D; STRAW, B. E; MENGELING, W. L. **Diseases of swine**. 7 ed. London, 1992. p. 217-222.

KAPER JB, NATARO JP, MOBLEY HLT. Pathogenic *Escherichia coli*. **Nature Reviews Microbiology**. 2004. 2(2): 123–40.

KOLLER, F.L; BARCELLOS, D; WENTZ, I; BORTOLOZZO, F. Prevenção e tratamento da infecção urinária em matrizes suínas. Porto Alegre, **UFRGS**. 2006. Disponível em: [http://www.suinoculturaemfoco.com.br/fd/sanidade11\\_2.php](http://www.suinoculturaemfoco.com.br/fd/sanidade11_2.php). Acesso em: 14 set. 2019.

KONEMAN E, WINN JR W, ALLEN S, JANDA W, PROCOP G, SCHRECKENBERBER P, WOODS G. Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido. In: **Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido**. 2012. p. xxxv–1565. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-695482>

KUNIN, C. M. Diagnostic methods. In: KUNIN, C. M. Urinary tract infections: detection, prevention and management, **Lippincott Williams & Wilkins**, 5 ed., 1997, p.42-77.

LOOFT T, JOHNSON TA, ALLEN HK, BAYLES DO, ALT DP, STEDTFELD RD, SUL WJ, STEDTFELD TM, CHAI B, COLE JR, HASHSHAM AS, TIEDJE JM, STANTON TB. In-feed antibiotic effects on the swine intestinal microbiome. **Proceedings of the National Academy of Sciences** 2012. 109(5): 1691–1696.

LOPES, S. T. A; VEIGA, A. P. M. Urinálise. In: GONZÁLEZ, F. H. D; SILVA, S. C. **Patologia Clínica Veterinária: texto introdutório**, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), 2008, p.79–98.

MATOS, M. P. C; BRITO, L. A. B; SOBESTIANSKY, J; PORTO, R. N. G.; SANTIN, A. P. I. Infecção urinária em fêmeas de terminação criadas intensivamente. In: **Congresso brasileiro de veterinários especialistas em suínos**. Fortaleza: ABRAVES, p. 19-20. 2005.

MAZUTTI, K. Infecção do trato urinário em porcas: abordagem diagnóstica e terapêutica. **Dissertação (Mestrado em ciências veterinárias) – Universidade Federal do Paraná (UFPR)**. Curitiba. 2010

MAZUTTI, K; ALBERTON, G. C; FERREIRA, F. M; LUNARDON, I.; ZOTTI, E; WEBER, S. Efeito do extrato de oxicoço no tratamento de infecções do trato urinário em porcas. **Archives of Veterinary Science, Curitiba**, v.17, n.2, p.1-9, 2012. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/veterinary/article/view/20697>>. Acesso em: 15 set. 2019

MAZUTTI, K; DITTRICH, R; LUNARDON, I; KUCHIISHI, S; LARA, A; ZOTTI, E; ALBERTON, G. Evaluation of the reagent test strips and microscopic examination of urine in the diagnosis of urinary tract infection in sows. **Pesq. Vet. Bras.** Curitiba, vol.33, n.9, p.1103-1108, 2013. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0100-736X2013000900009&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0100-736X2013000900009&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 15 set. 2019.

MEISTER, A. R. Efeito do cloreto de amônio, ácido cítrico e cloreto de sódio no controle de cistites em porcas. **Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias-Unesp**, Jaboticabal. 2006.

MENEZES, C. C. P. Estudo clínico e laboratorial de porcas com proteinúria. **Dissertação. UNESP**, Jaboticabal, 2001. 72 p.

MENIN, A. et al. Diagnóstico de infecção urinária em fêmeas suínas produtivas em granjas comerciais no sul do Brasil. **Ciência Animal Brasileira**, v. 9, n. 1, p. 199-206, 2008.

MERK K, BORELLI C, KORTING HC. Lactobacilli–bacteria–host interactions with special regard to the urogenital tract. **International Journal of Medical Microbiology**. 2005. 295(1): 9–18.

MERLINI LS, VIEIRA GFP, CARDOSO MB, BEGOTTI IL, DA SILVA ALG, DA SILVA BARBOSA VH. Diagnóstico de infecção urinária em fêmeas suínas produtivas em granjas comerciais no município de Umuarama, Paraná, Brasil. **Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer - Goiânia**. 9(16): 2013. p 732–741.

MÓRES, N. MORENO, A. M. Colibacilose neonatal. In: SOBESTIANSKY, J; BARCELLOS, D. **Doenças dos Suínos**, Goiânia: Cãnone, 2007. p. 72-77.

MORGAN, M. G; MCKENZIE, H. Controversies in the laboratory diagnosis of community acquired urinary tract infection. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v.12, n.7, p.491-504, 1993.

MOURA R DE, CALDARA FR, FOPPA L, MACHADO SP, NÄÄS I DE A, GARCIA RG, GONÇALVES LMP. Correlation between urinary tract infection and reproductive performance of sows. **Revista Brasileira de Zootecnia**. 2018. 47: e20180073. 1–5.

MROZ, Z. Organic acids as potential alternatives to antibiotic growth promoters for pigs. **Advances in Pork Production**, v.6, p.169-182, 2005.

NABER, K. G; SCHITO, G. C; BOTTO, H; PALOU, J; MAZZEI, T. Surveillance study in Europe and Brasil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis. **European Urology**, v. 54, n. 5, p. 1164-1178, 2008.

OLIVEIRA SJ. **Microbiologia veterinária: guia bacteriológico prático**. Canoas. Ed da Ulbra. 2000

OLIVEIRA, F. H. Aspectos físico-químicos e microbiológicos da urina, pH e consistência das fezes de matrizes suínas suplementadas com ácido cítrico e cloreto de amônio. **(Mestrado em Ciência Animal) – Escola de Veterinária da Universidade Federal de Goiás (UFG)**, Goiânia, 2010.

PASCOAL, L. M. Influência da infecção urinária na matriz suína sobre a ocorrência de doenças puerperais e desempenho dos leitões lactentes. **Dissertação (Mestrado**

em ciência animal) – Escola de Veterinária da Universidade Federal de Goiás. Goiânia, 2008.

PASCOAL LM, CHAGAS SR, DALL'AGNOL M, FIORAVANTI MCS, MATOS MPC, TEIXEIRA WFP, SOBESTIANSKY Y. The influence of infection in the urinary tract of sows on arthritis, facial lesions and weight gain in suckling piglets. **Research, Society and Development**. 2020. 9(10): e9779109166–e9779109166. 1–13

PÔRTO, R. N. G; SOBESTIANSKY, J; MATOS, M. P. C; GAMBARINI, M. L. Aspectos físicos químicos e microbiológicos da urina de matrizes suínas descartadas. **Ciência Rural**, v.33, n.2, p.319-324, 2003.

PÔRTO, R. N. G; SOBESTIANSKY, J; MATOS, M. P. C; MEIRINHOS, M. L. G. Aspectos histopatológicos do sistema urinário de matrizes suínas descartadas. **Ciência Animal Brasileira**, Goiânia, v. 5, n. 2, p. 109-112, 2004.

REIS, R. et al. Infecções urinárias em porcas. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária**, v. 44, n. 5. p.363-76, 1992.

RUSSO, T. A; JOHNSON, J. R. Medical and economic impact of extraintestinal infections due to *Escherichia coli* on an increasingly important endemic problem. **Microbes and Infection**, v. 5, p. 449-456, 2003.

SANZ, M; ROBERTS, J. D; PERFUMO, C. J; ALVAREZ, R. M; DONOVAN, T; ALMOND, G. W. Assessment of sow mortality in a large herd. **Journal of Swine Health and Production**, vol. 15, p. 30–36, 2007.

SCHAEFFER, A. J. Infections of the urinary tract. In: WALSH, P. C; RETIK, A. B; VAUGHAN, J. R. E. D; WEIN, A. J. **Campbell's Urology**: W. B. Saunders, 8 ed., 2002, p.515-602.

SCHNEIDER M, PAULIN A, DRON F, WOEHLÉ F. Pharmacokinetics of marbofloxacin in pigs after intravenous and intramuscular administration of a single dose of 8 mg/kg: dose proportionality, influence of the age of the animals and urinary elimination. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. 2014. 37(6):523–30.

SCOTT VCS, HAAKE DA, CHURCHILL BM, JUSTICE SS, KIM J-H. Intracellular bacterial communities: a potential etiology for chronic lower urinary tract symptoms. **Urology**. 2015. 86(3): 425–31.

SILVERMAN JA, SCHREIBER HL IV, HOOTON TM, HULTGREN SJ. From physiology to pharmacy: developments in the pathogenesis and treatment of recurrent urinary tract infections. **Current Urology Reports**. 2013. 14(5): 448–56.

SMITH, W. J. Cystitis in sows. **Pig news and information**, v. 4, n. 3, p. 279-281, 1983.

SOBESTIANSKY, J; WENDT, M. Infecção urinária na fêmea suína: epidemiologia, sintomatologia, diagnóstico e controle. In: **Congresso brasileiro de veterinários especialistas em suínos**, Goiânia: ABRAVES 1993. p. 51-63.

SOBESTIANSKY, J; PERUZO B. F; DALLA COSTA, O; WENDT, M. Infecção urinária de origem multifatorial na fêmea suína em produção. Concórdia: **EMBRAPA-CNPSA**, 1995. 9 p.

SOBESTIANSKY, J; BARCELLOS, D; MORES, N; CARVALHO, L. F; OLIVEIRA, S. **Clínica e patologia suína**. 2. ed. Goiânia: Art 3, 1999. 464 p.

SOBESTIANSKY, J. Infecção urinária em fêmeas em produção. In: SOBESTIANSKY, J. e BARCELLOS, D. **Doenças dos Suínos**. Goiânia : Cãnone Editorial, 2007. p.127-141.

STRASINGER, D. A. **Uroanálise e Fluídos Biológicos**. São Paulo: Editorial Premier Ltda, 1998.

VALLÉ M, SCHNEIDER M, GALLAND D, GIBOIN H, WOEHLÉ F. Pharmacokinetic and pharmacodynamic testing of marbofloxacin administered as a single injection for the treatment of bovine respiratory disease. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. 2012. 35(6): 519–28

VIERIA-PINTO, M. M; SOBESTIANSKY, J; WENDT, M; PERESTRELO-VIEIRA, R; RODRIGUES, J. Prevalência de *Actinobaculum suis* no sêmen, doses seminais e divertículo prepucial de varrascos utilizados em inseminação artificial. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**. v.96, n.537, p. 37-39, 2001.

YANG F, LIU Y, LI Z, WANG Y, LIU B, ZHAO Z, ZHOU B, WANG, G. Tissue distribution of marbofloxacin in pigs after a single intramuscular injection. **Journal of Veterinary Science**. 2017. 18(2): 169–73.

WALGER P. **Rational use of antibiotics.** *Internist* (Berl). 2016. 57(6): 551–68.

WALLACH, J. Interpretation of Diagnostic Tests. **Lippincott Williams & Wilkens**, 7 ed., Philadelphia, 2000.

WATTS JL. Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals: Second Informational Supplement. **Clinical and Laboratory Standards Institute**; 2013.

WENDT, M; VESPER, C. Occurrence of *Eubacterium suis* in breeding herds. In: **International pig veterinary society congresso**, 1992.

WENDT, M.; SOBESTIANSKY, J; BOLLWAHN, W. Infecções urinárias em suínos: estudo sobre o tratamento de machos infectados por *Eubacterium suis*. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v. 88, n. 508, p. 182-185, 1993.

WENDT, M. Urinary disorders of pigs. In: **Congresso f the international pig veterinary society, Birmingham: IPVS**, 1998. p. 195-201.

WENTZ, I; SILVEIRA, P. R. S; PIFFER, I. A; PASQUAL, N; SOBESTIANSKY, J. As infecções uterinas como causa de repetição de cobrição em porcas. **EMBRAPA/CNPQA**, 1986.

WILES, T, J; KULESUS, R. R; MULVEY, M. A. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 85, p. 11-19, 2008.