

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**Tratamento da piodermite recidivante em cães gatos causada por microrganismos
multirresistentes**

Juliana Maciel Cassali Vieira

**PORTO ALEGRE
2012/1**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA

Tratamento da piodermite recidivante em cães e gatos causadas por microrganismos
multirresistentes

Aluna: Juliana Maciel Cassali Vieira

Orientador: Daniel Guimarães Gerardi

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao programa de Graduação
em Medicina Veterinária da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, como parte
dos requisitos para obtenção do título de
Médica Veterinária.

PORTO ALEGRE
2012/1

Dedico este trabalho de conclusão de curso a todas as pessoas que acompanharam a minha trajetória no decorrer da faculdade e de alguma forma contribuíram para a minha formação.

“If you want to be successful,
it's just this simple.
Know what you are doing.
Love what you are doing
and believe in what you are doing.”

Will Rogers

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer aos meus pais, Elizabeth e César, por terem me oportunizado, sempre, todas as condições necessárias para que eu pudesse realizar o meu sonho de ser Médica Veterinária.

Agradeço a minha irmã Bruna pela ajuda e compreensão durante esses anos de faculdade, que por muitas vezes me deixaram um tanto quanto estressada. Faço um agradecimento especial a minha Avó Edi que foi a responsável por acender a chama da Veterinária em mim quando me deu minha primeira cachorrinha.

Agradeço ao meu namorado Gabriel pelo incentivo desde o início da faculdade, me dando força e me encorajando nos momentos em que eu mais precisei, jamais vou esquecer as nossas intermináveis conversas sobre todos os assuntos da Veterinária. Muito obrigada!

Agradeço de coração as minhas amigas Camila Pereira, Letícia Lopes, Camila Vieira e Erika Azevedo pelos vários momentos de estudos e de muitas risadas! Sem vocês a faculdade não teria sido a mesma.

Agradeço a todos os lugares em que fiz estágio e que de alguma maneira me direcionaram para a minha área favorita: Dermatologia Veterinária.

Agradeço aos Mestres Daniel Gerardi e ao Mauro Machado por todo o conhecimento transmitido, muito obrigada por tudo.

Agradeço, por fim, mas não menos importante a todos os meus animais, pois era neles em quem eu pensava nos momentos difíceis para criar coragem e enfrentar os obstáculos.

RESUMO

A piodermite canina é uma afecção comum na clínica de pequenos animais e merece atenção devido ao crescente número de casos ocasionados por microrganismos multiresistentes. Nessas situações é necessário instituir a terapêutica com base nos testes de identificação e susceptibilidade antimicrobiana devido às restritas opções de tratamento. Os principais agentes envolvidos nas piodermites recidivantes causadas por microrganismos resistentes são o *Staphylococcus pseudintermedius* – antigamente classificado como *S. intermedius* - e o *Staphylococcus aureus*. Essas afecções são importantes tanto para a saúde animal quanto para a saúde pública, devido ao potencial zoonótico e antropozoonótico dessas bactérias.

Palavras-chave: Cães, resistência bacteriana, terapêutica, saúde pública.

ABSTRACT

The canine pyoderma is a common condition in small animal clinics and deserves attention due to the increasing number of cases caused by multiresistant microorganisms. In these situations it is necessary before initiating therapy based on the identification tests and antimicrobial susceptibility due to the limited treatment options. The main actors involved in recurrent pyoderma caused by resistant microorganisms are *Staphylococcus pseudintermedius* - formerly classified as *S. intermedius* - and *Staphylococcus aureus*. These conditions are important for both animal health and public health due to the zoonotic potential of these bacteria and antropozoonotic.

Keywords: Dogs, bacterial resistance, treatment, public health

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	ETIOLOGIA	10
2.1	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	10
2.1.1	Mudança de nomenclatura	10
2.2	<i>Staphylococcus aureus</i>	11
2.3	<i>Staphylococcus schleiferi</i>	12
2.4	Fatores predisponentes	12
3	FISIOPATOGENIA	14
3.1	Fatores de virulência de SAMR e SPMR envolvidos na fisiopatogênia	15
4	EPIDEMIOLOGIA	17
5	DIAGNÓSTICO	18
5.1	Clínico	18
5.1.1	Sinais clínicos	18
5.2	Citológico	19
5.3	Cultura e antibiograma	20
6	TRATAMENTO	20
6.1	Tratamento sistêmico	21
6.1.2	Propriedades dos principais antibióticos para bactérias gram positivas	22
6.1.2.1	Aminoglicosídeos	22
6.1.2.2	Beta- lactâmicos	23
6.1.2.3	Fluorquinolonas	24
6.1.2.4	Sulfonamidas potencializadas	25
6.1.2.5	Lincosamidas e macrolídeos	25
6.1.2.6	Tetraciclina	26
6.1.3	Efeitos adversos	27
6.2	Tratamento tópico	28
6.2.1	Propriedades dos princípios ativos dos xampus	28
6.3	Imunoterapia	30
6.3.1	Imunoterapia inespecífica	30
6.3.1.1	Cimetidina	31
6.3.2	Imunoterapia específica	31
6.3.2.1	Pulsoterapia	31

6.3.2.2 Vacinas	32
7 IMPORTÂNCIA EM SAÚDE PÚBLICA	34
8 CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

A piodermite é definida como qualquer condição que resulte em acúmulo de exsudato neutrofílico na pele (IHRKE, 2006) e pode ter diferentes origens tais como infecciosas, inflamatórias e neoplásicas (KAHN; LINE, 2010). Segundo Patel e Forsythe (2010), essa denominação é errônea, pois nem todos os casos apresentam pús, contudo, ultimamente, o termo piodermite tem sido utilizado para infecções bacterianas da pele. A piodermite canina é uma das doenças mais comuns em cães (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001) e o principal patógeno envolvido é o *Staphylococcus pseudintermedius*, antigamente classificado como *S. intermedius* (DEVRIESE *et al.*, 2005).

As bactérias do gênero *Staphylococcus spp.* são microrganismos anaeróbios facultativos, cocos gram-positivos, cujo principal habitat é a pele e mucosas de mamíferos e aves (COX, 2006). Os cães podem adquirir *Staphylococcus spp.* da mãe no período neonatal, (ALLAKER *et al.*, 1992; SAIJONMAA-KOULUMIES; LLOYD, 2002) e as taxas de colonização de *S. pseudintermedius* na pele desses animais são normalmente elevadas (HANSELMAN, 2009).

Em cães, o *S. pseudintermedius* e, em menor extensão, o *Staphylococcus aureus* e o *Staphylococcus schleiferi spp. coagulans* são importantes causas de infecções de pele e orelha (DEVRIESE *et al.*, 2005; YAMASHITA; SHIMIZU; KAWANO *et al.*, 2005). Esses microrganismos são agentes patogênicos oportunistas e, por isso, podem também ser encontrados em animais saudáveis sobre a pele e especialmente no trato nasal e intestinal (HARVEY; LLOYD, 1994; SAIJONMAA-KOULUMIES; LLOYD, 2005). Essa afecção é mais comumente vista em cães do que em gatos devido à baixa capacidade de aderência desses microrganismos aos corneócitos dos felinos, quando comparado a dos cães e humanos (WOOLLEY, 2008).

As piodermites recidivantes podem ocorrer em alguns casos, apesar do diagnóstico rápido e de medidas terapêuticas adequadas, esse fato pode estar relacionado a um tratamento inadequado, ou a uma doença primária não identificada que afeta a integridade da pele (LARSSON JÚNIOR, 2008). A piodermite recorrente canina pode ser categorizada como: primária, secundária ou idiopática. As deficiências primárias estão relacionadas à resposta do sistema imune que podem afetar a pele e até mesmo outros órgãos. A forma mais comum, no entanto, ocorre como um fenômeno secundário devido a uma causa subjacente, por exemplo, endocrinopatias (SCOTT *et al.*, 2001)

Recentemente, a resistência a meticilina emergiu como um importante problema em bactérias do gênero *Staphylococcus*, pois esses microrganismos possuem o gene *mecA* que codifica a proteína (2a) de ligação a penicilinas (PLP2a), que reduz a afinidade por todos os antimicrobianos da classe dos beta-lactâmicos (WEESE; DUIJKEREN, 2010). O *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (SAMR) é um patógeno importante na medicina humana e está despertando cada vez mais interesse na medicina veterinária (CHAMBERS & DELEO, 2009; WEESE; DUIJKEREN, 2010). A resistência a meticilina também pode ser encontrada em outros *Staphylococcus*, em particular no *S. pseudintermedius* (PERRETEN; KADLEC; SCHWARZ *et al.*, 2007; WEESE; DUIJKEREN, 2010). Além da resistência aos beta-lactâmicos, o *Staphylococcus pseudintermedius* meticilina resistente (SPMR) é frequentemente resistente a outras classes de drogas antimicrobianas, e as opções de tratamento para piodermites causadas por esse microrganismo tornaram-se restritas (BEMIS; JONES; FRANK *et al.*, 2009). Por conseguinte, os *Staphylococcus* meticilina resistentes representam um grande desafio no tratamento da piodermite canina.

Alguns estudos relataram a transmissão animal-humano de SPMR. Humanos colonizados com esse *Staphylococcus* multiresistente podem ser uma fonte de recontaminação para os cães (SASAKI *et al.*, 2007; STEGMANN *et al.*, 2010; VAN HOOVELS *et al.*, 2006). A transmissão zoonótica e antropozoonótica de *S. pseudintermedius* parece ser inevitável e, portanto, esses microrganismos são uma preocupação tanto para o tratamento de doenças em animais quanto para potenciais consequências em saúde pública (BOOST *et al.*, 2011; SASAKI *et al.*, 2007; STEGMANN *et al.*, 2010).

O objetivo dessa revisão bibliográfica é ressaltar sobre a importância do diagnóstico precoce de casos de piodermite causada por microrganismos multirresistentes, a escolha adequada do tratamento com base nos testes de susceptibilidade e alertar sobre a importância dessa afecção em saúde pública.

2 ETIOLOGIA

A piodermite canina é geralmente desencadeada por um supercrescimento de bactérias da microbiota residente normal ou da microbiota transitória da pele. As bactérias residentes normais da pele canina incluem *Staphylococcus* coagulase-positiva (SCP) e coagulase-negativa (SCN), *Streptococcus spp.*, *Micrococcus sp.* e *Acinetobacter sp.* A microbiota transitória é composta por *Bacillus spp.*, *Corynebacterium sp.*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Pseudomonas sp.*. Estes organismos podem também desempenhar um papel como agentes patogênicos secundários (KAHN; LINE, 2010). Os microrganismos encontrados com maior frequência nos casos de piodermite canina são os *Staphylococcus* coagulase-positiva, e a espécie mais comumente isolada é o *Staphylococcus pseudintermedius* e outros agentes como *S. aureus* e *S. schleiferi spp. coagulans* são isolados com menor frequência (HUERTA, 2011).

2.1 *Staphylococcus pseudintermedius*

O *Staphylococcus pseudintermedius* é um habitante normal da pele e mucosas e pode ser isolado das narinas, da boca, da faringe e do ânus de cães e gatos saudáveis (RUBIN; CHIRINO-TREJO, 2011). A região anal e as narinas são colonizadas mais frequentemente que outras áreas em cães saudáveis (DEVRIESE; DE PELSMAECKER, 1987). Esse microrganismo é um patógeno oportunista e pode causar infecções de pele, orelha, feridas pós-operatórias e em outros tecidos e cavidades em cães e gatos (FITZGERALD, 2009).

2.1.1 Mudança de nomenclatura

O *S. pseudintermedius* foi descrito pela primeira vez pelo pesquisador Hajek em 1976, como uma nova espécie de *Staphylococcus* coagulase-positiva. Esse microrganismo faz parte da microbiota normal da pele de cães e é o maior patógeno oportunista responsável por infecções de pele nessa espécie; pode ser encontrado em vários outros animais e ocasionalmente pode provocar severas infecções em humanos (FUTAGAWA-SAITO *et al.*, 2004; TANNER *et al.*, 2000). Durante alguns anos, houve uma confusão sobre a identificação da espécie e, através da identificação molecular, demonstrou-se que os isolados fenotipicamente identificados como *S. intermedius* consistiam em três diferentes espécies que incluem *S. intermedius*, *S. pseudintermedius* e *S. delphini*, que juntos formam o grupo dos

Staphylococcus intermedius (GSI). Portanto, descobriu-se que o *S. pseudintermedius* - e não o *S. intermedius* - é o agente etiológico da piodermite canina e que *S. delphini*, isolado a partir de uma variedade de diferentes animais, pode ser clinicamente mais importante do que se pensava anteriormente. No entanto, não há "padrão ouro" para diferenciar fenotipicamente entre as espécies do grupo GSI (BANNOEHR *et al.*, 2007).

2.2 *Staphylococcus aureus*

Recentemente, o *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (SAMR) emergiu como um significativo patógeno causando afecções na população em geral (FRAZEE *et al.*, 2005). O SAMR é um grande problema em medicina humana entre a maioria dos pacientes hospitalizados (KLEVENS *et al.*, 2007) e a sua emergência em animais de estimação teve implicações tanto na saúde animal como em saúde pública - já que a maioria dos animais portadores não apresentam sinais clínicos. Essa bactéria está envolvida principalmente nos casos de infecções em ferimentos, feridas cirúrgicas, trato urinário e piodermites, mas infecções oportunistas em outros locais do corpo também podem ocorrer (BAPTISTE *et al.*, 2005; TOMLIN *et al.*, 1999; VITALE *et al.*, 2006).

A administração de antimicrobianos, principalmente da classe das fluorquinolonas, parece ser um fator de risco para o aparecimento desse microrganismo resistente em cães e gatos (FAIRES, 2008) e as implicações da infecção causada por SAMR, comparada a infecções causadas por outros patógenos em cães e gatos, ainda não foram totalmente esclarecidas. Os locais predominantes da colonização em cães e gatos não são bem conhecidos, mas vários estudos utilizam a combinação de suabes perianais ou retais e nasais para aumentar as chances de isolar essa bactéria. As cepas de SAMR encontradas em animais domésticos tendem a ser aquelas que predominam na população humana (BAPTISTE *et al.*, 2005; STROMMENGER *et al.*, 2006) e é provável que os humanos sejam a fonte de SAMR para a maioria dos animais de estimação. Segundo estudos realizados que investigam a dinâmica da colonização de SAMR nos animais, não existem evidências que a colonização dos animais seja permanente, visto que o *S. aureus* não é naturalmente um microrganismo comensal predominante nestas espécies. Este é um aspecto importante, porque a natureza transitória da colonização pode indicar que as tentativas ativas para descolonizar animais não são necessárias (WEESE; DUIJKEREN, 2010).

2.3 *Staphylococcus schleiferi*

No início da década de 90, o *S. schleiferi* spp., um microrganismo coagulase-variável, foi reconhecido como um patógeno humano e animal. Inicialmente, duas subespécies foram identificadas e isoladas: uma subespécie coagulase-negativa, denominada de *S. schleiferi subsp. schleiferi*, isolada de seres humanos em 1988 e uma subespécie coagulase-positiva, *S. schleiferi subsp. coagulans*, isolada do conduto auditivo externo de cães com otite externa em 1990 (IGIMI; TAKAHASHI; MITSUOKA, 1990). Na medicina humana, ambas as subespécies têm sido associadas com infecções de feridas, endocardite, osteomielite, bacteremia, infecções do trato urinário, meningite (VANDENESCH; LEBEAU; BES, 1994), e na literatura veterinária, o *S. schleiferi subsp. coagulans* tem sido associado com piодermite e otite externa em cães. As duas subespécies isoladas de cães com piодermite, em um estudo realizado em 2003, foi o primeiro indício para associar o *S. schleiferi subsp. schleiferi* com a piодermite canina (FRANK; KANIA; HNILICA, *et al.*, 2003). O *S. schleiferi subsp. coagulans* foi identificado pela primeira vez em 1988, mas só recentemente essa subespécie foi reconhecida como um patógeno em medicina humana e veterinária. Portanto, é provável que o *S. schleiferi subsp. coagulans* seja pouco detectado por sistemas automatizados de identificação de *Staphylococcus*, visto que é fenotipicamente semelhante ao *S. aureus* e, portanto, é semelhante ao *S. pseudintermedius*. Além disso, essas bactérias têm sido historicamente consideradas como não patogênicas, e todos os organismos não identificados como *S. aureus* foram relatados simplesmente como *Staphylococcus* coagulase-negativa (SCN) em medicina humana (MAY, 2006).

2.4 Fatores predisponentes

Alguns fatores podem predispor a pele a infecções, tais como: fricção mecânica, trauma, umidade excessiva, sujeira, pelos aglutinados, irritantes químicos, congelamentos, queimaduras, irradiação, dieta inadequada e infestação parasitária (HARGIS, 1998). Áreas quentes e úmidas na pele, tais como dobras, pregas faciais de lábios, dobras do pescoço entre outras, muitas vezes apresentam altas contagens de bactérias quando comparadas a outras da pele e estão em constante risco de infecção. As regiões que recebem muita pressão, como os cotovelos, também são propensas a infecções, possivelmente devido à irritação e ruptura folicular devido à pressão crônica repetida. As afecções que alteram o microclima da pele podem predispor o hospedeiro ao supercrescimento de bactérias residentes e/ou transitórias

(KAHN; LINE, 2010). Entre as principais doenças predisponentes estão as afecções parasitárias, hipersensibilidade, endocrinopatias e desordens descamativas primárias, no entanto, alguns casos de piodermite podem ser idiopáticos (PATEL; FORSYTHE, 2010).

3 FISIOPATOGENIA

Uma colonização excessiva somada a uma série de alterações na superfície da pele pode dar início a uma infecção bacteriana (CODNER; RHODES, 2003; ROSSER, 2004). Segundo Rosser (2004), as piodermites resultam de um processo subjacente que permite que o *S. pseudintermedius* invada o estrato córneo e o folículo piloso. Essa invasão - que ocorre no impetigo- resulta na formação de pústulas não foliculares, ou seja, pústulas que não têm haste pilosa em seu centro; o rompimento de uma pústula dá origem a crostas e colaretos epidérmicos. Quando ocorre a invasão do folículo piloso - como na foliculite - encontram-se pústulas foliculares (com a haste pilosa em seu centro) e pápulas, que também se rompem e formam crostas e colaretos epidérmicos. A presença de pústulas e pápulas, decorrentes de infecção bacteriana frequentemente está associada ao prurido, devido a enzimas proteolíticas produzidas pelas bactérias presentes. As lesões mais antigas evoluem para áreas anulares de alopecia e hiperpigmentação (ROSSER, 2004).

As piodermites profundas são uma evolução das piodermites superficiais, onde a infecção segue para as camadas mais profundas do folículo piloso, este se rompe, causando a furunculose; esta infecção pode ainda invadir a derme mais profunda e os tecidos subcutâneos, causando a celulite. Falhas nos mecanismos de defesa da pele podem levar ao desenvolvimento de infecções cutâneas (ROSSER, 2004).

De acordo com Halliwell e Gorman (1989), a maior parte das doenças bacterianas recorrentes na pele do cão resultam de alterações na superfície, as quais propiciam a colonização dos microrganismos. Da mesma forma, os pequenos traumas e as escoriações causadas pelo prurido alteram as defesas inatas da pele e permitem que bactérias sejam inoculadas.

A alergia cutânea é uma das causas mais comuns de piodermite, uma vez que a presença de mastócitos e histamina, que são comuns nos casos de alergia tipo I, tornam a camada superficial da epiderme mais permeável aos antígenos bacterianos. A pele inflamada, além de mostrar acelerada proliferação da epiderme e descamação, se apresenta mais úmida e com temperatura elevada, propiciando a proliferação bacteriana. No entanto a patogenia da piodermite em cães está fundamentada em três fatores importantes:

- 1- A superfície da pele dos animais normalmente é colonizada por bactérias que estão adaptadas ao microambiente, tanto da camada córnea superficial como do folículo piloso,

contribuindo desta maneira para a imunidade da pele e a quebra deste equilíbrio contribui para a multiplicação de cepas patogênicas;

2- A camada córnea do cão que é mais delgada e compacta do que em outras espécies, predispondo o animal o surgimento de infecções bacterianas;

3- A pele do cão apresenta pequena quantidade de emulsão intracelular formada por suor e lipídeos, sendo que o infundíbulo do folículo piloso do cão é aberto e não apresenta tampão sebáceo protetor (IHRKE, 2006).

O *S. pseudintermedius* invariavelmente é considerado um microrganismo iniciador das infecções, porém nas piодermites profundas, crônicas ou recorrentes, podem ser encontrados invasores secundários especialmente *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, *E. coli* e *S. aureus* (ROSSER, 2004). Estudos recentes indicam que a maioria das cepas de *Staphylococcus* isoladas de piодermite canina produzem uma substância mucóide cuja produção está associada com a capacidade da bactéria de aderir às células, um fator importante na patogênese da infecção. Neste sentido a aderência do *S. pseudintermedius* aos corneócitos nos cães está relacionada à concentração bacteriana sendo um pré-requisito para a colonização e infecção. A aderência também está relacionada à virulência e tropismo tecidual, pois determinadas cepas de bactérias demonstram aderir melhor a determinadas regiões do hospedeiro (SAIJONMAA–KOULUMIES; LLOYD, 2002).

3.1 Fatores de virulência de SAMR e SPMR envolvidos na fisiopatogênica

O *S. pseudintermedius* apresenta vários fatores de virulência, incluindo alguns que estão intimamente relacionados aos fatores de virulência de *S. aureus* (FITZGERALD, 2009). Esses fatores estão envolvidos em quase todos os processos de colonização do hospedeiro (para nutrição bacteriana e de multiplicação). O *S. pseudintermedius* produz enzimas tais como coagulase, protease, termonuclease e toxinas hemolíticas, esfoliativas e enterotoxinas (FITZGERALD, 2009, BEN ZAKOUR; BANNOEHR; VAN DEN BROEK, 2011). A toxina esfoliativa é um fator de virulência envolvido na piодermite canina, pois o gene que codifica essa toxina pode ser encontrado principalmente em *S. pseudintermedius* isolados a partir de infecções da pele (LAUTZ; KANBAR; ALBER, 2006). Em uma pesquisa realizada por

Terauchi (2003), cães que foram inoculados com a toxina esfoliativa purificada desenvolveram sinais clínicos, tais como esfoliação, eritema e formação de crostas, que são sinais clínicos de piodermite canina.

O *S. pseudintermedius* também produz uma leucotoxina conhecido como *Luk-I*, que é muito semelhante à *Panton-Valentine Leucocidin* (PVL) do *S. aureus*. e exerce uma intensa leucotoxicidade para várias células polimorfonucleares (FUTAGAWA-SAITO; SUGIYAMA, 2004). Essa bactéria também expressa proteínas de superfície que se assemelham às do *S. aureus* que lhe confere a capacidade de se ligar à fibronectina, fibrinogênio e citoqueratina, mecanismos que possibilitam o processo de fixação aos corneócitos dos caninos; ele também produz uma proteína de ligação de imunoglobulina chamado Proteína A (SPA), semelhante a do *S. aureus*. Como a maioria dos *Staphylococcus*, algumas cepas de *S. pseudintermedius* tem a capacidade de formar biofilmes. Recentemente, a sequência completa do genoma do primeiro *S. pseudintermedius*. foi publicada e isto irá contribuir para uma melhor compreensão de sua patogênese (BEN ZAKOUR, 2011).

4 EPIDEMIOLOGIA

A piodermite pode ocorrer em qualquer faixa etária, em qualquer sexo e raça, embora algumas raças, como Bull Terrier e Pastor Alemão sejam predispostos. Raças de pelo curto como Dobermann pinscher, Dogue Alemão, Boxer e Teckel são predispostos a foliculite superficial (PATEL; FORSYTHE, 2010).

Em um estudo pioneiro realizado por Wu (2011) determinou a prevalência de SPMR em cães com piodermite de dois grandes hospitais no norte da China. Esse estudo constatou que, das 260 amostras coletadas, 33 demonstraram resistência a metilicina devido ao gene *mecA* ativo. Todas as cepas demonstraram resistência à tetraciclina, eritromicina e clindamicina. A resistência à enrofloxacin foi detectada em 19 isolados e 12 isolados mostraram resistência à gentamicina. Todos os isolados resistentes demonstraram sensibilidade a linezolida e para florfenicol, porém a concentração inibitória mínima impossibilita seu uso na clínica de pequenos animais. Um estudo feito na Itália demonstrou uma alta prevalência (21%) de SPMR. Essa prevalência é significativamente alta comparada à primeira relatada de isolados clínicos na Alemanha (7,4%) (RUSCHER; LÜBKE-BECKER; WLEKLINSKI, 2009).

A prevalência da colonização de SPMR tem sido estudada na população humana, canina e felina em diferentes países. Um estudo realizado no Canadá identificou a presença de *Staphylococcus aureus* em 28% dos seres humanos, em 14% dos cães e em 4,3% dos gatos. A prevalência de SAMR foi de 3,3% nos seres humanos, 1,5% nos cães e de 0% em gatos. Em relação ao *S. pseudointermedius* as taxas encontradas foram de 4,1% em humanos, 46% em cães e 6,8% em gatos. A presença de SPMR encontrada foi 0,4% em humanos, 4,5% em cães e 1,2% em gatos. O *S. schleiferi subsp. coagulans* foi isolado de 0,8% dos cães (HANSELMAN; KRUTH; ROUSSEAU, 2009). Uma prevalência inesperadamente elevada de 30% foi encontrada em cães em uma clínica veterinária no Japão (DUIJKEREN; CATRY; GREKO, 2011). A prevalência de SPMR em gatos saudáveis foi de 4%, enquanto que o SPMR não foi encontrado em gatos com doença inflamatória da pele (ABRAHAM et al., 2007). Na Alemanha, a prevalência de SPMR em 16.103 espécimes clínicos de animais de pequeno porte e de equinos foi de 0,8% em cães, 0,1% em gatos e 0,1% em cavalos e burros. A prevalência de SPMR em cães foi significativamente maior do que em gatos e equinos. Constatou-se também que o local mais comum de infecção por SPMR é a pele e as orelhas (RUSCHER, LÜBKE-BECKER, WLEKLINSKI, 2009).

5 DIAGNÓSTICO

5.1 Clínico

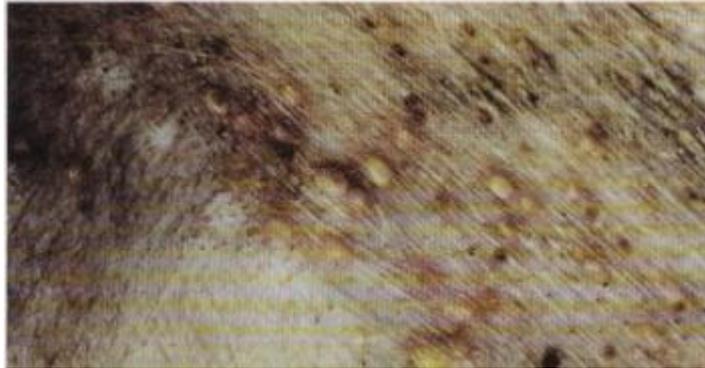
Para a realização de um diagnóstico confiável, deve-se primeiro excluir demodicose, malasseziose, dermatofitoses e outras causas de foliculite, bem como doenças incomuns crostosas como pênfigo foliáceo. O diagnóstico de piodermite também deve incluir medidas para identificar eventuais causas predisponentes. À falha da identificação das causas subjacentes que predis põem os animais a piodermite, muitas vezes resulta em infecções recorrentes e de longo prazo com prolongada terapia antibacteriana, fato que contribui para o aumento dos casos de resistência bacteriana (LOEFFLER; COBB; BOND, 2011).

5.1.1 Sinais clínicos

As pápulas (elevações sólidas da pele) eritematosas são as lesões cutâneas primárias mais comuns tanto nas piodermites superficiais quanto nas profundas. À medida que a infecção avança, o pus se acumula em locais intra-epidérmicos ou foliculares, formando as pústulas; pequenas pústulas podem parecer pápulas a olho nu. Pústulas intactas muitas vezes são transitórias na pele canina (figura 1). Os colaretos epidérmicos (figura 2), característicos dos casos de piodermite, são formados devido à separação do estrato córneo nas margens da lesão pustular. As lesões alopecicas são lesões secundárias, comumente vistas em casos de piodermite, devido à perda dos pelos dos folículos infectados que confere o aspecto de “roído de traça”.

Em piodermites profundas, a inflamação mais intensa leva à formação de nódulos que, com o auto-traumatismo, podem romper e formar pápulas crostosas. Essas lesões são menos úteis para o diagnóstico, pois podem mimetizar distúrbios de cornificação. As escoriações auto-traumáticas podem dificultar o diagnóstico de lesões primárias, pois o prurido é uma característica comum na piodermite. Lesões hemorrágicas (bolhas hemorrágicas) também podem ocorrer, processo resultante da ruptura folicular (IHRKE, 2006).

Figura 1: Lesões pustulares na pele do cão.



Fonte: LUCAS, R.

Figura 2: Colaretes epidérmicos na pele do cão.

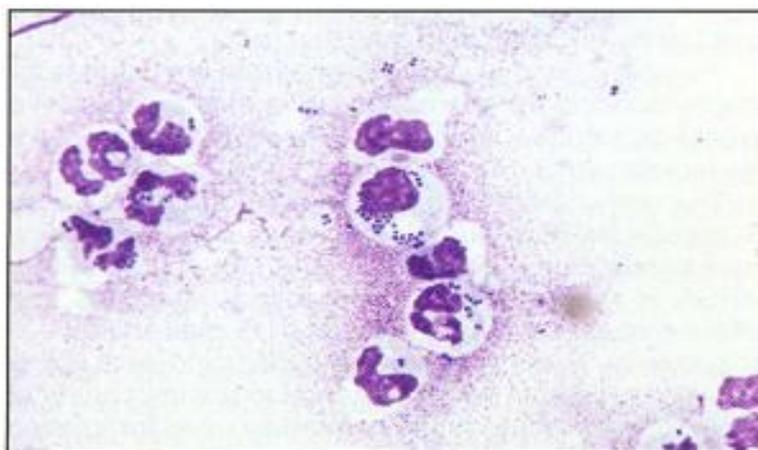


Fonte: LUCAS, R.

5.2 Citológico

Esfregaços ou impressão direta de pústulas intactas, crostas, áreas subjacentes, colaretes epidérmicos ou áreas eritematosas úmidas podem revelar cocos, bastonetes ou infiltrados de células inflamatórias (NUTTALL, 2003). A presença de neutrófilos em degeneração e cocos no interior dessas células (figura 3) corrobora o diagnóstico (IHRKE, 2006). Uma das razões mais importantes para fazer impressões é determinar se existe uma infecção simultânea ou supercrescimento de *Malassezia pachydermatis*, pois existe uma relação simbiótica entre *Staphylococcus sp.* e *Malassezia sp.* (NUTTALL, 2003).

Figura 3: Neutrófilos degenerados e cocos intracelulares



Fonte: FOSTER, 2003.

5.3 Cultura e antibiograma

Culturas bacterianas e teste de sensibilidade são obrigatórios em casos de piodermite recorrente. Os resultados dos testes são mais precisos quando obtidos a partir de pústulas intactas ou através da ruptura induzida de lesões profundas. Devem ser tomadas precauções na interpretação de resultados de amostras obtidas de lesões crostosas, pápulas, colaretes epidérmicos e tratos fistulosos devido ao grande risco de contaminação (KAHN; LINE, 2010). De acordo com a maioria dos laboratórios veterinários de referência, os isolados de *S. pseudintermedius* resistentes à meticilina não são incomuns. A apresentação clínica da piodermite causada por microrganismos resistentes à meticilina geralmente não difere dos casos de piodermite causada por microrganismos sensíveis (VITALE, 2009).

6 TRATAMENTO

De modo geral os veterinários têm recebido poucas orientações específicas sobre a forma de execução do tratamento de piodermites causadas por bactérias resistentes à meticilina. O antibiótico mais comum, de primeira linha, prescrito empiricamente para cães com piodermite na rotina é a cefalexina. O Colégio Americano de Medicina Veterinária Interna e hospitais de ensino das Universidades possuem orientações para a utilização de antibióticos e algumas destas instituições acharam útil separar o uso de antibióticos em três categorias diferentes: de primeira linha, segunda linha, e terceira linha (VITALE, 2009).

Em todos os casos de piodermite crônica e / ou recorrente é solicitado a cultura bacteriana e os testes de suscetibilidade para que o tratamento seja de acordo com os resultados obtidos (VITALE, 2009). No entanto, alguns laboratórios podem fornecer resultados inadequados ou com poucas informações com relação à identificação ou teste de suscetibilidade. Os veterinários devem informar ao laboratório quando precisarem de informações referentes à resistência bacteriana, pois a identificação precisa de resistência à meticilina pode ser difícil, em alguns casos devido à presença de clones diferentes (resistente e suscetível) coexistindo dentro da mesma cultura pura. Este fenômeno é denominado heteroresistência e ocorre principalmente com cepas de *Staphylococcus* resistentes à meticilina (VITALE, 2009).

A piodermite geralmente se estende ao longo da vida do animal e, portanto, essa condição precisa ser reavaliada regularmente. Uma discussão detalhada com o proprietário sobre uma possível doença de base e as formas de terapia que estão disponíveis, é necessária. Se o proprietário se dispuser e o temperamento do paciente permitir a terapia com banhos ao longo da vida, esta pode ser uma forma muito eficaz de tratamento, pois dificilmente ocorrem efeitos colaterais. A terapia antibacteriana com banhos tem de ser avaliada em cada caso pelo proprietário e pelo médico veterinário. O sucesso da terapia está intimamente relacionado ao comprometimento por parte do proprietário (VITALE, 2009).

6.1 Tratamento sistêmico

Para terapia sistêmica a prescrição adequada do fármaco deve ser fundamentada nos teste de identificação, na capacidade do fármaco de atingir a concentração adequada na pele durante um período adequado de tempo e principalmente, no teste de sensibilidade. O uso de corticóides deve ser evitado ao máximo, afim de não mascarar e avaliar o resultado da terapia antimicrobiana (PATEL; FORSYTHE, 2010).

Nos casos de piodermite superficial é indicado o tratamento por no mínimo 21 dias consecutivos de antibioticoterapia ou estender por 7 ou até 14 dias após a cura clínica. Quando se trata de piodermite profunda o tempo mínimo de antibioticoterapia recomendado é de 28 a 42 dias com a continuação do tratamento durante 14 dias após a cura clínica completa. É importante explicar ao proprietário desde o início do tratamento a importância das revisões para que as medidas de ajuste da terapia sejam tomadas com o passar do tempo. Todos os casos devem ser reavaliados pelo veterinário dentro de três semanas e, novamente, antes de

interrupção do antibiótico. Alguns antibióticos (penicilina, amoxicilina, estreptomicina e a ampicilina) são inadequados para o tratamento de piodermite porque eles não conseguem atingir as concentrações terapêuticas necessárias na pele (HORVATH, 2007).

As drogas normalmente utilizadas incluem agentes de espectro estreito (por exemplo, a clindamicina e lincomicina) e as de amplo espectro, como as cefalosporinas de primeira geração, (FRANK; KUNKLE, 1993) sulfonamidas potenciadas e amoxicilina com ácido clavulânico. O uso dos antimicrobianos da classe das fluorquinolonas deve ser reservado para os casos em que o teste de sensibilidade comprove que a bactéria é resistente aos outros fármacos (SILVA e HOLLENBACH, 2008). Nos casos em que houver resposta aos antibióticos, mas dentro de uma semana após o término do tratamento ocorrerem recidivas, deve-se considerar a prescrição por um período mais longo.

Em uma pesquisa feita por Hill et al. (2006), os antimicrobianos foram dispensados em 23 por cento dos 559 cães com diagnóstico de doença de pele. Além disso, o aparecimento de *Staphylococcus* multirresistentes tais como *S.pseudintermedius* metilina (SPRM) e *Staphylococcus aureus* metilina resistente (SAMR), que são frequentemente resistentes a todos os produtos bacterianos licenciadas para uso sistêmico em cães, destacou a necessidade de alternativas para a terapia antimicrobiana sistêmica (TOMLIN et al., 1999, LOEFFLER et al., 2007).

6.1.2 Propriedades dos principais antibióticos testados para bactérias gram positivas

O tratamento deve ser baseado na escolha uma droga segura, potente, com preço acessível ao proprietário e que combata o patógeno em questão. É recomendado realizar a cultura e antibiograma para embasar a escolha do fármaco. Não é incomum ocorrerem marcadas mudanças na composição do agente patogênico e padrões de resistência durante o tratamento com antibiótico (KLOSS, 1997).

6.1.2.1 Aminoglicosídeos

A maioria dos laboratórios de microbiologia utiliza o fármaco em seus testes de suscetibilidade, porém sua utilização em pequenos animais para piodermites é limitada devido a sua nefrotoxicidade e ototoxicidade à via de administração parenteral. O mecanismo

primário de resistência dos *Staphylococcus* é a inativação do fármaco através de enzimas bacterianas (GANIERE, 2005), as quais alteram o tamanho da porina, resultando na resistência bacteriana (BOOTHE, 2001).

Assim, embora os aminoglicosídeos sejam bactericidas no comportamento, eles são reservados para os casos de infecções com risco de vida com poucas opções de antibióticos.

6.1.2.2 Beta- lactâmicos

Devido à alta frequência com que o *S. aureus* e *S. intermedius* produzem a enzima beta - lactamase, as penicilinas não são uma escolha racional para o tratamento de piodermite. No entanto, a escolha empírica de antibióticos beta-lactamase estáveis, é muitas vezes apropriado para o tratamento de infecções cutâneas causadas por *Staphylococcus* (MAY, 2006).

Esta classe de drogas apresenta um amplo espectro de atividade com toxicidade baixa para o hospedeiro. Além disso, estas drogas são tipicamente administradas por via oral e permanecem acessíveis, melhorando a facilidade de administração. Eles são eficazes contra a maioria das espécies de *Staphylococcus* e o desenvolvimento de resistência é baixo. (MAY, 2006). Para prevenir a recorrência ou recidiva de uma infecção, o tratamento deve ser realizado por pelo menos 21 dias, prolongando o tratamento durante uma semana após remissão clínica. Vale ressaltar que embora os beta-lactâmicos permaneçam eficazes deve-se desencorajar a sua recomendação por breves períodos de tempo, pois isso levará a resistência, principalmente dos *Staphylococcus* coagulase-negativa, que tendem a ser resistentes a múltiplas drogas e também a meticilina. As drogas como cefalexina, cefadroxil, e amoxicilina com ácido clavulânico são escolhas excelentes no tratamento de infecções - pela primeira vez ou quando o paciente tiver sido previamente tratado - porque a resistência aos beta-lactamase estáveis ocorre com baixa frequência (PRESCOTT; HANNA; REID-SMITH *et al.*, 2002). Com a exposição repetida a doses subterapêuticas ou a pequenas durações de tratamento, a pressão aplicada ao antibiótico propicia a expressão do gene *mecA* para a resistência à meticilina.

Um estudo recente (KANIA, WILLIAMSON, FRANK *et al.*, 2004) demonstrou que cepas de *S. intermedius* e *S. schleiferi* sensíveis a meticilina possuem o gene *mecA*. Assim, as cepas sensíveis podem necessitar apenas de uma regulação positiva deste produto genético, por meio de exposição aos antibióticos para exibirem resistência à meticilina. Além disso, tem sido proposto que a distribuição generalizada da resistência a meticilina nos SCN pode ter começado com a transferência do gene *mecA* não só entre os SCN, mas com *S. aureus* (WU,

DE LENCASTRE, TOMAS 2001). As cepas que apresentam resistência à meticilina podem parecer suscetíveis aos beta-lactâmicos *in vitro*, mas são realmente resistentes a toda a classe de drogas *in vivo*. É importante estar atento a isso, porque grande parte dos laboratórios de microbiologia não alteraram o relatório alertando para esse fato. É fundamental usar o resultado susceptibilidade a oxacilina ou meticilina para orientar a interpretação dos resultados (MAY, 2006).

6.1.2.3 Fluorquinolonas

As fluoroquinolonas são comumente usadas como terapêutica inicial em casos de piodermite recorrente. Estes antibióticos, especialmente a enrofloxacin, são amplamente utilizados com base no seu amplo espectro de atividade, facilidade de administração e baixa toxicidade (WALKER, 2000). Eles também são distribuídos facilmente e penetram na maioria dos tecidos. Além disso, se concentram nos leucócitos, aumentando concentração no local no tecido alvo (BOOTHE, 2001; WALKER, 2000). Finalmente, devido à estendida meia-vida destas drogas e do efeito pós-antibiótico relatado, elas podem ser administradas uma vez por dia, o que facilita para o proprietário do animal e aumenta as chances de sucesso.

É crucial considerar seu mecanismo de ação e os mecanismos com que organismos rapidamente demonstram resistência a esta classe de drogas. Devido ao uso exacerbado de fluoroquinolonas na última década, a incidência de isolados resistentes aumentou. (PRESCOTT, 2002; IHRKE, 1999; GANIERE, 2001). Os mecanismos de resistência descritos para as fluoroquinolonas são mutações cromossomicamente mediadas (BOOTHE, 2001; WALKER, 2000), alvejando a DNA girase ou topoisomerase IV. Uma bomba de efluxo também tem sido descrita, o que pode conceder resistência a outros antimicrobianos, incluindo as cefalosporinas (WALKER, 2000). Esta bomba de efluxo pode ser pertinente no desenvolvimento da resistência a meticilina em cepas de *Staphylococcus*, porque os poucos isolados multirresistentes recuperados foram de cães recebendo muitos antibióticos anteriormente, incluindo as fluoroquinolonas.

O mecanismo de ação desta classe de drogas é considerado como sendo dependente da concentração plasmática da droga acima da concentração mínima inibitória (MIC) em vez de tempo acima da MIC. É extremamente importante selecionar um adequado pico de concentração plasmática da droga de 8 a 10 vezes a MIC para um organismo (WALKER, 2000) para evitar a resistência aos antibióticos. Clinicamente, a resistência foi observada (mais rapidamente) nos casos de subdose ou curtas durações de tratamento (GANIERE, 2001;

LLOYD, 1999). Por conseguinte, quando se utiliza fluoroquinolonas para infecções bacterianas da pele, é essencial utilizar dados de cultura e susceptibilidade.

6.1.2.4 Sulfonamidas potencializadas

As sulfonamidas potencializadas continuam a ser uma escolha capaz de resolver infecções bacterianas da pele em pequenos animais, causadas por espécies de *Staphylococcus*. Os SCN bem como as espécies de *Staphylococcus* meticilina resistentes, normalmente permanecem sensíveis a esta classe de antibióticos. É fundamental diferenciar entre sulfonamidas e sulfonamidas potencializadas, ou aqueles em combinação com trimetoprim ou ormetoprim, ao escolher um antibiótico desta classe de drogas, porque a resistência é frequente nas sulfonamidas não potencializadas. Apesar das sulfonamidas serem fármacos bacteriostáticos, as sulfonamidas potencializadas são bactericidas e preferidas quando se tratam de infecções causadas por microrganismos multirresistentes.

Os mecanismos exatos de resistência às sulfonamidas e sulfonamidas potencializadas desenvolvidos pelo *S. intermedius* não são conhecidos, no entanto, para *S. aureus*, eles são mediados por plasmídeo (KLOOS; ORBAN; WALKER, 1981).

6.1.2.5 Lincosamidas e macrolídeos

Estas classes de antibióticos partilham mecanismos de ação semelhantes e a sua utilização é excluída na maioria das vezes pela frequência do desenvolvimento de resistência. A lincomicina e clindamicina representam as lincosamidas mais eficazes contra isolados de *Staphylococcus*. A lincomicina é menos utilizada atualmente devido ao aumento da resistência, observada pela primeira vez no final de 1980. A clindamicina é bacteriostática em doses mais baixas, mas é considerada bactericida quando utilizada na dose indicada para osteomielite.

A resistência adquirida pode limitar a utilização bem sucedida desta classe de drogas, mas o benefício clínico obtido com o resultado do seu acúmulo no interior dos leucócitos bem como a distribuição nos tecidos fibróticos e em infecções profundas tornam-se excelentes escolhas quando baseadas na cultura e antibiograma. A eritromicina e azitromicina são os antibióticos macrolídeos utilizados com mais frequência. A sua utilização é novamente limitada pela sua natureza bacteriostática e pela frequência do desenvolvimento de resistência. A eritromicina, quando utilizada para infecções por *Staphylococcus*, é também conhecida por

induzir resistência para várias famílias de antibióticos, a saber, as lincosamidas. Sabe-se menos no que diz respeito à azitromicina e a sua utilização para doenças de pele bacterianas, porque é relativamente nova no mercado e existem poucos dados da sua utilização em dermatologia veterinária. É utilizada mais frequentemente para doenças do trato respiratório de seres humanos.

Em um estudo, observou-se que um curso de cinco dias de azitromicina foi tão eficaz como um curso de 10 dias de cefadroxil para a resolução de infecções da pele (JENNINGS; MCCARTY; SCHEFFLERNM *et al.*, 2003).

6.1.2.6 Tetraciclina

As cepas de *Staphylococcus* apresentam naturalmente uma resistência às tetraciclina. Apesar de ter diminuído o uso dessa classe de drogas em alguns países, o nível de resistência permaneceu perto de 50% em estudos recentes. Dois mecanismos de resistência são atualmente reconhecidos: uma bomba de efluxo dependente de energia e uma proteína de proteção ribossomal. Os genes que codificam para a bomba de efluxo são encontrados principalmente em DNA plasmídial, onde os genes que codificam para a proteína de proteção ribossomal estão tipicamente associados com o DNA cromossômico. Num estudo recente, 90% dos isolados de *S. intermedius* analisados eram resistentes à tetraciclina, com a maioria dos isolados que transportam genes cromossômicos para a proteína de proteção ribossomal (KIM, 2005). Estes mecanismos, em combinação com a natureza bacteriostática desta classe de drogas, não contribuem para a sua utilização em doenças bacterianas de pele atualmente.

Um estudo realizado caracterizou a susceptibilidade aos antimicrobianos de 221 amostras de *Staphylococcus aureus* isolados de várias espécies, e 60 amostras de *Staphylococcus pseudintermedius* isolados de cães desde o ano de 1986 até 2000. A resistência do *S. aureus* foi mais comum à penicilina (31%) e tetraciclina (14%). O *S.pseudintermedius* demonstrou resistência à penicilina (8%), a tetraciclina (34%). Resistência ao trimetoprim / sulfametoxazol só foi observado nas amostras de *S.pseudintermedius*, e não houve resistência à amoxicilina / ácido clavulânico, ampicilina / sulbactam, cefalotina, amicacina, gentamicina, enrofloxacina, cloranfenicol, rifampicina de nenhum isolado. A resistência a clindamicina induzível foi encontrada em ambos, destacando a necessidade de cuidadosa interpretação da cultura e os resultados dos testes de susceptibilidade. Houve diferenças significativas nas concentrações inibitórias mínimas da penicilina, ciprofloxacina, enrofloxacina, clindamicina, eritromicina, o cloranfenicol,

tetraciclina e entre os isolados de aves, bovinos, equinos e suínos (RUBIN, CHIRINO-TREJO, 2011).

Outro estudo feito por Ganiere (2005) analisou 50 isolados de *Staphylococcus intermedius* provenientes de cães com piodermite onde aproximadamente 26% demonstraram resistência às sulfonamidas, 46% de oxitetraciclina, 30% ao cloranfenicol, 28% à estreptomicina, canamicina, neomicina ou eritromicina, 22% a clindamicina, 6% para doxiciclina, 2% a gentamicina, enrofloxacin, cimiazol ou pradofloxacin. A resistência adquirida não foi observada para amoxicilina com clavulanato de potássio, oxacilina, cefalosporinas (cefalexina, ceftiofur e cefquinoma), sulfametoxazol com trimetoprim e florfenicol. O percentual de amostras que mostraram resistência simultânea a três ou mais classes de antimicrobianos foi cerca de 42%. Todos isolados com resistência adquirida à eritromicina foram também resistentes à estreptomicina e à neomicina / canamicina. Alguns isolados mostraram uma resistência cruzada, cerca de 20 %, entre eritromicina e clindamicina e todos os isolados resistentes também exibiram resistência à eritromicina. A resistência à penicilina, a oxitetraciclina e ao cloranfenicol foram associados positivamente com resistência à eritromicina estreptomicina (MAY, 2006).

6.1.3 Efeitos adversos

No estudo realizado por Bryan *et al.* (2011), a maioria dos efeitos adversos observados (71.8%) durante o tratamento sistêmico foi devido ao uso de cloranfenicol, usado nos casos de SPMR.

Os efeitos adversos mais frequentemente encontrados nesses casos foram os gastrointestinais incluindo vômito, diarreia, diminuição do apetite, perda de peso e anorexia. Na literatura o cloranfenicol tem sido associado não só com problemas gastrointestinais, mas também com a supressão da medula óssea e hepatotoxicidade (IHRKE, 2006). A neurite óptica e neuropatia periférica são descritas em humanos e em animais (RAMILO; KINANE, 1988). Devido ao aumento do uso de cloranfenicol em cães nos últimos anos, o uso de amicacina e a rifamicina tem aumentado, pois são alternativas de tratamento contra os *Staphylococcus* multirresistentes. Os efeitos adversos relatados da amicacina incluem nefrotoxicidade, ototoxicidade, reações hipersensibilidade, neuropatia periférica e sinais gastrointestinais (IHRKE, 2006). A utilização da rifamicina usada em humanos e animais pode causar uma coloração laranja dos fluidos corporais, hepatotoxicidade idiossincrática que pode resultar em morte, trombocitopenia, anemia hemolítica e efeitos adversos

gastrointestinais (IHRKE, 2006). Devido ao aumento da incidência de *Staphylococcus* multirresistentes o uso desses antibióticos potencialmente nocivos é susceptível de se tornar cada vez mais comum.

6.2 Tratamento tópico

O tratamento tópico antibacteriano é útil como monoterapia ou como adjuvante da terapia antibacteriana sistêmica. As formas farmacêuticas das medicações tópicas são xampu, gel, spray e creme, sendo os xampus os mais usados. Estes atuam removendo os detritos dos tecidos, os exsudados e reduzindo a população bacteriana sobre a pele. Devido a estas propriedades podem ser muito úteis na resolução de infecções bacterianas da pele e podem diminuir a frequência de recidivas em casos de piodermite recorrente (HORVATH, 2007).

Em casos agudos de piodermite superficial e profunda, os xampus podem desempenhar um papel de apoio para alcançar uma resolução mais rápida dos sinais clínicos em conjunto com a terapia sistêmica. A terapia com xampus tem um efeito purificador, hidratante da pele o que colabora com o bem estar do animal e deve ser escolhido para cada cão e cada caso clínico com base na condição da pelagem (PATEL, 2010).

Em casos graves podem ser necessários banhos diários ou em dias alternados até que a remissão do quadro seja atingida, após a melhora do animal os banhos podem ser semanais ou até quinzenais. É importante instruir o proprietário cuidadosamente sobre como banhar e o tempo que o xampu deve ficar em contato com a pele do cão para que haja sucesso no tratamento (IHRKE, 2006). Nas raças de pelo longo pode ser útil pedir para tosar o pelo para que o xampu entre em contato com a pele mais facilmente. Os principais componentes dos xampus usados no tratamento da piodermite contêm ingredientes como peróxido de benzoíla, clorexidina, lactato de etila, iodo-povidona, hexamidina e piroctona olamina. O peróxido de benzoíla, iodo-povidona, triclosan e clorexidina e são capazes de eliminar o *Staphylococcus intermedius* da pele (HORVATH, 2007).

6.2.1 Propriedades dos princípios ativos dos xampus

O peróxido de benzoíla é capaz de reduzir o pH da pele e romper as membranas celulares microbianas. (BURKHARTET et al., 2000). Além disso, realiza o *flushing* folicular, é queratolítico e fortemente desengordurante. É muito útil em piodermite profunda.

O peróxido de benzoíla é também usado em casos onde se deseja a “secagem” e branqueamento.

A clorexidina é menos irritante que o peróxido de benzoíla e é, portanto, preferível em cães com a pele sensível e seca. É eficaz contra muitas bactérias Gram positivas e Gram negativas com exceção de *Pseudomonas sp.* e *Serratia sp.*. A clorexidina também mostra um bom efeito antibiótico residual (HORVATH, 2007).

O lactato de etila é hidrolisado em etanol e ácido láctico, o que reduz o pH da pele. O seu mecanismo de ação é semelhante ao peróxido de benzoíla. (DE JAHAM, 2003).

A iodopovidona possui propriedade germicida e maior estabilidade térmica, com menor potencial de irritação e corrosão, ativo na presença de matéria orgânica. Possui menor eficácia frente ao *S. intermedius* quando comparado ao peróxido de benzoíla. (LARSSON, LARSSON JR., 2006)

Triclosan também é conhecido como irgasan, possui ação bacteriostática. É usado nas concentrações de 0,1- 2%. Na concentração de 0,5% demonstra menor eficácia contra o *S. intermedius* comparados a clorexidina e peróxido de benzoíla.

A utilização de vários cremes ou pomadas antibióticas é limitada a pequenas áreas infectadas. Em condições como intertrigo, acne canina, calo piodermite ou pododermatite e furunculose que pode ser muito útil. Para áreas maiores, cremes não são recomendados, pois a quantidade necessária é muito grande. Cremes e géis podem conter princípios ativos como a mupirocina, o ácido fusídico e a bacitracina, todos os quais têm um estreito espectro bacteriano. O antibiótico deve ser capaz de permear a pele superficial e não ser inativado por tecidos, fluidos ou proteínas. Clinicamente a frequência de resistência estafilocócica ao ácido fusídico e mupirocina é baixa. (HORVATH, 2007).

- Ácido fusídico (produzido por *Fusideum coccineum*) e mupirocina (produzida por *Pseudomonas fluorescens*) inibem a síntese de proteína.
- Mupirocina tem boa atividade contra cocos Gram-positivos, é bacteriostática, ao invés de bactericida e não é absorvida sistemicamente. A sua penetração é muito boa, mesmo em piodermite profundas e pode ser usado para abscessos interdigitais, piodermite na região mentoniana ou piodermite nos pontos de apoio.
- Bacitracina consiste de um ou mais polipeptídios antimicrobianos produzidos por algumas cepas de *Bacillus licheniformis*. É ativo contra bactérias Gram-positivas e alguns cocos gram-negativos. A resistência à bacitracina em estafilococos foi descritos e as bactérias gram-negativas são intrinsecamente resistentes devido à permeabilidade da sua barreira externa e a aquisição de resistência é rara (HORVATH, 2007).

Em um estudo realizado por Bryan et. al. (2012), a terapia antimicrobiana tópica como terapia única foi usada tanto inicialmente ou como alternativa após efeitos adversos e falhas do tratamento sistêmico, especialmente em casos de piодermite causada por SPMR. A terapia antimicrobiana tópica com xampu tem se mostrado muito eficaz e resolve aproximadamente 50% dos casos de piодermite superficial quando usado três vezes por semana. Como a maioria dos casos tratados com terapia antimicrobiana tópica, nesse estudo, eram casos de SPMR, esta maior velocidade de cura pode ser atribuída ao regime de tratamento mais agressivo utilizado. A terapia com clorexidina diária com xampu ou spray é uma excelente alternativa quando as opções de tratamento sistêmico não foram eficientes. Os agentes antimicrobianos tópicos comprovadamente eficazes em casos de piодermite são: clorexidina, peróxido de benzoíla, lactato de etila, a mupirocina, o ácido fusídico e a nisina (LOEFFLER; COBB; BOND, 2011; MURAYAMA *et al.*, 2010)

Um objetivo secundário do estudo foi identificar os fatores subjacentes que podem ser associados com o desenvolvimento de piодermite por SPMR. As doenças alérgicas têm sido associadas com maior colonização de *Staphylococcus* coagulase-positiva e no desenvolvimento de piодermite secundária, quando se avaliou se a doença alérgica foi associada com a susceptibilidade à metilina, houve uma associação significativa entre *Staphylococcus pseudintermedius* metilina sensível (SPMS) e doença alérgica (FAZAKERLEY *et al.*, 2010; FAZAKERLEY; NUTTALL, SALES, 2009)

6.3 Imunoterapia

O termo imunomodulação implica em regular, adaptar ou ajustar o sistema imune dentro de um estado da doença onde o sistema imune seja interpretado para ser suprimido. A imunomodulação em geral consiste em estimular o sistema imune ao longo de um caminho alternativo que seja benéfico para o paciente (FOSTER, 2004).

6.3.1 Imunoterapia inespecífica

Nos casos de piодermite causadas por microrganismos sensíveis se faz uso de terapias imunoestimulantes. A estimulação não é específica, pois todo o sistema imunológico costuma ser estimulado (GUAGUERE, BESIGNOR, 2005).

6.3.1.1 Cimetidina

Esse fármaco faz parte do grupo dos anti-histamínicos anti-H₂ e possui efeitos imunomoduladores, causando uma diminuição da atividade dos Linfócitos T supressores. A eficácia desse tratamento parece variável. Recomenda-se a posologia de 3 a 4 mg/Kg a cada 12 horas até 6 a 10 mg/kg a cada oito horas. Outros fármacos são anedoticamente propostos tais como: Levamisol, imunoregulina, interferon-alfa. Faltam estudos para atestar a sua eficácia. (GUAGUERE; BESIGNOR, 2005).

6.3.2 Imunoterapia específica

6.3.2.1 Pulsoterapia

Essa terapia baseia-se na utilização de antibióticos por períodos curto de tempo, regularmente, com o objetivo de diminuir a pressão bacteriana sobre a pele e assim diminuir a frequência de recidivas. Essa técnica permanece ainda muito empírica, mas seus relatos experimentais favorecem seu uso em certos casos (GUAGUERE, BESIGNOR, 2005).

A pulsoterapia é uma alternativa terapêutica para o controle da piodermite recidivante é um protocolo duradouro de antibioticoterapia, que pode ser em subdosagem ou em dosagem inteira, empregada de forma descontínua, caracterizando a chamada pulsoterapia. Esta alternativa deve ser empregada apenas em casos em que os tratamentos usuais e prévios não foram bem sucedidos e o paciente continuar apresentando recidivas. (LARSSON JR., 2008).

Algumas ponderações devem ser feitas com relação ao uso da pulsoterapia, tais como:

- Os efeitos adversos dos antibióticos empregados;
- A indução da resistência bacteriana;
- A disseminação de cepas resistentes no ambiente;
- Custo do tratamento;
- Longo acompanhamento do animal.

Os antibióticos mais indicados para este tratamento são: a cefalexina, a enrofloxacina, a marbofloxacina, a amoxicilina com clavulanato de potássio e a oxacilina. Antes de iniciar a pulsoterapia o animal tem que estar em tratamento, recebendo antibiótico por 21 dias seguidos e, a partir desse ponto, iniciar a pulsoterapia. Existem dois protocolos em pulsoterapia:

- Pulsoterapia antibiótica em “semanas alternadas” que consiste na administração do antibiótico por sete dias consecutivos, e fica na semana seguinte sem antibiótico, no período seguinte recebe mais sete dias de medicação, e fica sem medicação por 14 dias seguidos. Gradativamente ocorre um aumento do intervalo de dias em que o paciente não recebe antibiótico, com o objetivo de manter o paciente por uma semana sob terapia e interrupção desta por até 21 dias.
- Pulsoterapia antibiótica de “finais de semana”, neste protocolo o paciente recebe a medicação durante dois dias da semana, não havendo administração do antibiótico por cinco dias seguidos, de forma intercalada. Os proprietários optam pelos fins de semana para administração do antibiótico, por isso o nome do protocolo. No Brasil, como em outros países, têm se utilizado cada vez mais a pulsoterapia, como uma alternativa terapêutica em casos de piodermites recidivantes (LARSSON JR., 2008).

6.3.2.2 Vacinas

Os imunomoduladores utilizados são produzidos a partir de agentes bacterianos comumente causadores de piodermites caninas, como por exemplo, o Staphage Lysate® e o Estafilin®, sintetizados, respectivamente, a partir de cepas de *Staphylococcus aureus* conjuntamente com *Staphylococcus intermedius* (FOSTER, 2004). Antes de iniciar o uso do Staphage Lysate®, deve-se iniciar antibioticoterapia prévia e concomitante, por período mínimo de 21 dias, após a suspensão do antibiótico a aplicação do imunoterápico deve ser mantida. Protocolos estabelecidos pelo fabricante para uso do Staphage Lysate®:

1) Protocolo bi semanal:

Aplicação de 0,5ml por via subcutânea (SC), duas vezes por semana, durante 16 semanas.

(2) Protocolo Semanal:

Semana	Quantidade
1	0,2ml por via subcutânea
2	0,4ml por via subcutânea
3	0,6ml por via subcutânea
4	0,8ml por via subcutânea
5	1,0ml por via subcutânea

Depois de atingir 1,0 ml, continuar com injeções semanais de 1,0 ml por aproximadamente 10 a 12 semanas. Antes do uso do produto, o fabricante recomenda fazer o teste intradérmico com 0,05 a 0,1 ml do produto. Após o emprego de qualquer um dos protocolos, é frequentemente necessário administrar injeções mensais de reforço de 1,0 ml para prevenir a recorrência.

Para a realização da imunoterapia com o Estafilin®, o animal também deve receber tratamento com antimicrobianos previamente por cerca de 21 dias para depois iniciar o tratamento. O protocolo proposto pelo fabricante é o seguinte:

Dias de tratamento	Quantidade
1,2 e3	0,2 mililitros
5 a 19	0,2 mililitros
21, 25,29 e 33	0,4 mililitros

Finalizados os 33 dias iniciais do protocolo, recomenda-se manter as aplicações, porém em volume de 0,5 mililitros, a cada 10 dias.

A despeito do exato mecanismo de ação destes produtos ainda ser desconhecido, sua utilização vem, já há alguns anos, crescendo gradativamente de maneira diretamente proporcional ao número, evidenciado e cada vez maior, de casos de piodermite superficial crônica recidivante idiopática que são diagnosticados. Entretanto, nas escassas publicações existentes (DE BOER *et al.*, 1990; DE BOER; PUKAY, 1993; SCOTT; MILLER; GRIFFING, 2001), abordando esse tipo de terapêutica, inexistem dados consistentes de sua real eficácia, principalmente em comparação, com outras alternativas de terapia.

Existem relatos da utilização de bacterinas autógenas, sintetizadas a partir de cepas de *S. pseudintermedius* oriundas dos próprios cães, e que, segundo os autores, mostrou-se método alternativo, seguro e eficaz no manejo da enfermidade (CURTIS; LAMPORT; LLOYD, 2006).

7 IMPORTÂNCIA EM SAÚDE PÚBLICA

Patógenos oportunistas como os *Staphylococcus* cogulase – positiva (SCP) despertaram um especial interesse desde que foram publicados estudos evidenciando a transferência dessas bactérias entre humanos e cães. O número de casos vem aumentando a cada ano incluindo as espécies multirresistentes de *S. aureus* (SAMR) e *S. pseudintermedius* (SPMR). O *Staphylococcus aureus* multirresistente vem sendo considerado como um agente de uma zoonose reversa emergente - antropozoonose. Existem vários casos documentados de transmissão de SAMR, provavelmente a partir de seres humanos (TOMLIN *et al.*, 1999).

No entanto, uma vez que os animais de companhia, muitas vezes estão em contato estreito com os seus donos, o risco de transmissão de bactérias patogênicas entre animais e seres humanos (ou vice-versa) deve ser levado em consideração. Acredita-se que os animais de estimação tornam-se reservatórios de SAMR de humanos após a exposição a pessoas infectadas (STROMMINGER, 2006). Aparentemente, acredita-se que a colonização por SAMR em animais de estimação geralmente é uma ocorrência transitória (VITALE, 2009).

Os fatores que influenciam na transferência de patógenos multiresistentes entre cães e gatos ainda não foram bem esclarecidos, fato que facilitaria o controle apropriado dessas infecções nos consultórios veterinários e benefícios para saúde pública. No entanto, alguns fatores já conhecidos que podem ajudar no controle do desenvolvimento de cepas multirresistentes são:

- Evitar a terapia antimicrobiana empírica sem confirmação do diagnóstico por laboratório ou por outros métodos;
- O uso repetido de terapia antimicrobiana foi previamente identificado como um fator de risco para induzir pressões de seleção em favor de SAMR em humanos (GRAFFUNDER, 2002).

Os resultados sugerem que os cães e gatos com infecções por SAMR são mais propensos a ter recebido mais de três tratamentos antimicrobianos nos 6 meses anteriores ao isolamento de SAMR comparado ao grupo controle com *Staphylococcus aureus* sensíveis. Esta associação observada pode ser consequência de repetidas terapias empíricas e seleção em favor de cepas de SAMR. A utilização de certos tipos de antimicrobianos (ou seja, cefalosporinas e fluoroquinolonas) contribuiu para a seleção de cepas de SAMR em humanos (DANCER, 2008) e foi classificado como fator de risco para a infecção por MRSA em cães (FAIRES, 2010). Além disso, para a proteção da saúde humana, atividades conjuntas da Organização Mundial de Saúde Animal (OIE), Organização das Nações Unidas para

Agricultura e Alimentação (FAO) e Organização Mundial da Saúde (OMS), levaram à elaboração de inúmeras diretrizes internacionais sobre o uso responsável e prudente de agentes antimicrobianos em animais (DEHAUMONT, OIE, 2004)

Os esforços de redução da infecção por MRSA em cães e gatos devem ser destinados a reduzir a transmissão do SAMR para veterinários e proprietários através de medidas de higiene e de educação do cliente e do veterinário. Portanto, o uso responsável e criterioso de antimicrobianos no nível de prática veterinária deve ser urgentemente defendido reduzir significativamente o risco de desenvolvimento de infecção por MRSA em cães e gatos (LOEFFLER, 2010).

Segundo Baptiste (2005) os cães podem atuar como reservatórios de MRSA, o que pode representar um risco de saúde pública para os proprietários e funcionários de hospitais e clínicas veterinárias, bem como limitar as opções para o tratamento antimicrobiano de infecções por MRSA. Funcionários de hospitais veterinários podem ter um risco maior de transportar esse microrganismo resistente devido ao contato com animais infectados e com antimicrobianos em seu ambiente de trabalho.

Um estudo realizado por Paul *et al.* (2010) verificou que a taxa de transporte de *S. pseudintermedius* resistente a metilina por dermatologistas de pequenos animais, na Itália, foi de 3,9%. Esse resultado foi surpreendente, pois se levarmos em consideração a ocorrência rara de *S. pseudintermedius* nos seres humanos, os resultados indicam que este grupo específico de trabalho, poderá estar em maior risco para o transporte SPRM. Este patógeno deve ser considerado como um emergente agente zoonótico e medidas de controle de infecção são necessárias para minimizar o alastramento desses patógeno resistente aos animais saudáveis e para médicos veterinários ou proprietários.

O pesquisador Wan (2011) realizou um estudo onde observou a presença de um *S. aureus* resistente portador do gene para a produção de enterotoxinas, através da realização de um swabe nasal em cães saudáveis e em seus proprietários. Esse achado alerta para o papel significativo em intoxicação alimentar estafilocócica em ambientes comunitários.

8 CONCLUSÃO

Os médicos veterinários devem ficar atentos aos quadros de piodermite recidivante que se estendem por vários meses, ou até anos, recebendo antibióticos, pois a taxa de incidência de piodermite recorrentes causadas por microrganismos multiresistentes nessas situações é alta. Os testes de identificação e susceptibilidade antimicrobiana devem ser sempre realizados nesses casos antes de instituir a terapia sistêmica para que o tratamento seja eficaz e para diminuir o seu potencial de transmissão. Estudos com o propósito de elucidar o modo de transmissão dessas bactérias multiresistentes tanto do homem para o cão, quanto do cão para o homem, devem ser melhor investigadas para que assim estratégias eficazes de controle possam ser realizadas.

REFERÊNCIAS

- AARESTRUP, F.M. Comparative ribotyping of *Staphylococcus intermedius* isolated from members of the Canioidea gives possible evidence for host-specificity and co-evolution of bacteria and hosts. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, 2001; v. 51. p. 1343–7
- ABRAHAM, J. L.; MORRIS, D. O.; GRIFFETH, G. C.; SHOFER, F. S.; RANKIN, S. C. Surveillance of healthy cats and cats with inflammatory skin disease for colonization of the skin by methicillin-resistant coagulase-positive staphylococci and *Staphylococcus schleiferi* ssp. *schleiferi*. **Veterinary dermatology**, 2007. v. 18, n. 4, p. 252-9.
- ALLAKER, R.P; JENSEN, L.; LLOYD, D.H. *et al.* Colonization of neonatal puppies by staphylococci. **British Veterinary Journal**, 1992; v.148. p. 523–528.
- BANNOEHR, J.; BEN ZAKOUR, N.L.; WALLER, A.S. *et al.* Population genetic structure of the *Staphylococcus intermedius* group: insights into *agr* diversification and the emergence of methicillin-resistant strains. **Journal of Bacteriology**, 2007. v. 189. p. 8685–92.
- BAPTISTE, K. E.; WILLIAMS, K.; WILLIAMS, N. J.; WATTRET, A.; CLEGG, P. D.; DAWSON, S.; CORKILL, J. E. *et al.* Resistant Staphylococci in Animals. **Emerging Infectious Diseases**, 2006. v. 11.
- BEMIS, D.A.; JONES, R.D.; FRANK, L.A. *et al.* Evaluation of susceptibility test breakpoints used to predict *mecA*-mediated resistance in *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from dogs. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, 2009.
- BEN ZAKOUR, N. L.; BANNOEHR, J. VAN DEN BROEK.; A. H. M.; THODAY, K. L.; FITZGERALD, J. R.R. Complete genome sequence of the canine pathogen *Staphylococcus pseudintermedius*. **Journal of bacteriology**, 2011.v. 193, n. 9, p. 2363-4.
- BES, M.; SAIDI SLIM, L; BECHARNIA, F. *et al.* Population diversity of *Staphylococcus intermedius* isolates from various host species: typing by 16S-23S intergenic ribosomal DNA spacer polymorphism analysis. **Journal of Clinical Microbiology** 2002; 40: 2275–7.
- BIBERSTEIN, E.L.; JANG, S.S.; HIRSH, D.C. Species distribution of coagulase-positive staphylococci in animals. **Journal of Clinical Microbiology**, 1984. v. 19. p.610–615.
- BOOTHE, D.M. Antimicrobial drugs. In: **Small animal clinical pharmacology and therapeutics**. Philadelphia:WB Saunders; 2001. p. 150–73.
- BRYAN, J.; FRANK, L. A; ROHRBACH, B. W. *et al.* Treatment outcome of dogs with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus pseudintermedius* pyoderma. **Veterinary dermatology**, p. 1-9, 24 fev 2012.
- LARSSON, C. P.; LARSSON JÚNIOR, E. C. E. Estudo comparativo da eficácia da imunoterapia com bacterina e de dois esquemas de pulsoterapia antibiótica no manejo de piodermite superficiais idiopáticas recidivantes caninas Dissertação apresentada ao programa de Pós- Gr. 2008.
- CHAMBERS, H.F.; DELEO, F.R. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. **Microbiology** 2009; 7: 629–641.

CODNER, E. C.; RHODES, K. H. Pioderma In :**Consulta veterinária em 5 minutos** . - Espécies canina e felina.. TILLEY,L.P.; SMITH, F.W.K.JR . Manole. 3.ed.São Paulo.

CONCEIÇÃO, L. G.; FABRIS, V. E. Piodermite Canina: etiopatogênese, diagnóstico e terapia antimicrobiana sistêmica. Uma breve revisão. **Revista Cães e Gatos**, nº86, ano 14, Nov/Dez, 2000.

COX, H.U. Staphylococcal infections. In: Greene CE, ed. **Infectious Diseases of the Dog and Cat**, 3rd edition. St Louis, MO: Saunders Elsevier, 2006: 316–320.

DANCER, S. J. The effect of antibiotics on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 61, n. 2, p. 246-53, fev 2008.

DEBOER, D. Canine Staphylococcal Pyoderma. **Veterinary Dermatology**, p. 6-8, 2003.

DEHAUMONT, P. OIE International Standards on Antimicrobial Resistance. **Journal of veterinary medicine. B, Infectious diseases and veterinary public health**, 2004. v. 51, n. 8-9, p. 411-4..

DEVRIESE, L.A.; VANCANNEYT, M.; BAELE, M. et al. *Staphylococcus pseudintermedius* sp. a coagulase-positive species from animals **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology** ,2005; v.55. p. 1569–1573.

DEVRIESE, L.A.; DE PELSMAECKER, K. The anal region as a main carrier site of *Staphylococcus intermedius* and *Streptococcus canis* in dogs. **Veterinary Record** ,1987. v.121. p. 302–3

DUIJKEREN, E. VAN; CATRY, B.; GREKO, C. *et al.* Review on methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, 2011. v. 66, n. 12, p. 2705-14.

ENGEMANN, J. J.; CARMELI, Y.; COSGROVE, S. E. *et al.* Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, 2003. v. 36, n. 5, p. 592-8.

FAIRES, M. C.; TRAVERSE, M.; TATER, K. C.; PEARL, D. L.; WEESE, J. S. -Susceptible *Staphylococcus aureus* Infections in Dogs. **Emerging Infectious Diseases**, 2010. v. 16, n. 1, p. 69-75..

FAZAKERLEY, J.; NUTTALL, T.; SALES, D. *et al.* Staphylococcal colonization of mucosal and lesional skin sites in atopic and healthy dogs. **Veterinary dermatology**, 2009. v. 20, n. 3, p. 179-84.

FAZAKERLEY, J.; WILLIAMS, N.; CARTER, S.; MCEWAN, N.; NUTTALL, T. Heterogeneity of *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from atopic and healthy dogs. **Veterinary dermatology**, v. 21, n. 6, p. 578-85, dez 2010.

FITZGERALD, J. R. The *Staphylococcus intermedius* group of bacterial pathogens: species re-classification, pathogenesis and the emergence of methicillin resistance. **Veterinary dermatology**, 2010. v. 20, n. 5-6, p. 490-5.

FOSTER, A. BSAVA manual of small animal dermatology. **Recherche**, 2003.

FOSTER, A. P. Immunomodulation and immunodeficiency. **Veterinary Dermatology**, 2004, v.15. p.115–126.

FRANK, L. A.; KUNKLE, G. A. Comparison of the efficacy of cefadroxil and generic and proprietary cephalexin in the treatment of pyoderma in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 1993.

FRANK LA, KANIA SA, HNILICA KA, et al. Isolation of *Staphylococcus schleiferi* from dogs with pyoderma. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 2003. v. 222. p. 451–4.

FUTAGAWA-SAITO, K.; SUGIYAMA, T. Prevalence and characterization of leukotoxin-producing *Staphylococcus intermedius* in isolates from dogs and pigeons. **Journal of clinical microbiology**, 2004. v. 42, n. 11, p. 5324-5326.

GANIERE, J. P.; MEDAILLE, C.; LIMET, A; RUVOEN, N.; ANDRÉ-FONTAINE, G. Antimicrobial activity of enrofloxacin against *Staphylococcus intermedius* strains isolated from canine pyodermas. **Veterinary dermatology**, 2001. v. 12, n. 3, p. 171-5.

GANIERE, J.-P.; MEDAILLE, C.; MANGION, C. Antimicrobial drug susceptibility of *Staphylococcus intermedius* clinical isolates from canine pyoderma. **Journal of veterinary medicine. B, Infectious diseases and veterinary public health**, 2005. v. 52, n. 1, p. 25-31.

GRAFFUNDER, E. M. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 2002. v. 49, n. 6, p. 999-1005.

GROSS, T.L.; IHRKE, P.J.; WALDER, E.J. et al. **Skin Diseases of the Dog and the Cat**. Ames, IA: Blackwell Science, 2005, pp. 406–10.

GUAGUÈRE, E.; BENSIGNOR, E. **Terapêutica Dermatológica do Cão**. São Paulo: Roca, 2005. p.188-203.

GUARDABASSI, L.; SCHWARZ, S.; LLOYD, D.H. Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy** 2004; 54: 321–32

HAJEK V. *Staphylococcus intermedius*, a new species isolated from animals. **International Journal of Systematic Bacteriology** 1976; 26: 401–8.

HALIWELL, R. E. W.; GORMAN, N. T. **Veterinary clinical immunology**. Philadelphia: Saunders Company, 1989.

HANSELMAN BA.; KRUTH, S.A.; ROUSSEAU, J. et al. Coagulase positive staphylococcal colonization of humans and their household pets. **Canadian Veterinary Journal**, 2009. v. 50. p. 954–958.

HARGIS, A. M. Sistema tegumentar. In: CARLTON, W.W.; McGAVIN, M.D. Patologia veterinária especial de Thomson. Porto Alegre: **Artemed**, cap. 11, p. 486-540, 1998.

HARVEY, R.G.; LLOYD, D.H. The distribution of *Staphylococcus intermedius* and coagulase-negative staphylococci on the hair, skin surface, within the hair follicles and on the mucous membranes of dogs. **Veterinary dermatology** 1994. v. 5. p.75–81.

HESSELBARTH, J.; SCHWARZ, S. Comparative ribotyping of *Staphylococcus intermedius* from dogs, pigeons, horses and mink. **Veterinary Microbiology** 1995. v.45. p. 11–7.

HILL, P. B.; LO, A.; EDEN, C. A.; HUNTLEY, S.; MOREY, V.; RAMSEY, S.; RICHARDSON, C.; SMITH, D. J. & OTHERS. Survey of the prevalence, diagnosis and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice. **Veterinary Record**, 2006. v.158. p.533-539.

HORVATH, C. Management of canine pyoderma. **Companion Animal**, v. 12, n. 1, p. 1-7, 2007

HUERTA, B.; MALDONADO, A.; GINEL, P.; TARRADAS, C. Risk factors associated with the antimicrobial resistance of staphylococci in canine pyoderma. **Veterinary Microbiology**, 2011. v. 150. p. 302-308.

IGIMI, S.; TAKAHASHI, E.; MITSUOKA, A. N. D. T. *Staphylococcus schleiferi* subsp. *coagulans* subsp. nov. isolated from the External Auditory Meatus of Dogs with External Ear Otitis. **International journal of systematic and evolutionary microbiology**, 1990. p. 409-411.

IHRKE, P.J.; PAPICH, M.G.; DEMANUELLE, T.C.. The use of fluoroquinolones in veterinary dermatology. **Veterinary Dermatology**, 1999;10:193–204.

IHRKE, P. J. Integumentary Infections. In: GREENE, C. E. (Ed.). **Infectious Diseases of the Dog and Cat**. 3. ed. [S.l: s.n.], 2006. p. 807-823.

JENNINGS, M.B.; MCCARTY, J.M.; SCHEFFLERN, M. *et al.* Comparison of azithromycin and cefadroxil for the treatment of uncomplicated skin and skin structure infections. **Cutis**, 2003;72:240–4.

KANIA, S.A.; WILLIAMSON, N.L.; FRANK, L.A. *et al.* Methicillin resistance of staphylococci isolated from the skin of dogs with pyoderma. **American Journal of Veterinary Research**, 2004. v.65. p.1265–8.

KIM, T. J.; NA, Y. R.; LEE, J. I. Investigations into the basis of chloramphenicol and tetracycline resistance in *Staphylococcus intermedius* isolates from cases of pyoderma in dogs. **Infectious diseases and veterinary public health**, 2005. v. 52, n. 3, p. 119-24.

KLOOS, W.E.; ORBAN, B.S.; WALKER, D.D. Plasmid composition of *Staphylococcus* species. **Canadian Journal of Microbiology**, 1981. v.27. p.271–8.

KLOOS, W.E. Taxonomy and systematics of staphylococci indigenous to humans. In: CROSSLEY, K.B, ARCHER, G. **The staphylococci in human disease**. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1997. p. 113–37.

LARSSON JR., C. E. Estudo comparativo da eficácia da imunoterapia com bacterina e de dois esquemas de pulsoterapia antibiótica no manejo das piodermes superficiais idiopáticas recidivantes caninas.

LARSSON, C. E; LARSSON JÚNIOR, C. E. Farmacologia dermatológica. SPINOSA, H, S; GÓRNIAC, S.L; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 701-728.

LAUTZ, S.; KANBAR, T.; ALBER, J. *et al.* Dissemination of the gene encoding exfoliative toxin of *Staphylococcus intermedius* among strains isolated from dogs during routine microbiological diagnostics. **Journal of veterinary medicine. B, Infectious diseases and veterinary public health**, 2006. v. 53, n. 9, p. 434-8.

LILENBAUM, W.; VERAS, M.; BLUM, E.; SOUZA, G.N. (2000). Antimicrobial susceptibility of staphylococci isolated from otitis externa in dogs. **Letters in Applied Microbiology**, 2000. .v. 31. p.42-45.

LLOYD, D. H.; LAMPORT, A. I.; NOBLE, W. C.; SUSAN, A. Short communication Fluoroquinolone resistance in *Staphylococcus intermedius*. **Veterinary Dermatology**, 1999. v. 4, p. 249-251.

LOEFFLER, A. L.; INDSAY, J. L.; ICH, M. R.; OBERTS, L. R.; MITH, H. S.; LOYD, D. H. L.; & FEIFFER, D. U. P. (2010). Original article Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in dogs and cats: a case-control study. **Veterinary Research**, 2007. .

LOEFFLER, A.; LINEK, M.; MOODLEY, A.; GUARDABASSI, L.; SUNG, J. M.; WINKLER, M.; WEISS, R. & LLOYD, D. H. First report of multiresistant, mecA-positive *Staphylococcus intermedius* in Europe: 12 cases from a veterinary dermatology referral clinic in Germany. **Veterinary Dermatology**, 2007. v. 18. p. 412-421

LOEFFLER, A; COBB, M. A; BOND, R. Comparison of a chlorhexidine and a benzoyl peroxide shampoo as sole treatment in canine superficial pyoderma. **The Veterinary record**, 2011. v. 169, n. 10, p. 249.

LUCAS, R. Semiologia da Pele. In: FEITOSA, F. L. F. (Ed.). **Semiologia Veterinária: A arte do diagnóstico**. São Paulo: ROCA, 2008. .

MASON IS, KIETZMANN M. Cephalosporins—pharmacological basis of clinical use in veterinary dermatology. **Veterinary Dermatology**, 1999. v.10. p.187–92.

MAY, E.R.; HNILICA, K.A.; FRANK, L.A.; JONES, R.D.; BERNIS, D.A. (2005). Isolation of *Staphylococcus schleiferi* from healthy dogs and dogs with otitis, pyoderma, or both. **Journal of the American Veterinary Medical Association** , 2005. v. 227. p. 928–931.

MURAYAMA, N.; NAGATA, M.; TERADA, Y.; SHIBATA, S.; FUKATA, T. Efficacy of a surgical scrub including 2% chlorhexidine acetate for canine superficial pyoderma. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 6, p. 586-592, 2010.

NUTTALL, T. Malassezia Dermatitis. In: **BSAVA Manual of Small Animal Dermatology**. 2ª Edição, BSAVA. p. 175-180

NUTTALL, T.; WILLIAMS, N.; SAUNDERS, R. et al. Meticillin-resistant staphylococci in companion animals. **European Journal of Companion Animal Practice**, 2008. v. 18. p. 280–286.

PATEL, A.; FORSYTHE, P. **Dermatologia em pequenos animais**. [S.l.]: SAUNDERS ELSEVIER, 2010. p. 333.

PAUL, N. C.; MOODLEY, A; GHIBAUDO, G.; GUARDABASSI, L. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in small animal veterinarians: indirect evidence of zoonotic transmission. **Zoonoses and public health**, v. 58, n. 8, p. 533-9, dez 2011.

PERRETEEN, V.; KADLEC, K.; SCHWARZ, S. et al. Clonal spread of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Europe and North America: an international multicentre study. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 2010. v. 65. p. 1145–1154.

- PINCHBECK, L.R.; COLE, L.K.; HILLIER, A. et al. Genotypic relatedness of staphylococcal strains isolated from pustules and carriage sites in dogs with superficial bacterial folliculitis. **American Journal of Veterinary Research**, 2006. v. 67. p. 1337–46.
- POTTUMARTHY, S.; SCHAPIRO, J.M.; PRENTICE, J.L. et al. Clinical isolates of *Staphylococcus intermedius* masquerading as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Journal of Clinical Microbiology**, 2004. v. 42. p. 5881–4.
- PRESCOTT, J. F.; HANNA, W. J. B.; REID-SMITH, R.; DROST, K. Antimicrobial drug use and resistance in dogs. **The Canadian veterinary journal. La revue vétérinaire canadienne**, 2002. v. 43, n. 2, p. 107-16.
- RAMILO O, KINANE BT, M. G. Chloramphenicol neurotoxicity.. **Pediatric Infectious Disease Journal**, 1988. v. 28, p. 11-17.
- ROSSER JR, E. J. Pústulas e Pápulas. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária doenças do cão e do gato**. 5 ed. Cap 12, Rio de Janeiro: Guanabara, 2004. p. 44-48.
- RUBIN, J. E.; CHIRINO-TREJO, M. Antimicrobial susceptibility of canine and human *Staphylococcus aureus* collected in Saskatoon, Canada. **Zoonoses and public health**, v. 58, n. 7, p. 454-62, nov 2011.
- RUSCHER C, LÜBKE-BECKER A, SEMMLER T et al. Widespread rapid emergence of a distinct methicillin- and multidrug-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) genetic lineage in Europe. **Veterinary Microbiology**, 2010. v. 144. p. 340–346.
- RUSCHER, C.; LÜBKE-BECKER, A.; WLEKLINSKI, C.-G. *et al.* Prevalence of Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from clinical samples of companion animals and equidae. **Veterinary microbiology**, 2009. v. 136, n. 1-2, p. 197-201.
- SAIJONMAA-KOULUMIES, L.E.; LLOYD, D.H. Carriage of bacteria antagonistic towards *Staphylococcus intermedius* on canine skin and mucosal surfaces. **Veterinary Dermatology**, 1995. v. 6. p. 187–194.
- SAIJONMAA-KOULUMIES, L.E.; LLOYD, D.H. Colonization of neonatal puppies by *Staphylococcus intermedius*. **Veterinary Dermatology**, 2002. v. 13. p. 123–130.
- SASAKI, T.; KIKUCHI, K.; TANAKA, Y. *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in a veterinary teaching hospital. **Journal of clinical microbiology**, v. 45, n. 4, p. 1118-25.
- SCOTT DW, MILLER WH, GRIFfIN CE. Bacterial skin diseases. In: **Muller and Kirk's Small Animal Dermatology**. 6th edition. Philadelphia, PA:WB Saunders Co., 2001: 277–279.
- SILVA, J. M. B.; HOLLENBACH, C. B. DE Fluoroquinolonas x resistência bacteriana na medicina veterinária. p. 363-369, 2008.
- STROMMENGER, B.; KEHRENBERG, C.; KETTLITZ, C. *et al.* Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from pet animals and their relationship to human isolates. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 2005. p. 461-465.
- TERAUCHI, R. Isolation of exfoliative toxin from *Staphylococcus intermedius* and its local toxicity in dogs. **Veterinary Microbiology**, v. 94, n. 1, p. 19-29, 24 jun 2003.

TOMLIN, J.; PEAD, M.; LLOYD, D. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in 11 dogs. **Veterinary**, 1999.

VANDENESCH F, LEBEAU C, BES M, et al. Clotting activity in *Staphylococcus schleiferi* subspecies from human patients. *J Clin Microbiol* 1994;32:388–92

VITALE, C. Methicillin-Resistant Canine Pyoderma. In: BONAGURA, J. D.; TWEDT, D. C. (Eds.). **Kirk's current veterinary therapy XIV**. 14. ed. [S.l.]: Saunders Elsevier, 2009. p. 449-450.

WALKER, R.D. Fluoroquinolones. In: Prescott JF, Baggot JD, Walker RD, editors. Antimicrobial therapy in veterinary medicine. Ames (IA): **Iowa State University Press**; 2000.p. 315–38

WEESE, J. S.; DUIJKEREN, E. VAN. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary medicine. **Veterinary microbiology**, v. 140, n. 3-4, p. 418-29, 27 jan 2010.

WOOLLEY, K. L.; KELLY, R. F.; FAZAKERLEY, J. *et al.* Reduced in vitro adherence of *Staphylococcus* species to feline corneocytes compared to canine and human corneocytes. **Veterinary dermatology**, 2008. v. 19, n. 1, p. 1-6.

WU, S. W. E. I. Recruitment of the *mecA* Gene Homologue of *Staphylococcus sciuri* into a Resistance Determinant and Expression of the Resistant Phenotype in *Staphylococcus aureus*. **Society**, v. 183, n. 8, p. 2417-2424, 2001.

YAMASHITA K.; SHIMIZU, A.; KAWANO, J. et al. Isolation and characterization of staphylococci from external auditory meatus of dogs with and without otitis externa with special reference to *Staphylococcus schleiferi* subsp. *coagulans* isolates. **Journal of Veterinary Medical Science**, 2005. v. 67. p. 263–268.