

MARIANA ALVES DE FIGUEIREDO

**Piodermites em cães: uma revisão**

São Paulo

2020

MARIANA ALVES DE FIGUEIREDO

**Piodermite em cães: uma revisão**

Trabalho de Conclusão do Programa de Residência em Clínicas Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais - área Clínica Médica, do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

**Orientadora:**

Profa. Dra. Silvia Regina Ricci Lucas

São Paulo

2020

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente à Deus, por me dar força, saúde e perseverança para concluir este programa de Residência.

Agradeço à minha mãe Nádia por me ensinar desde criança que a educação é o melhor caminho e que o trabalho nos faz crescer também como pessoa. Além disso, por ter me incentivado a vir para São Paulo e a não desistir, por todas as vezes em que pensei em parar. Agradeço ao meu pai Luciano (*in memoriam*) que apesar de não estar presente fisicamente e não ter me visto formar na graduação e na Residência, sei que está olhando por mim muito orgulhoso.

Agradeço à minha irmã Luciana pela amizade, carinho, companhia, e que mesmo afastada durante esses dois anos, permaneceu cuidando de mim como uma boa irmã mais velha. Obrigada também por sempre me proteger, me incentivar e se preocupar com meu bem estar.

Agradeço à todos os meus tios, tias, primos e primas que também de longe torceram por mim e acreditaram em mim, sei que estão muito orgulhosos de me ver crescendo profissionalmente.

Agradeço aos meus amigos da escola, principalmente Flávia Villela, Julia Helena, Thais Ribeiro e Ronan Leal pela amizade de longa data, por não deixar a distância interferir ou apagar tudo que passamos. Obrigada pelo apoio emocional, pela amizade e pelo amor.

Agradeço aos meus amigos da graduação, principalmente minhas meninas Bruna Emely, Juliana Brito, Lis Autran e Loara Helena que formam o melhor grupo de mulheres íntegras, inteligentes, determinadas, bem sucedidas e maravilhosas que eu tenho orgulho de fazer parte.

À minha psicóloga que me manteve forte para aguentar a saudade da família e amigos, me fez acreditar no meu potencial, me fez entender que não existe perfeição e que eu posso ser uma veterinária de sucesso.

Aos meus amigos da Residência, minha turma: Ana Paula Este, Anoã Vanelli, Bruna Stafoche, Camila Candelo, Fábia Nicolini, Luiz Augusto, Nicole Gomes, Patrícia Schneider, Pietro Giacri, Priscila Kiyuna e Tauany Costa. Já conversamos sobre o quanto fomos sortudos de nos encontrar e formar essa turma super alto astral. Além disso, sabemos que podemos contar uns com os outros, que nos momentos de dúvidas, angústias e apertos estaremos sempre presentes, mas também nos

momentos de diversão, nos churrascos, pizzadas e barzinhos, vocês foram meu refúgio nesses dois anos. Sei que a rotina com certeza ficou muito mais leve por causa de vocês. Enfim, fico muito feliz de termos conseguido finalizar essa etapa importantíssima para nossa carreira e não tenho dúvidas de que serão no mínimo profissionais excepcionais. Meus agradecimentos e admiração por cada um de vocês.

Aos meus Residentes nível 2, Ariel Felix, Bruna Mutt, Caroline Bezerra, Daniele Felisbino, Fabiana Gonçalves, Isabella Fabris, Karina D'Angelo, Letícia Martins, Manoela Penteado, Nathalia Elias, Priscilla Farias, Tadeu de Azevedo, Talita Barreto, Tatiane Rosa, Vivian Monteiro e Yumi Hirai; e os de nível 3: Guilherme Brito e Maurício Piovesan, muito obrigada pela paciência, compreensão, tempo disponibilizado para me ajudar durante todo o primeiro ano de Residência. Vocês foram essenciais para meu aprendizado, e alguns de vocês foram além, fornecendo apoio e amizade nos momentos mais difíceis. Tenho certeza de que estão exercendo a profissão no maior nível de qualidade USP.

Aos meus amigos estagiários que cruzaram meu caminho nestes últimos anos: Daniela Casanova, Isabella Siciliano e Leonardo Costa; vocês foram uma surpresa mais do que maravilhosa em meio ao caos, me fizeram lembrar de que a vida é pra ser divertida e que eu não estou sozinha nessa aventura.

Agradeço aos médicos veterinários contratados do HOVET-USP de todos os serviços. Cada um de vocês foi essencial para um pedacinho do complexo todo de que é ser uma Médica Veterinária generalista. Cada um com sua particularidade, mas todos com paciência, dedicação e uma bagagem teórico-prática gigante para nos oferecer. Tenho muito orgulho de ter vocês como parte da minha formação.

Aos professores da USP vinculados ao HOVET, tivemos pouco contato mas fico imensamente feliz de ter a oportunidade de ter acesso a uma pequena parte do que vocês poderiam me ensinar, os admiro muito. Um agradecimento especial à minha orientadora Profa. Dra. Silvia Ricci que aceitou me guiar nessa fase final para confeccionar um trabalho de qualidade, sempre esteve disponível e solícita para todas as minhas questões. Te admiro muito e tenho orgulho de ter sido sua orientada.

Agradeço à Médica Veterinária Márcia Sonoda que me acolheu no mês de estágio para acompanhar sua rotina, me mostrando que uma boa dermatóloga primeiramente é uma boa clínica geral. Além disso, se mostrou uma pessoa maravilhosa, atenciosa, amiga e solícita. Fiquei muito feliz de ter a oportunidade de aprender com sua experiência.

## RESUMO

FIGUEIREDO, M. A. **Piodermite em cães:** uma revisão. 2020. 82 p. Trabalho de Conclusão do Programa de Residência em Clínicas Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

Piodermite é definida como infecção bacteriana do tecido cutâneo, causada por uma variedade de espécies de bactérias, sendo o gênero *Staphylococcus* spp. o mais comumente envolvido em sua etiologia. Pode ser classificada, de acordo com a profundidade das lesões, como piodermite de superfície, piodermite superficial ou piodermite profunda. Geralmente são infecções secundárias à alguma doença preexistente como alergopatias cutâneas, endocrinopatias, ectoparasitoses, distúrbios de queratinização, entre outros. As manifestações clínico-dermatológicas são pápulas, pústulas, crostas, colarinhos epidérmicos em piodermites superficiais e de superfície e fistulas, nódulos, formações vesicobolhosas ou císticas, exsudatos, edema e até sinais sistêmicos são característicos de piodermites profundas. O diagnóstico das piodermites é essencialmente clínico, porém alguns exames complementares muitas vezes são necessários para auxiliar no diagnóstico diferencial e definitivo, a exemplo da citologia, histopatologia, cultura e antibiograma. Nas últimas duas décadas, o surgimento de cepas de bactérias resistentes à meticilina tem sido um fator preocupante para toda a comunidade médica veterinária e humana, pelo caráter zoonótico das infecções. Por isso, a terapia tópica vem sendo priorizada para evitar e reduzir a indução de cepas multirresistentes, colonização de humanos e contaminação ambiental. Sendo assim, a importância em saúde pública não deve ser negligenciada pois as medicinas veterinária e humana compartilham o uso de uma variedade de ativos antimicrobianos. A terapia sistêmica é recomendada em casos específicos, com lesões generalizadas e os principais ativos usados são amoxicilina potencializada com clavulanato de potássio, cefalexina, cefovecina e quinolonas. Além disso, estudos recentes utilizando algumas terapias alternativas como óleos essenciais, bacterinas, mel medicinal e fototerapia podem ser alternativas em um futuro próximo. O prognóstico das piodermites é bom apesar de comprometerem a qualidade de vida do animal quando recorrentes.

Palavras-chave: Piodermite canina. MRSP. Terapia tópica.

## ABSTRACT

FIGUEIREDO, M. A. **Pyoderma in dogs:** a review. 2020. 82 p. Final examination of Small Animal Internal Medicine and Surgery Residency Program – Veterinary Teaching Hospital of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of the University of São Paulo, São Paulo, 2020.

Pyoderma is defined as a bacterial infection of the skin tissue, caused by a plethora of bacterial species, being the genus *Staphylococcus* spp. the most commonly involved. The most widely used classification is based on depth of infection and distinguishes surface, superficial and deep pyoderma. Common underlying triggers have been long associated with pyoderma, such as allergic skin disease, endocrinopathies, ectoparasitosis, keratinization disorders, among others. Dermatological signs include papules, pustules, crusts, epidermal collarettes in superficial and surface pyoderma, while in deep pyoderma, lesions include fistulas, nodules, draining sinuses, varying degrees of erythema and swelling and even systemic signs. The diagnosis of pyoderma is essentially clinical, but some complementary tests are often necessary to assist in the differential, definitive diagnosis or treatment, such as cytology, histopathology, bacterial culture and antibiicrobial sensitivity test. In the last two decades, the emergence of strains resistant to methicillin has been a worrying factor for the entire veterinary and human medical community due to the zoonotic character of infections. Topical therapy has been prioritized to prevent and reduce the induction of multiresistant strains, human colonization and environmental contamination. Therefore, the importance in public health should not be neglected as veterinary and human medicines share the use of a variety of active ingredients, like the antiseptics chlorhexidine, benzoyl peroxide, triclosan, sodium hypochlorite, fusidic acid, mupirocin, silver sulfadiazine, among others. Systemic antibacterial therapy is required for deep pyoderma and for widespread or severe superficial infections and the main drugs used are potentiated amoxicillin, cephalexin, cefovecin and quinolones. In addition, recent studies using some alternative therapies like essential oils, bacterins, medicinal honey and phototherapy could be alternatives soon. The prognosis of pyoderma is generally good, although it can affect the quality of life of the animal when recurrent.

Keywords: Canine pyoderma. MRSP. Topical therapy.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Lesão cutânea correspondente a quadro de dermatite úmida aguda ou dermatite pioraumática em cão da raça Golden Retriever. ....	22
Figura 2 - Lesões compatíveis com piódermite superficial secundária em filhote de cão diagnosticado com demodicidose. ....	24
Figura 3 - Lesões compatíveis com quadro de foliculite superficial bacteriana em cão da raça Bulldog Francês em aspecto "roedura de traça". ....	25
Figura 4 - Furunculose interdigital com nódulo eritematoso e alopecico em cão. ....	28
Figura 5 - Celulite localizada em região axilar e membro anterior de cão. ....	29
Figura 6 - Crostas melicéricas em cão da raça Maltês, lesão sugestiva de piódermite superficial.....	30
Figura 7 - Pápulas, pústulas e crostas melicéricas em cão, sugerindo um quadro de piódermite superficial.....	30
Figura 8 - Citologia cutânea de cão corada com Wright-Giemsa modificado. Aumento x 1000. Vários neutrófilos degenerados, bactérias cocóides azuladas extracelulares e intracelulares fagocitadas por neutrófilos.....	32
Figura 9 - Citologia cutânea por imprinting de furúnculo de cão corada com Wright-Giemsa modificado. Aumento de x 1000. Presença de grandes macrófagos ativados, debris celulares, neutrófilos degenerados. Além de linfócitos, plasmócitos e eritrócitos. Figuras bacterianas esparsas. ....	33
Figura 10 - Microscopia ótica de colarinho epidérmico de cão diagnosticado com piódermite esfoliativa superficial. Presença de pústula subcorneal com alguns neutrófilos.....	35
Figura 11 - Teste de antibiograma de difusão em disco Kirby-Bauer.....	37

## LISTA DE ABREVIATURAS

BSAC	<i>British Society for Antimicrobial Chemotherapy</i>
cBD	Beta-defensinas caninas
cCath	Catelicidinas caninas
CIM	Concentração inibitória mínima
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DSG1	Desmogleína 1
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
EUA	Estados Unidos da América
g	Grama
HE	Hematoxilina e eosina
Kg	Quilograma
mg	Miligrama
MIC	<i>Minimum inhibitory concentration</i>
mL	Militro
MLST	<i>Multilocus sequence typing</i>
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
MRSP	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i> resistente à meticilina
MSSP	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i> sensível à meticilina
MV	Médico(a) veterinário(a)
PAM	Peptídeo antimicrobiano
pH	Potencial hidrogeniônico
RNA	Ácido ribonucleico
SCB	Supercrescimento bacteriano
SEA	Enterotoxina A
SEC	Enterotoxina C
SEE	Enterotoxina E
SIET	<i>Staphylococcus pseudintermedius exfoliative toxin</i>
SIG	<i>Staphylococcus intermedius group</i>
TLR	<i>Toll-like receptor</i>
TSST	Toxina da síndrome do choque tóxico

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>11</b>
2.1 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO.....	11
2.2 ETIOPATOGENIA .....	11
2.2.1 <b>Microbiota da pele canina .....</b>	<b>12</b>
2.2.2 <b>Imunidade da pele .....</b>	<b>13</b>
2.2.3 <b>Fatores de virulência.....</b>	<b>15</b>
2.2.4 <b><i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (MRSA), <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> resistente à meticilina (MRSP) e sua transmissão zoonótica .....</b>	<b>16</b>
2.2.4.1 <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (MRSA).....	16
2.2.4.2 <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> resistente à meticilina (MRSP) .....	18
2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICO-DERMATOLÓGICAS.....	21
2.3.1 <b>Piodermites de superfície .....</b>	<b>22</b>
2.3.2 <b>Piodermites superficiais .....</b>	<b>23</b>
2.3.3 <b>Piodermites profundas.....</b>	<b>26</b>
2.4 DIAGNÓSTICO.....	29
2.4.1 <b>Citologia .....</b>	<b>31</b>
2.4.2 <b>Histopatologia.....</b>	<b>33</b>
2.4.3 <b>Cultura e antibiograma.....</b>	<b>35</b>
2.4.4. <b>Diagnósticos diferenciais.....</b>	<b>38</b>
2.5 TRATAMENTO.....	39
2.5.1 <b>Terapia tópica .....</b>	<b>40</b>
2.5.1.1 Clorexidina.....	41
2.5.1.2 Peróxido de benzoíla .....	42
2.5.1.3 Etil lactato ou lactato de etila.....	43
2.5.1.4 Triclosan .....	44
2.5.1.5 Hipoclorito de sódio e ácido hipocloroso.....	45
2.5.1.6 Permanganato de potássio .....	47
2.5.1.7 Ácido fusídico.....	47
2.5.1.8 Mupirocina.....	48
2.5.1.9 Sulfadiazina de prata .....	50
2.5.1.10 Outros antimicrobianos .....	51
2.5.2 <b>Terapia sistêmica.....</b>	<b>52</b>

2.5.2.1	Antibióticos de primeira escolha .....	52
2.5.2.2	Antibióticos de segunda escolha .....	53
2.5.2.3	Antibióticos de terceira escolha .....	54
<b>2.5.3</b>	<b>Terapias alternativas em estudo .....</b>	<b>55</b>
2.6	PROGNÓSTICO.....	57
<b>3</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>58</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>59</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Piodermite é uma infecção bacteriana da pele, geralmente causada por microrganismos pertencentes à microbiota residente, devido a alguma enfermidade cutânea previamente existente. É uma das manifestações cutâneas mais comuns na rotina dermatológica, tendo como características algumas lesões específicas (LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020).

Apesar de apresentar baixa letalidade, a morbidade é variável, pois muitas vezes, os proprietários de cães observam lesões na pele e prurido intenso, que impactam tanto na sua qualidade de vida quanto na de seus animais (LINEK; FAVROT, 2010; NOLI et al., 2011; LOEFFLER; LLOYD, 2018). No âmbito da dermatologia veterinária é um dos principais motivos de procura de atendimento médico veterinário (HILL et al., 2006).

Considerando sua importância, o presente trabalho teve como objetivo revisar os aspectos mais importantes da enfermidade, fornecendo atualização sobre a etiopatogenia, manifestações clínico-dermatológicas, diagnóstico, tratamento, perspectivas futuras sobre o manejo destas infecções e o uso consciente de antibióticos, visando o bem-estar e segurança animal e humana.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

Define-se piodermite como infecção bacteriana do tecido cutâneo, causada por uma variedade de espécies de bactérias, sendo o gênero *Staphylococcus* spp. o mais comumente envolvido em sua etiologia. Geralmente apresentam-se como infecções secundárias a alguma doença preexistente, como alergopatias cutâneas, endocrinopatias, ectoparasitoses, distúrbios de queratinização, entre outros (LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020).

Em termos de classificação, a mais comumente utilizada é aquela que considera o grau de profundidade de acometimento das camadas da pele. A piodermite de superfície é a infecção que acomete apenas a superfície tegumentar, sem invasão da camada epidérmica, cujos exemplos seriam a dermatite piotraumática, o intertrigo (dermatite de dobras cutâneas) e síndrome de SCB (IHRKE, 1987; MASON, 1991; CRAIG, 2003; PIN et al., 2006). Já as piodermites superficiais são definidas como infecções bacterianas que acometem a camada epidérmica e seus anexos cutâneos, tendo como exemplos o impetigo, a foliculite bacteriana, e as piodermites mucocutânea e esfoliativa. A piodermite profunda acomete camadas mais profundas da pele, a derme, levando a foliculite e/ou furunculose, podendo as bactérias infiltrarem também o tecido subcutâneo sendo, nesse caso, denominada celulite. Outras manifestações da piodermite profunda seriam a piodermite nasal, mentoniana e interdigital (IHRKE, 1987; MASON, 1991; CRAIG, 2003; LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020).

### 2.2 ETIOPATOGENIA

A etiologia das infecções bacterianas do tegumento é multifatorial e em sua maioria secundárias a alguma outra enfermidade de base, como alergopatias cutâneas, principalmente a dermatite atópica, endocrinopatias, doenças cutâneas parasitárias, distúrbios de queratinização e até terapias com fármacos imunossupressores (LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020).

Na evolução da descrição das piodermes, alguns autores em trabalhos antigos, comentavam sobre uma pioderme idiopática ou primária. Schwartzman e Maguire (1969) relataram a infecção primária de glândula apocrina (hidradenite supurativa canina), já De Boer, em 1990, citava três tipos de pioderme idiopática, quais sejam: pioderme superficial recorrente; pioderme profunda recorrente e a pioderme do pastor alemão. Poucos anos depois, Day em 1994, afirmou que as causas idiopáticas poderiam ser secundárias à imunodeficiência sistêmica, pois observou escassez de infiltrado de linfócitos T em lesões generalizadas de pioderme em cães da raça pastor alemão, em comparação com outras raças analisadas no mesmo estudo.

Porém, ao longo dos anos, outros estudos mostraram que a maioria das manifestações de pioderme são secundárias a uma doença de base, principalmente alergopatias, devido ao fato de que a bactéria mais predominantemente isolada das piodermites superficiais é *Staphylococcus pseudintermedius*, principal microrganismo que compõe a microbiota residente da pele e mucosas dos cães (PINCHBECK et al., 2007; FAZAKERLEY et al., 2010; LARSEN et al., 2018). Com isso, o termo “pioderme idiopática ou primária” deixou de ser utilizado.

### **2.2.1 Microbiota da pele canina**

A microbiota da pele é separada em dois grupos, a microbiota residente e a transitória. A microbiota residente é estável, consistente, e no cão é composta por uma variedade de bactérias, fungos e vírus, sendo os mais encontrados *Staphylococcus pseudintermedius*, *Micrococcus* spp., *Clostridium* spp., *Propionibacterium acnes*, *Streptococcus* spp., *Acinetobacter* spp., estafilococos coagulase negativos (*Staphylococcus schleiferi schleiferi* e *Staphylococcus epidermidis*) e *Malassezia pachydermatis* (HARVEY; LLOYD, 1995; HOFFMANN et al., 2014; KROGH; KRISTENSEN, 1976; MORRIS et al., 2006; NAGASE et al., 2002).

A microbiota transitória é aquela proveniente do meio externo, que pode permanecer na pele por um período de horas ou dias (KONG; SEGRE, 2012). No cão é composta por *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp. e estafilococos coagulase positivos (HARVEY; LLOYD, 1995). Pertencer a um desses grupos não é sinal de maior virulência, pois todos os microrganismos citados podem causar doença (WEESE, 2013).

Estudos demonstraram que a pele de cães atópicos possui menor diversidade de espécies de bactérias e maior quantidade de *S. pseudintermedius* (pele e mucosas) do que animais saudáveis (FAZAKERLEY et al., 2009; HOFFMANN et al., 2014). Além disso, a pele desses animais é mais inflamada e possui alterações da barreira lipídica e de outros mecanismos de defesa normais da pele, predispondo às infecções bacteriana e fúngica (OLIVRY, T.; NAYDAN, D.K.; MOORE, P.F., 1997).

A espécie mais frequentemente isolada em lesões de piódermes em cães é o *Staphylococcus pseudintermedius*, porém, há alguns anos, esta espécie era relatada como *S. intermedius*. Sasaki et al. (2007) analisou fenotipicamente e genotipicamente 117 cepas de *S. intermedius* derivadas de pele normal ou lesionada de animais de vários estudos, e observou que a maioria delas seriam na verdade *S. pseudintermedius*.

*S. pseudintermedius* foi primariamente isolada em 2005 em cão, cavalo e papagaio como uma nova espécie (DEVRIESE et al., 2005). Faz parte do grupo SIG (*Staphylococcus intermedius* group), juntamente com *S. intermedius* e *S. delphini*, por serem indistinguíveis fenotipicamente (SASAKI et al., 2007). Em humanos, foram relatados em casos de endocardite (VAN HOOVELS et al., 2006; RIEGEL et al., 2011), infecções de pele e tecidos moles. Em um destes estudos, foi observado que a maioria (92%) dos pacientes humanos infectados tiveram contato com cães, levantando a hipótese de transmissão zoonótica dessa bactéria (SOMAYAJI et al., 2016).

## 2.2.2 Imunidade da pele

A pele possui mecanismos de defesa associados ao sistema imune, tanto em sua resposta inata quanto adaptativa (MEDZHITOV; JANEWAY JR., 2000). A resposta inata é composta por uma barreira física que consiste na própria epiderme e seu estrato córneo, formado por queratinócitos unidos por desmossomos e matriz celular hidrofóbica (PROKSCH; BRANDNER; JENSEN, 2008). Além disso, substâncias químicas como citocinas, cascatas de sinalização especializadas, sistema complemento, leucócitos e peptídeos antimicrobianos também têm um importante papel na defesa inata (AFSHAR; GALLO, 2013), já a resposta adaptativa consiste na ativação de células T e B e expansão clonal contra抗ígenos específicos (MEDZHITOV; JANEWAY JR., 2000).

Os peptídeos antimicrobianos (PAMs) presentes na pele são produzidos pelos queratinócitos e células de defesa (mastócitos e neutrófilos) e são induzidos por infecção ou lesão (BERNARD; GALLO, 2011; GALLO; NAKATSUJI, 2011). Os receptores *Toll-like* (TLRs) são ativados por lipopolissacarídeos de bactérias gram-negativas, peptidoglicanos e ácido lipoteicóico de bactérias gram-positivas, entre outras substâncias (JANEWAY JR.; MEDZHITOV, 2002; BERNARD; GALLO, 2011). Os PAMs possuem ação antibiótico-símile, podendo se ligar à bicamada fosfolipídica da membrana dos patógenos formando poros que desestabilizam e quebram a membrana celular da bactéria, levando a sua lise (HENZLER-WILDMAN et al., 2004; RADEK; GALLO, 2007).

As catelicidinas foram os primeiros PAMs encontrados na pele dos mamíferos (GALLO et al., 1994), e em cães, chamada de cCath, são encontradas no estrato granuloso e, em menor quantidade, no estrato córneo (ZANETTI; GENNARO; ROMEO, 1995; SANTORO et al., 2011). Outro tipo de PAMs são as beta-defensinas (cBD) com sete tipos identificados nos cães, sendo que um deles possui maior expressão cutânea (cBD103) quando comparado aos outros (WINGATE et al., 2009; LEONARD et al., 2012). Foram estudados os efeitos das cBD contra alguns patógenos e observou-se que algumas delas apresentaram potente atividade contra *S. pseudintermedius* meticilina-susceptível (MSSP) e meticilina-resistente (MRSP) (LEONARD et al., 2012).

Em um estudo comparando cães atópicos e saudáveis, não foram encontradas diferenças entre níveis de PAMs na pele com e sem lesão, porém, observou-se menor potencial antimicrobiano desses peptídeos em cães atópicos, sugerindo uma alteração em sua funcionalidade, o que tornaria esses animais mais suscetíveis a infecções secundárias (SANTORO, 2018).

O mesmo autor em um estudo anterior, encontrou um resultado divergente, em que havia maior expressão de cBD103 na pele de cães atópicos sem lesões, em comparação com cães saudáveis sem lesões. Neste estudo também foram analisados cães com lesões de pele, onde encontrou-se maior expressão da mesma cBD em cães atópicos do que em lesões de cães saudáveis. Em contraste, os níveis de cBD1-like em atópicos com infecção foi menor do que atópicos sem infecção, o que poderia significar que essa cBD não tem um papel antimicrobiano importante em comparação com outros tipos. Também é possível que uma diferença na proporção entre os tipos

de PAMs pode ser a causa de infecções secundárias mais frequentes em pacientes atópicos (SANTORO et al., 2013).

### 2.2.3 Fatores de virulência

O gênero *Staphylococcus* sp. possui uma variedade de fatores de virulência, e nas espécies mais estudadas, tanto em medicina humana quanto medicina veterinária, *S. aureus* e *S. pseudintermedius*, foram observados fatores de aglomeração, formação de biofilme, toxinas, hemolisinas, leucotoxinas, toxinas esfoliativas e enterotoxinas, coagulases, DNAses, proteína A e lipases (HAJEK, 1976; RAUS; LOVE, 1983; FUTAGAWA-SAITO et al., 2006).

Entre as citotoxinas podemos citar hemolisina alfa e beta que causam lise de eritrócitos (HAJEK, 1976; DZIEWANOWSKA et al., 1996; FUTAGAWA-SAITO et al., 2006) e leucotoxina Luk-I (PREVOST et al., 1995; FUTAGAWA-SAITO et al., 2004a). Também há as toxinas esfoliativas, sendo a SIET (*Staphylococcus pseudintermedius exfoliative toxin*) e EXI (expA e expB), as que causam manifestações clínicas como eritema, esfoliação e crostas (TERAUCHI et al., 2003; FUTAGAWA-SAITO et al., 2009; IYORI et al., 2010). Iyori et al. (2011) demonstrou que a toxina EXI digeriu desmogleína-1 (DSG1), causando lesões erosivas na epiderme e separação da camada granulosa da pele de cães com impetigo, enquanto a SIET não demonstrou nenhum destes efeitos, o que levantou o questionamento do papel da SIET na patogenia do impetigo.

Os superantígenos são uma classe de antígenos que causam ativação não específica de células T e liberação massiva de citocinas, sendo que no caso do gênero *Staphylococcus* sp. temos como exemplo as enterotoxinas. Alguns estudos (FUTAGAWA-SAITO et al., 2004b; YOUN et al., 2011a; GARBACZ et al., 2013) encontraram genes em amostras de *S. pseudintermedius* que codificam as enterotoxinas A e E (SEA-SEE) e TSST-1 (toxina da síndrome do choque tóxico). Além disso, Edwards et al. (1997) identificaram uma enterotoxina canina tipo C (SEC canina) de isolados de piódermite em cães, que induz vômito e proliferação de células T.

Outros fatores de virulência seriam as proteínas de ancoragem da parede celular, que participam da aderência do microrganismo às células do hospedeiro, quais sejam SpsA, SpsR, SpsD, SpsL, SpsO e proteína A (PALMQVIST et al., 2002;

BANNOEHR et al., 2011). A formação de biofilme, definido como material amorfo de mucopolissacarídeo, é também um fator a ser considerado, pois protege a bactéria de qualquer tipo de ação física ou química, inclusive da imunidade do hospedeiro e dos efeitos de antibióticos (ZEGANS et al., 2004). Garbacz et al. (2013) demonstrou que a maioria das cepas de *S. pseudintermedius* produziu de moderada a grande quantidade de biofilme, sendo essa uma característica importante de sua patogenicidade, pois facilita sua aderência a superfícies bióticas e abióticas.

Nos últimos vinte anos, foram publicados vários estudos sobre a produção de biofilme por cepas de *S. pseudintermedius* isolados de cães com ou sem infecções, onde foram encontrados resultados divergentes sobre níveis de produção de biofilme, mas a maioria encontrou moderada a alta produção (STEPANOVIĆ et al., 2000; SINGH et al., 2013; STEFANETTI et al., 2017; VELÁZQUEZ-GUADARRAMA et al., 2017). Estudos também compararam cepas que apresentam genes de resistência a antimicrobianos e cepas sensíveis a antimicrobianos. Meroni et al. (2019) demonstraram que cepas de *S. pseudintermedius* que possuem genes de resistência a antimicrobianos possuem maior capacidade de produzir grandes quantidades de biofilme, o que estava de acordo com estudos anteriores (ARCIOLA et al., 2005; PROIETTI et al., 2015; STEFANETTI et al., 2017).

## **2.2.4 *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, *Staphylococcus pseudintermedius* resistente à meticilina (MRSP) e sua transmissão zoonótica**

### **2.2.4.1 *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA)**

Na década de 1960, foram publicados no Reino Unido os primeiros estudos reportando a existência de MRSA, a partir de casos de infecções hospitalares (BARBER, 1961; JEVONS, 1961). A resistência à meticilina é conferida pelo gene *mecA*, contido em um cromossomo chamado *SCCmec* (*Staphylococcal cassette chromosome*) que codifica a proteína PBP2a, responsável pela ligação da bactéria aos antimicrobianos. Esta proteína tem baixa afinidade aos antimicrobianos beta-lactâmicos, incluindo cefalosporinas e carbapenêmicos (DE LENCASTRE et al., 1994). Há uma hipótese de que este cromossomo tenha se originado de bactérias

adaptadas aos animais, e foi adquirido pelo *S. aureus* encontrados em humanos (COUTO et al., 2003; SCHNELLMANN et al., 2006; TSUBAKISHITA et al., 2010).

*S. aureus* é um bactéria encontrada em pessoas saudáveis como parte da microbiota residente na pele e mucosas, mas também é responsável por infecções leves de pele ou até mais invasivas (PANTOSTI, 2012). As infecções por MRSA em humanos são classificadas em três tipos distintos: nosocomial, comunitária e associada à pecuária. A infecção nosocomial se tornou endêmica em países industrializados nas últimas décadas, sendo que pessoas idosas, imunossuprimidas e pacientes em período pós-cirúrgico apresentam maior risco de infecção (DIEKEMA et al., 2001; HARBARTH et al., 2008).

A infecção comunitária surgiu no final dos anos 1990 e caracteriza-se por infecções de pele em pessoas jovens e saudáveis, podendo ser de quadros leves a graves (MILLER et al., 2005) e raramente acompanhada de pneumonia (FRANCIS et al., 2005). Já a infecção associada à pecuária surgiu, possivelmente, devido ao uso de antibióticos nas criações de suínos, aves e ruminantes e se dá com o contato direto de pessoas com esses animais ou por meio do consumo dessas carnes (HASMAN et al., 2010; HUBER et al., 2011).

Em cães, as cepas de MRSA mais comumente isoladas são de origem nosocomial (LOEFFLER et al., 2005), geralmente infecções de feridas cirúrgicas ou implantes ortopédicos, ressaltando a importância da transmissão zoonótica (principalmente do homem, no caso o proprietário ou veterinário, para o cão) (VAN DUIJKEREN et al., 2003; OWEN; MOORES; COE, 2004). Além disso, um estudo retrospectivo em um Hospital Veterinário na Pensilvânia- EUA, demonstrou que MRSA foi isolado de infecções mais invasivas, como as do trato gênito-urinário, respiratório, cavidades corpóreas e espaços articulares (MORRIS et al., 2006).

A transmissão de cães para humanos também já foi reportada, mas é menos frequente e ocorre principalmente em pessoas imunossuprimidas ou idosas (CEFAI; ASHURST; OWENS, 1994; MANIAN, 2003).

Um estudo conduzido em Ohio (EUA) abrangendo 135 residências com e sem cães, encontrou uma prevalência de 63% de MRSA nas residências, sendo 2,8% de humanos colonizados. Também foi observado que as famílias que possuíam cães tinham maior frequência de achado de MRSA do que famílias sem cães, porém, não foram isoladas cepas de MRSA em nenhum dos cães estudados nesse grupo. Com isso, concluiu-se que nessa comunidade, os cães não possuíam um papel importante

na manutenção ou estabelecimento de colonização por MRSA em lares saudáveis. Nos lares positivos, os cães e as pessoas compartilhavam as mesmas cepas de MRSA, indicando que o cão pode participar da transmissão zoonótica e na circulação da bactéria no meio, porém sua colonização persistente é infrequente (VAN BALEN et al., 2017).

Outro estudo conduzido em Hong Kong -China com 736 pessoas e seus 830 cães, pesquisando a prevalência de colonização por *S. aureus*, encontrou como resultado 24% de colonização em seres humanos e 9% nos cães. Quanto ao MRSA, apenas quatro cepas de seres humanos e seis de cães possuíam o gene *mecA*. Os cães de proprietários que eram profissionais de saúde tenderam a ser mais colonizados, e a rota de transmissão principal é a do proprietário para o cão, mas pode ser considerada uma via de mão-dupla. Além disso, um achado interessante é que o contato próximo como lamber o rosto e dormir na mesma cama com os cães não foi considerado um fator de risco para maior colonização tanto do humano quanto do cão (BOOST; O'DONOGHUE; JAMES, 2008).

#### 2.2.4.2 *Staphylococcus pseudintermedius* resistente à meticilina (MRSP)

Os primeiros estudos relacionados à resistência a antimicrobianos por bactérias do gênero *Staphylococcus* sp. presentes em cães datam da década de 1980, e o contato próximo entre humanos e cães contribui para a transferência de genes de resistência entre *S. aureus* e *S. pseudintermedius* (NAIDOO; LLOYD, 1984; LLOYD; LAMPORT; FEENEY, 1996). No final da década de 1990, um estudo conduzido nos EUA isolou uma cepa de *S. intermedius* (atual *S. pseudintermedius*) que possuía o gene *mecA*, demonstrando pela primeira vez que cães possuíam MRSP (GORTELL et al., 1999).

Ao longo dos anos, usando a análise de sequenciamento multilocus (*Multilocus sequence typing* – MLST) foram detectadas várias linhagens e clones de MRSP, sendo as duas mais comuns a ST68 na América do Norte e a ST71 na Europa (PERRETTEN et al., 2010). Porém, a linhagem ST71 foi observada como a mais disseminada mundialmente, sendo isolada em 14 países e 3 continentes (Europa, Américas do Norte e Sul e Ásia). Além disso, devido à falta de um ancestral comum

às cepas sensíveis à meticilina (MSSP), as cepas de MRSP formam uma subpopulação policlonal de *S. pseudintermedius* composta por linhagens geneticamente distintas (DOS SANTOS et al., 2016).

De acordo com Dos Santos et al. (2016), a maioria dos isolados de MRSP no mundo estão na Europa (70,6%), seguido pela Ásia (22,4%), América do Norte (6,2%), Oceania (0,6%) e América do Sul (0,2%). Na Europa, foram encontradas prevalências de MRSP entre isolados de *S. pseudintermedius* em cães e gatos que variaram entre 0,6 e 5,0% no Reino Unido (BEEVER et al., 2014; MALUPING; PAUL; MOODLEY, 2014); 0,9% e 7,0% na Holanda (DUIM et al., 2015); 2,1% e 3,8% na Finlândia (GRONTHAL et al., 2014); 4,6 e 33,3% na Espanha (GÓMEZ-SANZ et al., 2011, 2013a); 33% na Itália (VENTRELLA et al., 2017; MENANDRO et al., 2019); e 16,9% na França (HAENNI et al., 2014) nos últimos dez anos.

Na Ásia foram encontradas prevalências de 6,9% no Sri Lanka (DUIM et al., 2018); 14,7% no Japão (ISHIHARA et al., 2016); 27,1% na Coréia do Sul (YOUN et al., 2011b); e 47,9% na China (FENG et al., 2012). Já na América do Norte, a prevalência varia de 6,0% a 28,6% (DETWILER et al., 2013; ECKHOLM et al., 2013; DAVIS et al., 2014). As amostras de todos os estudos citados foram colhidas principalmente de animais com piôdermite superficial e otites, mas também de feridas cirúrgicas, infecções do trato urinário, conjuntivite e mucosas nasal e perineal de animais saudáveis.

No Brasil, alguns estudos reportaram a prevalência de MRSP em cães com otite externa, variando entre 10,8% e 17,3% (PENNA et al., 2009a, 2013; PENNA; RABELLO; LILENBAUM, 2014), piôdermite superficial entre 10,6%; 12,8%; 37,0% e até 94,3% (PENNA et al., 2009b, 2013; BOTONI et al., 2016; BOURGUIGNON et al., 2016), infecção do trato urinário (8,6%) (PENNA et al., 2010) e infecções oculares superficiais (32,5%) (VARGES et al., 2009). Em um estudo no Rio de Janeiro-Brasil conduzido em 2010, foi reportada pela primeira vez a presença do clone europeu ST71 de MRSP em um isolado de material da narina de um cão, sendo a primeira caracterização genética de um isolado de MRSP na América do Sul (QUITOCO et al., 2013).

Alguns estudos foram realizados na última década para pesquisar a taxa de colonização de cães, gatos e humanos pelo MRSP e a possibilidade de transmissão zoonótica deste patógeno. Gómez-Sanz et al., (2013b) encontrou ocorrência de 3% em cães saudáveis, sendo que nenhum de seus proprietários era positivo. Já em

estudos com cães infectados, a prevalência foi maior, ficando entre 60% e 87,5%; e em seus proprietários entre 3,6% e 8% (FRANK et al., 2009; LAARHOVEN et al., 2011; VAN DUIJKEREN et al., 2011).

Também foram encontradas evidências de que a transmissão se dá por contato direto dos animais e seus proprietários, por meio de lambidas, mordidas, arranhões, presença do animal na cama e eliminação fecal destes patógenos com consequente contaminação do ambiente (GUARDABASSI; SCHWARZ; LLOYD, 2004). A taxa de contaminação do ambiente doméstico com MRSP ficou em torno de 70% das casas analisadas em dois estudos na Holanda, sendo mais frequentemente positivos os locais de alimentação e de descanso desses cães, porém, a bactéria também foi encontrada em locais onde não havia circulação dos animais, como no chão embaixo do sofá, indicando que a poeira doméstica, composta por pelos e células epiteliais do cão, teria um papel importante na manutenção e distribuição do MRSP no ambiente (LAARHOVEN et al., 2011; VAN DUIJKEREN et al., 2011).

Estudos também foram realizados em clínicas e hospitais veterinários e a taxa de colonização, principalmente das narinas e mãos dos funcionários, variaram entre 1,6% e 5,3%, indicando que o contato direto com animais infectados e/ou colonizados pelo MRSP representam maior risco para colonização e/ou infecção de veterinários, auxiliares veterinários e estudantes de veterinária, sendo esse, portanto, um risco ocupacional (MORRIS et al., 2010; PAUL et al., 2011; RODRIGUES et al., 2017; FEBLER et al., 2018). Além disso, alguns estudos também analisaram o ambiente, encontrando até 54% de colonização de clínicas veterinárias pelo MRSP, porém, foi observado que com a limpeza e desinfecção do ambiente, as taxas de contaminação ambiental diminuíram (VAN DUIJKEREN et al., 2011).

No mesmo estudo também foi observado que cães com doença clínica (piodermite, otite, infecção de feridas cirúrgicas) têm maior probabilidade de infectar e colonizar seus contactantes, quer sejam cães e gatos ou os próprios donos, com MRSP (VAN DUIJKEREN et al., 2011). Contudo, as pessoas que convivem com cães positivos para MRSP não costumam ser permanentemente colonizadas após a eliminação do patógeno e/ou cura clínica do animal (FRANK et al., 2009). Apesar disso, MRSP em cães pode persistir por mais de um ano após a infecção inicial (LAARHOVEN et al., 2011).

De modo geral, em humanos, a infecção por *S. pseudintermedius* é rara, sendo mais frequente em pessoas que têm contato direto com cães e gatos durante um longo

período de tempo, e que possuam algum fator imunossupressor (KMIECIAK; SZEWCZYK, 2018). O maior risco para a saúde pública estaria no fato de ocorrer o compartilhamento de genes de resistência a antimicrobianos entre bactérias *Staphylococcus* spp. provenientes da microbiota humana e animal. Essa transferência horizontal de genes ocorre na direção oposta da transmissão bacteriana, por exemplo, uma bactéria humana transmitida para o animal vai adquirir genes das bactérias da microbiota comensal do animal, e vice-versa (GUARDABASSI; SCHWARZ; LLOYD, 2004).

De acordo com Somayaji et al., (2016), quando em humanos, *S. pseudintermedius* está associado a infecção de pele e tecidos moles caracterizada como de leve a moderada, assim como nos cães. Nesse estudo o autor reportou 24 casos e observou que 91,7% dos pacientes infectados tiveram contato com um cão infectado em algum período, o que confere fator de risco importante para transmissão zoonótica. Além disso, três pacientes (12,5%) estavam infectados com MRSP, sendo dois deles com infecção de pele ou tecidos moles e o outro com infecção de prótese articular. Os médicos não tiveram problemas no tratamento destes casos, levantando a hipótese de que a virulência de *S. pseudintermedius* em humanos pode diferir da virulência no cão, no qual é considerado um patógeno primário.

## 2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICO-DERMATOLÓGICAS

A avaliação clínica geral é extremamente importante, pois permite a exclusão ou a confirmação de uma possível doença de base, como as endocrinopatias. O exame físico voltado ao tegumento de um animal com infecção bacteriana na pele é muito importante, pois pelo aspecto lesional é possível inferir o tipo de piôdermite apresentado, ainda que algumas lesões sejam comuns a mais de um tipo, conforme será descrito a seguir.

### 2.3.1 Piodermites de superfície

Na classificação das piodermites de superfície inclui-se a dermatite piotraumática, o intertrigo e a síndrome de supercrescimento bacteriano. A dermatite piotraumática ou dermatite úmida aguda tem início abrupto e é causada pelo autotraumatismo no ato de coçar (lambredura, mordedura ou roçadura) devido à alguma doença de base pruriginosa. Geralmente encontra-se uma lesão única, alopecica, erodida ou ulcerada, de aspecto úmido e coloração amarelada e até brilhante, altamente pruriginosa e por vezes dolorida, podendo ter localizações variadas. As doenças de base podem ser ectoparasitoses, alergopatias cutâneas, afecções de glândulas adanais, otites externas, psicodermatoses e até doenças músculo-esqueléticas que causem dor e lambredura local (LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020). A figura 1 representa um exemplo de lesão desta forma de piodermitite.



Figura 1 - Lesão cutânea correspondente a quadro de dermatite úmida aguda ou dermatite piotraumática em cão da raça Golden Retriever. Fonte: Arquivo pessoal da M. V. Márcia Sonoda (2020).

O intertrigo ou dermatite das dobras cutâneas ocorre em animais de raças que possuem excesso de pele como Shar pei, Bulldog Francês, Bulldog Inglês, Pug, entre outras, em locais de dobras cutâneas como face, base de cauda e região perivulvar.

Devido à falta de ventilação e/ou higiene adequada destes locais, há proliferação bacteriana e fúngica, causando eritema, mau odor, untuosidade e exsudato esbranquiçado. Em casos mais graves podem ocorrer erosões, úlceras e dor (BECO et al., 2013).

A síndrome de supercrescimento bacteriano (SCB) é uma afecção secundária a uma doença de base, geralmente alergopatias cutâneas, caracterizada por eritema difuso, descamação, exsudato untuoso e queratoseborreico, lignificação, hiperqueratose, odor forte, escoriações e alopecia. Geralmente acomete a região ventral, principalmente regiões axilar e inguinal, mas também pode acometer região interdigital e pinas. Por assemelhar-se clinicamente à malasseziose, deve-se realizar exame citológico das lesões, onde evidencia-se um excessivo número de cocos extracelulares e baixo número de neutrófilos. Lesões típicas de piódermite superficial como pápulas, pústulas, colarinhos epidérmicos e crostas estão ausentes, pois as bactérias não estão infiltradas na epiderme, apenas em sua superfície. Devido a isso, alguns autores não a consideram como uma forma de piódermite (PIN et al., 2006; GORTEL, 2013).

### **2.3.2 Piódermites superficiais**

Nas formas de piódermite superficial, há acometimento da epiderme e seus anexos, podendo-se citar o impetigo, a foliculite bacteriana, e as piódermites mucocutânea e esfoliativa como exemplos. O impetigo ocorre principalmente em cães jovens menores de 12 meses de idade, e é caracterizado por pústulas epidérmicas sem envolvimento folicular, pápulas eritematosas, crostas melicéricas e colarinhos epidérmicos. As lesões predominam na região abdominal meso e hipogástrica, podendo se estender para região axilar e face interna dos membros pélvicos. O prurido é discreto ou inexistente. Geralmente é secundário a uma doença de base, sendo que em filhotes deve-se investigar endoparasitoses, deficiências nutricionais e doenças virais como cinomose (LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020). (Figura 2).



Figura 2 - Lesões compatíveis com piodermite superficial secundária em filhote de cão diagnosticado com demodicidose.  
Fonte: Arquivo pessoal da M. V. Márcia Sonoda (2020).

Há uma outra forma de baixa ocorrência na rotina, chamada impetigo bolhoso, que acomete cães adultos imunossuprimidos ou idosos. Possui o mesmo padrão lesional, porém as pústulas são maiores, flácidas ou tensas, e rompem facilmente formando crostas melicéricas, porém, sua etiologia envolve toxinas esfoliativas estafilocócicas que têm como alvo a DSG-1, levando a acantólise de células epidérmicas superficiais. Pode ser secundária a doenças imunossupressoras ou hiperadrenocorticismo (GROSS et al., 2005).

A foliculite bacteriana tem como característica a presença de pápulas e máculas alopecicas mal delimitadas, que resultam em aspecto de “roedula de traça”, podendo levar a alopecia multifocal, colarinhos epidérmicos, crostas, escamas, hiperpigmentação, pústulas com folículo piloso em seu centro. O prurido varia de inexistente a intenso e a distribuição das lesões pode mimetizar o padrão da dermatose que a originou. Geralmente está localizada em áreas de rarefação pilosa (regiões meso e hipogástrica ventral, axilares, torácica lateral e dorsal, interdigital), podendo até ser generalizada. Como causas primárias podemos citar as alergopatias

cutâneas, dermatopatias parasitárias (escabiose e demodiciose), hiperadrenocorticismo, hipotireoidismo, displasias foliculares e anormalidades de corneificação (LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020). A figura 3 representa uma apresentação clássica dessa afecção.



Figura 3 - Lesões compatíveis  
com quadro de foliculite superficial  
bacteriana em cão da raça Bulldog  
Francês em aspecto "roedura de traça".  
Fonte: Arquivo pessoal da M. V. Márcia  
Sonoda (2020).

A piódermite mucocutânea é uma forma infrequente que acomete as junções mucocutâneas, principalmente região perilabial e em menor frequência as regiões periocular, nasal, vulvar, prepucial e anal. São lesões eritematosas, com edema, erosão ou úlcera e crostas, podendo até fistulizar, com acometimento bilateral. Também apresentam mau odor e manifestação de prurido e dor. Em casos crônicos pode haver discromia e/ou hiperpigmentação. Geralmente comedouros e bebedouros de plástico podem ser fatores sensibilizantes, associados com uma doença de base. Pelas características lesionais é importante diferenciar de doenças imunomediadas,

principalmente o pênfigo (BASSETT; BURTON; ROBSON, 2004; LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020).

A piodermite esfoliativa é causada por toxinas estafilocócicas, como a SIET e possui dois fenótipos. O primeiro e mais frequente, ocasiona piodermite superficial generalizada, caracterizada por colarinhos epidérmicos que se expandem rapidamente, cobrindo uma grande área. Inicialmente pode-se identificar pústulas, mas são transitórias. As lesões são alopecicas, eritematosas, de crescimento centrífugo, podendo apresentar hiperpigmentação central. Geralmente acomete regiões axilar e inguinal, podendo também ser encontradas no dorso. Cães da raça Pastor de Shetland e outros cães de pastoreio podem apresentar lesões mais exuberantes, com colarinhos epidérmicos chegando a cinco centímetros de diâmetro e com presença de crostas. O segundo fenótipo é incomum e apresenta-se como eritema localizado ou generalizado de início agudo e intensa descamação. Em ambas as formas o prurido tem intensidade variável. Uma característica é o sinal de Nikolsky positivo, devido à degradação de moléculas de DSG-1 na patogenia dessa dermatose (GROSS et al., 2005; OLIVRY; LINDER, 2009; LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020).

### **2.3.3 Piodermites profundas**

Com relação às piodermites profundas, podemos citar a foliculite/furunculose, celulite, piodermite nasal, piodermite mentoniana e piodermite interdigital (pododermatite). Estas formas geralmente originam-se a partir de uma piodermite superficial, podendo coexistir com esse quadro (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013; LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020).

O complexo foliculite/furunculose está associado com inflamação e ruptura de folículos e liberação de seu conteúdo na derme, criando uma reação de corpo estranho e infecção localizada na derme e tecido subcutâneo. O curso das lesões depende da imunocompetência do hospedeiro, já que esta enfermidade é considerada multifatorial, envolvendo predisposição genética, doença de base como as alergopatias, endocrinopatias, doenças parasitárias e alterações no sistema imune. Sabe-se que as raças American Pit Bull Terrier e Bull Terrier apresentam predisposição. Cães da raça Pastor Alemão também possuem um tipo característico de piodermite profunda, cujas lesões encontradas são pápulas, alopecia, edema,

crostas hemáticas ou melicéricas, úlceras, formações vesicobolhosas de coloração avermelhada, violácea ou até enegrecida. Também encontram-se nódulos e fístulas com exsudação serossanguinolenta, purulenta, piossanguinolenta ou de aspecto hemorrágico. A pele apresenta-se edemaciada e dolorida. Já as lesões de quadros crônicos são atróficas, leucodérmicas, cicatriciais, firmes e fibrosadas. A localização das lesões depende da doença de base. Além disso, lesões características de piodermitite superficial frequentemente estão presentes e podem ocorrer sintomas sistêmicos como febre e prostração. (BECO et al., 2013; MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013; LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020).

Algumas formas localizadas de piodermitite profunda seriam a piodermitite nasal e a mentoniana, que podem coexistir com lesões em outras regiões do corpo. A piodermitite nasal tem lesões de hipotricose ou alopecia, pápulas, eritema, formações vesicobolhosas eritematosas ou violáceas, crostas hemáticas e erosões. Os fatores perpetuantes são a roçadura/esfregadura em locais como paredes e exposição solar no caso de cães com pelame claro. A piodermitite mentoniana é mais predominante em cães jovens de pelo curto e apresenta lesões como eritema, pápulas e nódulos que drenam exsudato piossanguinolento, crostas hemáticas ou melicéricas, edema e formações vesicobolhosas eritematosas ou violáceas. Pode-se considerar a hipótese de dermatite de contato com plástico dos comedouros e bebedouros. Ambas são muito dolorosas e pruriginosas (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013; LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020).

A piodermitite interdigital, também chamada de foliculite/furunculose podal é uma infecção secundária a uma doença de base, mais comumente demodície e alergopatias. Tem como característica lesionai a presença de edema, alopecia, eritema difuso, formações vesicobolhosas ou císticas eritematosas ou de coloração violácea, trajetos fistulosos com exsudato serossanguinolento, piossanguinolento ou hemorrágico, paroníquia e ulcerações. O animal apresenta variados graus de prurido e dor, podendo apresentar claudicação intermitente. É uma forma de piodermitite com alta recorrência e difícil tratamento. Deve ser realizado o diagnóstico diferencial com a pododermatite linfocítica-plasmocítica ou pododermatite piogranulomatosa estéril, que é responsável a corticosteróides e ciclosporina (BAJWA, 2016; LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020). Um exemplo de lesão está apresentado na figura 4.



Figura 4 - Furunculose interdigital com nódulo eritematoso e alopecico em cão. Fonte: Beco et al. (2013).

A celulite é uma inflamação e infecção que acomete as camadas profundas da derme e tecido subcutâneo, geralmente localizada, porém pouco delimitada. A lesão apresenta-se edemaciada, dolorida, drenando líquido purulento ou sanguinolento e os pacientes acometidos apresentam sinais sistêmicos, como febre e prostração. A fascite necrotizante é uma forma rara e severa de celulite associada com certas toxinas bacterianas de *Streptococcus* spp. (NAIDOO et al., 2005; BECO et al., 2013). Além disso, a celulite juvenil é uma forma estéril que acomete principalmente filhotes, onde há edema facial agudo, aparecimento de pápulas, pústulas, crostas e até fistulas. Esta condição deve estar presente no diagnóstico diferencial, pois é estéril e responde ao tratamento com corticosteróides (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). Como exemplo, a figura 5 representa uma lesão edemaciada, eritematosa e necrosada.



Figura 5 - Celulite localizada em região axilar e membro anterior de cão. Fonte: Beco et al. (2013).

## 2.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das piodermites é, na quase totalidade das vezes, realizado apenas pela anamnese e exame físico e dermatológico detalhado, portanto, é um diagnóstico essencialmente clínico. A avaliação dos padrões e topografias lesionais são de imenso valor diagnóstico, porém alguns exames complementares podem ser necessários para auxiliar na exclusão de diagnósticos diferenciais. Estes exames seriam o citológico, histopatológico e a cultura e antibiograma de material proveniente de lesões cutâneas (BECO et al., 2013; LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020). As figuras 6 e 7 representam lesões características de piodermite superficial.



Figura 6 - Crostas melicéricas em cão da raça Maltês, lesão sugestiva de piodermitite superficial. Fonte: Arquivo pessoal da M. V. Márcia Sonoda (2020).



Figura 7 - Pápulas, pústulas e crostas melicéricas em cão, sugerindo um quadro de piodermitite superficial. Fonte: Arquivo pessoal da M. V. Márcia Sonoda (2020).

Além do diagnóstico da piodermitite, deve-se sempre realizar a busca pela doença de base que ocasionou a infecção, lembrando que as mais comuns são as alergopatias e dermatopatias parasitárias, hiperadrenocorticismo, hipotireoidismo, displasias foliculares e anormalidades de corneificação (BLOOM, 2014).

## 2.4.1 Citologia

A citologia é um método diagnóstico rápido, minimamente invasivo, de baixo custo e fácil execução (BECO et al., 2013; BLOOM, 2014). É indicada, no caso da avaliação de lesões cutâneas, para acrescentar informações ao diagnóstico ou confirmar a suspeita clínica.

Os métodos de coleta podem variar de acordo com o tipo de lesão existente. Deve-se escolher lesões representativas e recentes para aumentar a possibilidade de diagnóstico. No caso de lesões úmidas e exsudativas como crostas, pústulas e secreções, pode-se realizar a técnica de *imprint* ou decalque, encostando a lâmina diretamente na lesão. Nas lesões crostosas, realizar o decalque da região abaixo das crostas. Em pústulas, deve-se utilizar uma agulha estéril para rompê-la e encostar a lâmina no material purulento (MENDELSOHN; ROSENKRANTZ; GRIFFIN, 2006).

Para lesões secas, untuosas, descamativas e erodidas ou lesões anatomicamente difíceis de acessar, como no espaço interdigital, utiliza-se a fita de acetato. Deve-se pressionar firmemente o lado adesivo na região da lesão várias vezes para obter uma boa amostra. Em lesões onde a lâmina para o decalque ou fita de acetato não conseguem se acomodar, pode-se coletar o material com hastes de algodão e transferir para uma lâmina (MENDELSOHN; ROSENKRANTZ; GRIFFIN, 2006; BECO et al., 2013).

No caso de nódulos, placas, abscessos, linfonodos ou cistos, deve-se introduzir uma agulha no centro da lesão e realizar o movimento em “leque”, em várias direções antes de retirá-la da lesão e transferir para uma lâmina. Após, realizar um esfregaço, corar e analisar ao microscópio (MENDELSOHN; ROSENKRANTZ; GRIFFIN, 2006; BECO et al., 2013).

As lâminas coradas devem ser avaliadas ao microscópio quanto à presença de microrganismos e células inflamatórias. As colorações mais comumente utilizadas são Wright-Giemsa modificado e panótico rápido. Outras colorações como Ziehl-Neelsen também podem ser utilizadas, mas apresentam maior nível de dificuldade e dispendem maior tempo, sendo menos comumente utilizadas na rotina dos laboratórios (BECO et al., 2013).

Em piodermites superficiais, encontram-se grande quantidade de neutrófilos e figuras cocóides basofílicas, representando principalmente bactérias do gênero

*Staphylococcus* spp., que podem se apresentar em localização intra ou extracelular. Os neutrófilos podem estar íntegros ou degenerados (são maiores, com núcleos em cariorrexis). Neutrófilos degenerados com presença de cocos intracelulares confirmam a presença de infecção ativa (MENDELSOHN; ROSENKRANTZ; GRIFFIN, 2006; BECO et al., 2013; HILLIER et al., 2014). A figura 8 mostra uma lâmina de citologia cutânea em caso de piódermite superficial, contendo os elementos citados anteriormente.

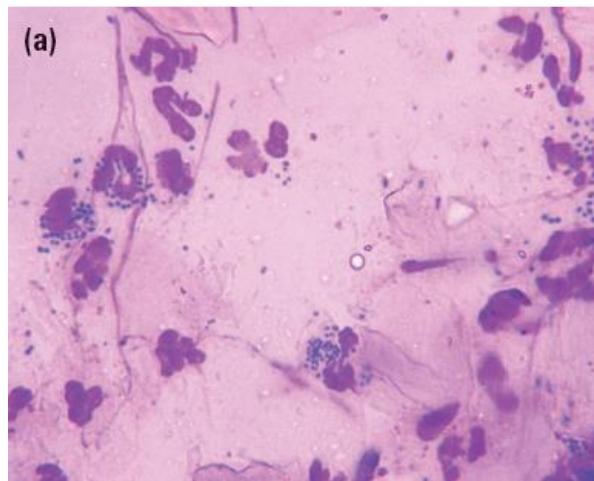


Figura 8 - Citologia cutânea de cão corada com Wright-Giemsa modificado. Aumento x 1000. Vários neutrófilos degenerados, bactérias cocóides azuladas extracelulares e intracelulares fagocitadas por neutrófilos. Fonte: Beco et al. (2013).

Em piódermes crônicas e/ou profundas, observam-se além de neutrófilos, macrófagos fagocitando bactérias, células gigantes multinucleadas e linfócitos. Dependendo da gravidade, os macrófagos estarão vacuolizados e degenerados. Nesses casos, encontram-se poucas bactérias livres. Além de cocos, bacilos acidófilos podem estar presentes, indicando a presença de bactérias dos prováveis gêneros *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp. e coliformes (MENDELSOHN; ROSENKRANTZ; GRIFFIN, 2006; BECO et al., 2013). A figura 9 ilustra os elementos citados.

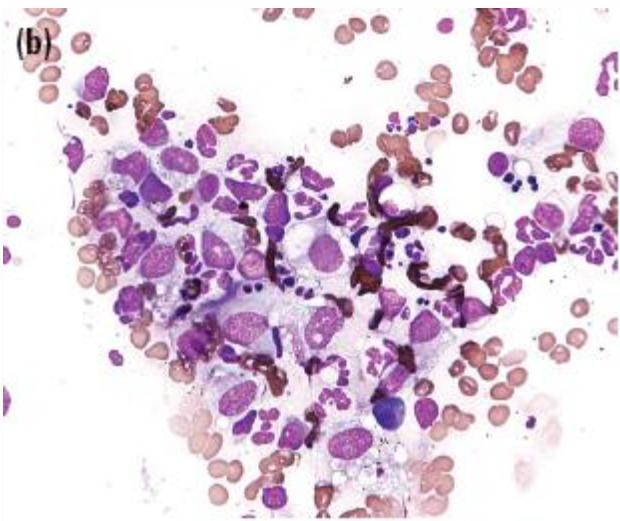


Figura 9 - Citologia cutânea por imprinting de furunculose de cão corada com Wright-Giemsa modificado. Aumento de x 1000. Presença de grandes macrófagos ativados, debríis celulares, neutrófilos degenerados. Além de linfócitos, plasmócitos e eritrócitos. Figuras bacterianas esparsas. Fonte: Beco et al. (2013).

Além disso, nas citologias cutâneas podem-se observar os queratinócitos anucleados (corneócitos), queratinócitos nucleados indicando paraqueratose (intensa reposição das camadas cutâneas devido à lesão), grânulos de querato-hialina e até células acantolíticas (queratinócitos de camadas mais profundas que perderam adesão a outros queratinócitos), que podem ser encontradas em casos de furunculose, por exemplo (MENDELSON; ROSENKRANTZ; GRIFFIN, 2006).

#### **2.4.2 Histopatologia**

O exame histopatológico não é utilizado para o diagnóstico definitivo das piodermites, pois o exame clínico juntamente com o exame citológico, costumam ser suficientes. Porém, em alguns casos é essencial para diagnosticar as doenças de base que predispõe à infecção secundária. Geralmente recomenda-se tratar a piodermite primeiro, pois pode prejudicar a identificação de lesões de outras doenças e na diferenciação com doenças imunomedidas que possuam os mesmos padrões lesionais (GORTEL, 2013).

Para coleta de material cutâneo, recomenda-se desinfecção da região da lesão com álcool e utilização de instrumentos e luvas estéreis. Realiza-se anestesia local, regional ou geral e coleta-se das áreas periféricas das lesões para comparação com tecido saudável/normal. Os fragmentos coletados devem ser armazenados em solução de formalina a 10% e posteriormente corados com hematoxilina e eosina (HE) ou Giemsa (ROJKO; HOOVER; MARTIN, 1978; BECO et al., 2013).

No caso de SCB, pode-se encontrar um padrão superficial, perivasicular e às vezes intersticial e dermatite hiperplásica. Hiperqueratose também foi encontrada, sendo ortoqueratótica focal ou difusa, ou paraqueratótica. Hiperplasia epidérmica foi variável, regular ou irregular; exocitose linfocítica; espongiose focal ou difusa; observação de cocos no estrato córneo; incontinência pigmentar leve a moderada. As células inflamatórias predominantes foram mastócitos, linfócitos, macrófagos, sendo menos comum neutrófilos, e raramente plasmócitos e eosinófilos (PIN et al., 2006).

Em piodermites superficiais, encontram-se pústulas neutrófilicas subcorneais contendo cocos, queratinócitos acantolíticos e neutrófilos degenerados. As pústulas apresentam-se rodeadas por leve edema intercelular (espongiose). Na derme, leve dermatite perivasicular neutrofílica com leve edema (BÄUMER et al., 2016). No caso de piodermite esfoliativa, observam-se pústulas superficiais epidermais, espongiose, com uma proeminente elevação do estrato córneo, cocos gram-positivos, neutrófilos degenerados (GROSS et al., 2005). A figura 10 ilustra um exemplo de exame histopatológico de colarinho epidérmico presente em cão diagnosticado com piodermite esfoliativa superficial.

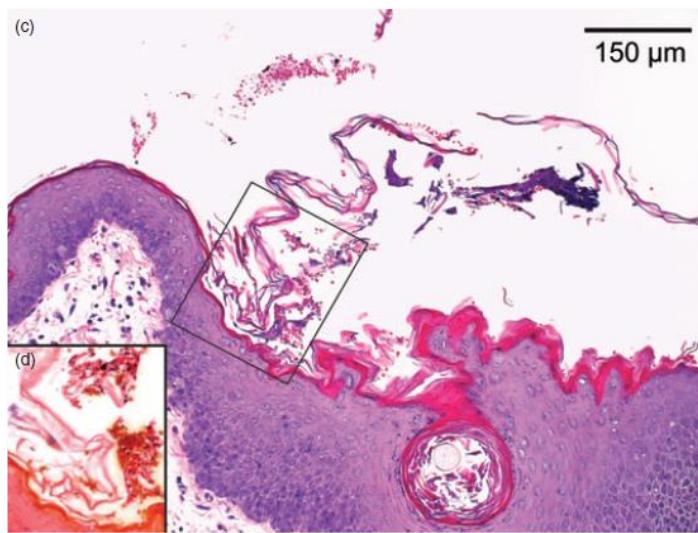


Figura 10 - Microscopia ótica de colarinho epidérmico de cão diagnosticado com piodermitite esfoliativa superficial.

Presença de pústula subcorneal com alguns neutrófilos.

Fonte: Olivry, T.; Linder, K. E. (2009).

Nas pododermatites recorrentes e persistentes, o exame histopatológico pode ser importante para investigar a presença de um fator predisponente, como a presença de corpos estranhos exógenos ou endógenos (fragmentos de pelos ou queratina), infecção bacteriana profunda, parasitas, fungos e neoplasias. Encontra-se perifoliculite, foliculite ou furunculose e inflamação piogranulomatosa (NUTTAL; HARVEY; MC KEEVER, 2009; MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013).

Nos demais tipos de piodermites o exame histopatológico é de pouca validade diagnóstica, sendo raramente solicitado.

#### 2.4.3 Cultura e antibiograma

A cultura de material tegumentar não é um exame rotineiramente utilizado no diagnóstico das piodermites. Como visto anteriormente, a citologia cutânea possui maior valor diagnóstico e deve ser utilizada como exame inicial, além disso, também pode-se comparar os resultados com o exame histopatológico, por exemplo (BECO et al., 2013).

Entretanto, existem algumas indicações para a realização deste exame, como infecções que representem risco à vida do animal, lesões consistentes com piodermitite profunda, bacilos observados na citologia, suspeita de infecções bacterianas incomuns (*Mycobacterium* sp.; *Actinomyces* sp.; *Nocardia* sp.), tratamento empírico e não efetivo com antibióticos e piodermites recorrentes. Além disso, infecções pós-cirúrgicas, feridas com retardo na cicatrização e pacientes que receberam um ou mais tipos de antibióticos de amplo espectro são mais propensos a apresentarem resistência antimicrobiana (MAY, 2006; GUARDABASSI; FONDAKI, 2009; GORTEL, 2013).

Para obter material biológico para cultura há vários métodos dependendo do padrão da lesão apresentada. Busca-se selecionar lesões representativas, mais recentes e íntegras. No caso de pústulas intactas, pode-se furar com uma agulha estéril e coletar o conteúdo com um *swab*. Em colarinhos epidérmicos, considerar a borda, e em crostas priorizar a coleta do material que está embaixo. No caso de pápulas eritematosas, pode-se debridar com uma agulha estéril e coletar o material com um *swab*; nas lesões profundas deve-se pressionar para drenar a secreção. O material deve ser transportado ao laboratório em meio de cultura adequado (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013).

Há vários métodos utilizados para o antibiograma, como difusão em discos, microdiluição ou macrodiluição em caldo e E-test (método gradiente). Um dos mais utilizados é o método de Kirby-Bauer ou difusão em disco, onde uma quantidade de bactérias é cultivada em placas de ágar na presença de discos impregnados de diferentes antimicrobianos. Com isso, há formação de um halo ao redor de cada disco, de acordo com o nível de inibição do crescimento das bactérias. Há um padrão de reconhecimento estabelecido por alguns comitês, como o *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) e o *British Society for Antimicrobial Chemotherapy* (BSAC), que determinam os tamanhos de cada halo para cada espécie de bactéria, indicando se o microrganismo é sensível ou resistente àquele fármaco (JORGENSEN; TURNIDGE, 2007; SCHWARZ et al., 2010). A figura 11 ilustra um exemplo de teste de difusão em disco Kirby-Bauer com as zonas de inibição ao redor de cada disco.

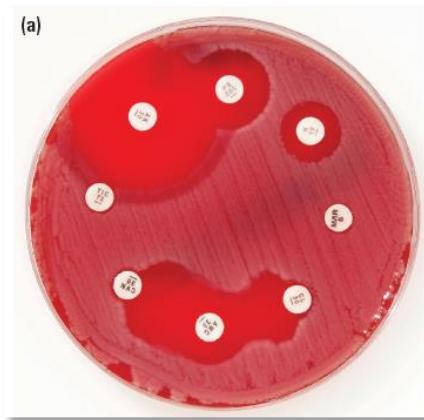


Figura 11 - Teste de antibiograma de difusão em disco Kirby-Bauer.

Fonte: Beco et al. (2013).

Outro método bastante utilizado é o de microdiluição em caldo, onde uma certa quantidade de bactérias é cultivada com diluições de diferentes antimicrobianos, e assim determina-se o MIC (*minimum inhibitory concentration*) ou CIM (concentração inibitória mínima), que é a menor concentração de um antibiótico que inibe completamente o crescimento de um microrganismo *in vitro* (JORGENSEN; TURNIDGE, 2007).

Já no E-teste, são utilizadas tiras contendo, ao longo delas, antimicrobianos com diferentes concentrações. Assim, produzem uma zona elíptica onde também pode-se identificar o MIC de acordo com o gradiente de inibição apresentado (JORGENSEN; TURNIDGE, 2007).

Mesmo com o teste, a interpretação dos resultados de antibiogramas deve ser cautelosa pois alguns fatores interferem na eficácia da droga *in vivo*, como o local de infecção, habilidade da droga de atingir as concentrações adequadas e ação bacteriostática ou bactericida. Outro ponto importante é que o clínico deve se atentar ao padrão fenotípico de resistência que aquele microrganismo apresenta para direcionar a escolha do tratamento. Como exemplo importante nas piodermites, deve-se avaliar a presença de resistência à oxacilina ou meticilina no caso de *Staphylococcus* sp. isolados das lesões, o que indicaria resistência a toda classe de beta-lactâmicos (SCHWARZ et al., 2010; TASCINI et al., 2016).

Há outros tipos de bactérias resistentes principalmente na medicina humana, como *Enterococcus* spp. resistentes a cefalosporinas, *Streptococcus* spp. resistentes a beta-lactâmicos e macrolídeos e *Pseudomonas* spp. resistentes a várias classes de antibióticos, por exemplo. Por isso, deve-se atentar ao padrão de multirresistência que os microrganismos possam apresentar, sendo caracterizada a multirresistência pela resistência a três ou mais classes de antibióticos (SCHWARZ et al., 2010; TASCINI et al., 2016).

Além disso, deve-se correlacionar os resultados com outros exames já realizados, principalmente citologia cutânea para diferenciar os microrganismos isolados de agentes causadores ou contaminantes.

Concluindo, o exame de cultura e antibiograma é essencial em alguns casos para direcionar a escolha do melhor tratamento e evitar a seleção de novas bactérias multirresistentes, o que tem grande importância na saúde animal e humana.

#### **2.4.4. Diagnósticos diferenciais**

Como diagnósticos diferenciais devemos considerar dermatoses que possuam o mesmo padrão lesional dos diferentes tipos de piódermes já citados, além de sempre investigar quais são as causas predisponentes para aquela infecção secundária.

Iniciando com as piódermes de superfície, no caso da dermatite piotraumática, deve-se diferenciar de doenças como demodicose, farmacodermia, dermatite psicogênica, dermatite de contato ou até neoplasias, embora menos frequente. Todas elas apresentam como principal manifestação prurido e dor local (LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020). Já sobre a síndrome de SCB, deve-se realizar exame citológico para diferenciação de malasseziose (PIN et al., 2006).

Nas piódermes superficiais, deve-se diferenciar o impetigo de dermatite alérgica à picada de pulgas e foliculite bacteriana, sendo que o padrão das pústulas pode trazer maiores informações. A foliculite bacteriana é muito semelhante à dermatofitose, porém também pode ser confundida com demodicose ou até pênfigo foliáceo (HILLIER et al., 2014; LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020).

A piodermite mucocutânea tem grande semelhança com uma variedade de dermatoses, como pênfigo, lúpus eritematoso, intertrigo, demodiciose e dermatite trofoalérgica. Já a piodermite esfoliativa deve ser diferenciada da própria foliculite bacteriana, pênfigo superficial, eritema multiforme, dermatofitose e até impetigo bolhoso senil (LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020).

Quanto às piodermites profundas, deve-se diferenciar de demodiciose, farmacodermia e enfermidades imunomediadas como pênfigo e lúpus eritematoso. Na piodermite nasal considerar furunculose eosinofílica de face, dermatite actínica, carcinoma espinocelular e lúpus eritematoso discóide. Na localização mentoniana, considerar demodiciose, dermatite de contato por plástico e acne (pouco frequente) (LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020).

A pododermatite ou piodermite interdigital tem uma variedade de diagnósticos diferenciais e dermatoses predisponentes, como alergopatias, demodiciose, malasseziose, dermatofitose, esporotricose, criptococose, neoplasias (linfoma epiteliotrópico, carcinoma de células escamosas), dermatoses endócrinas e síndrome do piogranuloma estéril (BAJWA, 2016; LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020).

Inevitavelmente após a resolução das piodermites, o médico veterinário deve continuar pesquisando a doença de base daquele paciente, começando com as doenças de apresentação semelhante e por fim as doenças menos frequentes, para chegar ao diagnóstico definitivo e recomendar o manejo adequado daquela condição apresentada, evitando recidivas do quadro em questão.

## 2.5 TRATAMENTO

O manejo terapêutico das piodermites é frequentemente multimodal, com diversos ativos antissépticos, antimicrobianos e corticosteróides em variadas formas farmacêuticas para terapia tópica, isolada ou combinadas com terapia sistêmica, dependendo do quadro do paciente.

O mais importante é conduzir um planejamento diagnóstico eficaz para caracterizar a doença de base, pois só assim evita-se falhas terapêuticas e/ou recorrência do quadro de piodermite. Além disso, alguns fatores como extensão e gravidade das lesões, temperamento do paciente, tipo de pelagem, ambiente onde

vive e o comprometimento do proprietário com o tratamento prescrito, são essenciais para o sucesso da terapia (HILLIER et al., 2014; LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020).

Estudos recentes utilizando princípios ativos alternativos, como extratos vegetais, mel, entre outras substâncias estão crescendo no mundo acadêmico. Com isso, deve-se atentar às novas possibilidades para minimizar o uso de antimicrobianos devido à sua alta capacidade de gerar resistência em certos gêneros de bactérias, principalmente *Staphylococcus* spp., impactando diretamente na saúde humana (MUELLER et al., 2012).

### 2.5.1 Terapia tópica

A terapia tópica vem sendo priorizada nos últimos anos devido ao constante crescimento dos níveis de resistência bacteriana nos animais e humanos. Com a ação localizada, o princípio ativo age majoritariamente a pele evitando a morte de bactérias sensíveis e sobrevivência de bactérias resistentes que são encontradas em outros órgãos, como intestinos, vesícula urinária e trato genital por exemplo, mantendo a microbiota destes locais equilibrada (HILLIER et al., 2014).

Da mesma forma, demais vantagens seriam resolução do quadro lesional mais rapidamente, diminuição do tempo de administração de antibióticos orais quando necessários, efeitos adversos mínimos ou inexistentes e eliminação de alérgenos, microrganismos e debris da superfície da pele com a ação dos banhos (BLOOM, 2014; HILLIER et al., 2014).

Algumas limitações incluem o comprometimento e disponibilidade do proprietário, pois a terapia tópica necessita de mais tempo e dedicação, dada a frequência de aplicações e/ou banhos, além da cooperação e temperamento do paciente e extensão da área a ser tratada, o que pode elevar o custo dos produtos utilizados (BLOOM, 2014).

Há algumas formas farmacêuticas utilizadas na medicina veterinária para aplicação tópica, como xampus, sprays, cremes, loções, pomadas, géis e até lenços umedecidos. Sem dúvida, a forma mais comumente prescrita pelos veterinários são os xampús terapêuticos, aplicados na maioria das vezes, entre duas a três vezes por semana, deixando agir no corpo por dez minutos para absorção dos ativos. O tempo de duração do tratamento varia entre quatro a oito semanas, sendo importante que

seja continuado por até sete dias após total cura clínica do animal (HILLIER et al., 2014).

### 2.5.1.1 Clorexidina

A clorexidina é um princípio ativo muito utilizado na maioria das formulações para tratamento de piodermites. É uma biguanida sintética desenvolvida na década de 1950, usada mundialmente como antisséptico na área médica, odontológica e médica veterinária, tendo afinidade maior pela parede celular de bactérias gram-positivas, porém, agindo também em gram-negativas. Tem ação bacteriostática, penetrando e rompendo a membrana citoplasmática das bactérias e causando extravasamento de seu conteúdo. Em concentrações bactericidas, forma precipitados intracelulares irreversíveis, causando a lise bacteriana. Além disso, também possui ação fungicida, fungistática e viricida para alguns tipos de vírus (DAVIES et al., 1954; BLOCK, 2000).

Diversos estudos reportaram a eficácia de concentrações diferentes de gluconato ou acetato de clorexidina na redução de contagem bacteriana em piodermites superficiais e/ou de superfície, variando de 0,5% a 4% (KWOCHKA; KOWALSKI, 1991; LLOYD; LAMPORT, 1999; LAMBRECHTS et al., 2004; EVANS et al., 2009). Foi observado que a ação antibacteriana não aumenta proporcionalmente com a concentração, uma vez que existem outros fatores que interferem nesse resultado, como a formulação e princípios ativos associados e que têm ação sinérgica, como tris-EDTA e miconazol por exemplo (HARPER; EPIS, 1987; LLOYD; LAMPORT, 1999; PERRINS; BOND, 2003). Além disso, a presença de debríss celulares e lesões cutâneas podem interferir no tempo de ação deste ativo (MURAYAMA et al., 2010).

Utilizado em formulações como xampu e spray para cães, causa mínima ou nenhuma reação local e possui atividade residual de dois dias (HALLIWELL, 1991; LEMARIE; HOSGOOD, 1995). Em um estudo realizado com aplicações de xampú e spray contendo 4% de digluconato de clorexidina para tratamento de piodermite superficial em cães, concluiu-se que foi igualmente efetivo à terapia sistêmica utilizando amoxicilina com ácido clavulânico 25 mg/kg, duas vezes ao dia por quatro semanas e igualmente eficaz contra MRSP e MSSP, evidenciando que é possível

realizar tratamento tópico como única modalidade terapêutica nas piodermites superficiais não complicadas (BORIO et al., 2015).

Todavia, apesar de todas as vantagens e amplo emprego desta substância, deve-se ficar atentos às possíveis reações adversas reportadas em humanos, como dermatite de contato (OSMUNDSEN, 1982), alterações corneanas (TABOR; BOSTWICK; EVANS, 1989), ototoxicidade (PEREZ et al., 2000) e reações anafiláticas ou anafilactoides (OKANO et al., 1989). Relatos de suscetibilidade reduzida no caso de uso humano existem (NOGUCHI et al., 2006), porém, na medicina veterinária não foram reportadas cepas resistentes à clorexidina, sendo inclusive recomendado seu uso em casos de MRSP (WALKER et al., 2020).

#### 2.5.1.2 Peróxido de benzoíla

É um agente antimicrobiano largamente utilizado para tratamento de piodermites superficiais e profundas devido ao seu amplo espectro de ação, abrangendo bactérias gram-positivas, gram-negativas e leveduras (KLIGMAN; LEYDEN; STEWART, 1977). Quando em contato com a pele, o peróxido de benzoíla é metabolizado em ácido benzóico e radicais livres de oxigênio, causando oxidação e rompimento da membrana celular bacteriana. Também tem efeito queratolítico, comedolítico, desengordurante, clareador e antipruriginoso, pois aumenta a perda de água transepidermica, diminui a concentração lipídica da pele e a quantidade de corneócitos, além disso, diminui a atividade das glândulas sebáceas e induz um *flush* folicular, reduzindo a contagem bacteriana nos folículos (CAMPBELL; SCHAEFFER, 1993; GUAGUERE, 1996).

Pode ser utilizado na forma de géis, cremes e xampus, com concentrações variando entre 2,5 a 5% e duração de ação de até 48 horas (KLIGMAN; LEYDEN; STEWART, 1977; KWOCHEKA; KOWALSKI, 1991). Em humanos, utiliza-se concentrações que variam de 2,5 a 10%, principalmente para acne. Porém, o uso de formulações humanas acima de 5% em cães e gatos não é recomendada devido aos efeitos adversos, como a alta ação secante sobre a pele, eritema, dor e prurido devido a irritação. Animais que possuem alergopatias cutâneas podem ser mais propensos a apresentar esse efeito irritante. Devido a este fato, também é recomendada a

associação com ativos emolientes e hidratantes (GUAGUERE, 1996; MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013).

A maioria dos estudos demonstrou que o peróxido de benzoíla tem eficácia de boa a excelente para quadros de piodermite superficial, diminuindo a contagem bacteriana (LLOYD; REYSS-BRION, 1984; KWOCHEKA; KOWALSKI, 1991; VIAUD; MAYNARD; SANQUER, 2012). Todavia, quando comparado com a clorexidina, esta última ainda apresenta maior eficácia (LOEFFLER; COBB; BOND, 2011; YOUNG et al., 2011; KLOOS et al., 2013). Um estudo *in vitro* demonstrou que bactérias sensíveis e resistentes tiveram a mesma suscetibilidade ao xampu de peróxido de benzoíla a 2,5%, sendo então recomendado para tratamento de bactérias multirresistentes (YOUNG et al., 2011). Em um estudo da década de 1990, foi comparado com etil lactato e foi demonstrado que ambos tem eficácia similar no tratamento das piodermites (ASCHER; MAYNARD; LAURENT, 1990).

#### 2.5.1.3 Etil lactato ou lactato de etila

O etil lactato é um ativo que quando penetra no folículo pilossebáceo é hidrolisado em etanol e ácido láctico, reduzindo o pH folicular e inibindo lipases bacterianas, tendo efeito bactericida e bacteriostático contra bactérias aeróbias e anaeróbias. Além disso, o etanol também dissolve ácidos graxos e diminui a secreção sebácea. Em humanos é utilizado no tratamento de acne vulgaris e na medicina veterinária, apesar de poucos estudos comprovando sua eficácia, pode ser utilizado nas formas de xampu, mousse ou loção, na concentração de 10% (PROTTEY et al., 1984; GUAGUERE, 1996). Alguns efeitos adversos passíveis de ocorrer são eritema, prurido e irritação, porém com menor frequência do que o peróxido de benzoíla (ASCHER; MAYNARD; LAURENT, 1990; MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). No Brasil, é raramente prescrito como opção de tratamento tópico cutâneo.

Há poucos estudos com formulações contendo etil lactato na medicina veterinária e os resultados são conflitantes. A maioria deles demonstrou que ativos como clorexidina 2 a 3% e peróxido de benzoíla a 2,5% possuem maior eficácia no tratamento da piodermite superficial (YOUNG et al., 2011; KLOOS et al., 2013). No estudo de Campbell et al., (1995), etil lactato foi menos eficaz do que água ou nenhum tratamento. Ramos et al., (2019) testou diferentes formulações em mousse e os

resultados demonstraram que mousse contendo ácido salicílico 2% e etil lactato 10% não demonstrou inibição bacteriana significante em comparação ao início do tratamento.

Por outro lado, De Jaham, (2003) comparou dois grupos de cães com piodermitite superficial que receberam tratamento sistêmico com cefalexina 25 a 30 mg/kg a cada 12 horas, e em um dos grupos foram associados dois banhos por semana com xampu de etil lactato 10%, resultando em resolução mais rápida das lesões cutâneas nesse segundo grupo. Porém, levantou-se a hipótese de que o simples ato de banhar os animais *de per se* possa ter contribuído com o menor tempo para a resolução do processo, não comprovando necessariamente suficiente atividade antimicrobiana deste ativo. Com isso, podemos concluir que são necessários mais estudos para verificar se esse ativo pode ser incluído na rotina de tratamento das piodermites nos cães.

#### 2.5.1.4 Triclosan

O triclosan é um composto bisfenol com ação antimicrobiana amplamente utilizado há 50 anos em produtos de cuidado pessoal humano (xampus, sabonetes e enxaguantes bucais), produtos de antisepsia hospitalar, desinfetantes e produtos veterinários. Tem amplo espectro de ação, porém atividade mais pronunciada contra bactérias gram-positivas, menor ação em bactérias gram-negativas (em *Pseudomonas aeruginosa* tem baixa eficácia), fungos e vírus (VISCHER; REGOS, 1973; JONES et al., 2000). Seu mecanismo de ação não está completamente elucidado, porém sabe-se que pode atuar em múltiplos alvos na célula bacteriana, causando sua ruptura. Sabe-se que age na síntese de RNA na célula, na produção de macromoléculas e no bloqueio da síntese de ácidos graxos (MCMURRY; OETHINGER; LEVY, 1998; LEVY et al., 1999; MCDONNELL; RUSSELL, 1999; RUSSEL, 2004).

Para uso nas piodermites caninas recomenda-se formulação na forma de xampus ou loções, com concentrações entre 0,2% a 2% (JONES et al., 2000; HILLIER et al., 2014), porém, estudos humanos mostram boa ação antimicrobiana em concentrações de 1%, inclusive contra MRSA (JONES et al., 2000). Um estudo também demonstrou eficácia idêntica contra isolados MSSP e MRSP (VALENTINE et

al., 2012). Em cães, outro estudo comparando vários xampus antibacterianos demonstrou boa eficácia do xampu composto por triclosan 0,5%, sulfur 2% e ácido salicílico 2% (KWOCHKA; KOWALSKI, 1991).

Considerando os efeitos adversos, podem ocorrer irritação na pele, aumento de manifestações alérgicas, alterações endócrinas e atividade carcinogênica (SCHWEIZER, 2001; ADOLFSSON-ERICI et al., 2002; LATCH et al., 2003), porém é considerado um composto seguro, com baixa ocorrência destes efeitos (DANN; HONTELA, 2011). Casos de resistência cruzada com outros antimicrobianos foi reportada *in vitro*, porém são necessários estudos clínicos para evidenciar resistência bacteriana na prática hospitalar humana e/ou veterinária (YAZDANKHAH et al., 2006; DANN; HONTELA, 2011), assim como para confirmar a eficácia desse ativo nas piodermites superficiais caninas.

#### 2.5.1.5 Hipoclorito de sódio e ácido hipocloroso

O hipoclorito de sódio, desinfetante utilizado comumente para desinfecção de hospitais humanos, veterinários e ambientes domésticos, vem sendo utilizado como antisséptico tópico no tratamento de infecções cutâneas superficiais e profundas em humanos e cães (RUTALA; WEBER, 1997; RUTALA et al., 1998). Ainda há poucos estudos na medicina veterinária, mas já foi relatada sua eficácia contra uma grande variedade de patógenos, como bactérias gram positivas e negativas, fungos e vírus (BEST; SPRINGTHORPE; SATTAR, 1994; MCDONNELL; RUSSELL, 1999). O hipoclorito de sódio na água é convertido em íons sódio e hipoclorito, que na sequência se estabiliza como ácido hipocloroso. Na faixa de pH entre 4 e 7 predomina o ácido hipocloroso e acima de pH 9, o hipoclorito de sódio. Seu mecanismo de ação consiste em oxidação de proteínas e ácidos graxos, inibindo enzimas importantes da membrana bacteriana, formação de derivados clorados nas bases nucleotídicas do DNA bacteriano, resultando em ação bactericida e antiinflamatória (CAMPER; MCFETERS, 1979; DENNIS; OLIVIERI; KRUSE, 1979; MCKENNA; DAVIES, 1988; BLOOMFIELD, 1996).

Estudos em humanos determinaram sua ação nas infecções cutâneas, incluindo MRSA, em concentrações variando entre 0,005% a 0,016%, na forma de banhos, geralmente duas vezes por semana com um tempo de contato entre 5 e 10

minutos (HUANG et al., 2009; FRITZ et al., 2011; LIU et al., 2011). Em cães, estudos realizados com o ativo sob a forma de xampus e sprays, indicaram concentrações entre 0,005% a 0,05% para o tratamento de piodermites caninas. Um estudo recente com piodermite superficial canina causada por MRSP, utilizou banhos com xampus contendo hipoclorito de sódio, ácido salicílico e agentes hidratantes três vezes na semana durante quatro semanas, deixando agir por 5 minutos a cada aplicação e teve como resultado boa resposta clínica e redução de carga bacteriana (FADOK; IRWIN, 2019). Já Bloom (2014) recomenda a aplicação de solução de hipoclorito de sódio 0,06 % a 0,12%, de duas a quatro vezes por semana em cães com piodermite. Em outro estudo (BANOVIC et al., 2017) com cães saudáveis, nos quais foi utilizado um spray com diluição de hipoclorito a 0,05%, observou-se redução na contagem de bactérias até sete dias após a aplicação. Além disso, estudos *in vitro* com bactérias e fungos também corroboram seu uso para estes tipos de infecção (PARISER et al., 2013; BANOVIC; LEMO, 2014; URI et al., 2016; BANOVIC et al., 2017).

Pode-se utilizar uma diluição feita com água sanitária comercial, obtendo uma solução final de 0,05% de hipoclorito de sódio ou realizar formulação de um xampu ou spray contendo a forma ativa, que seria o ácido hipocloroso. Este componente possui vantagens em relação ao hipoclorito de sódio, apresentando menor toxicidade para as células dos mamíferos, sendo menos irritante para a pele, mais estável e não provoca manchas ou clareia a pelagem do animal e objetos ao redor (KUNAWAROTE et al., 2010; JEFFERS, 2013).

Quanto aos efeitos adversos relatados em medicina humana, observou-se leve prurido e xerose cutânea, sendo que em concentrações maiores pode causar queimadura química, com necrose dérmica e subcutânea (SYKES; MANI; HIEBERT, 1986; BANOVIC et al., 2017). Em medicina veterinária inexistem relatos de reações adversas, sendo rara a observação de irritação na pele. Há um relato de caso sobre um cão com queimadura química facial após contato com água sanitária de uso doméstico, que geralmente atinge a concentração de 5,25% (KAWALILAK; FRANSSON; ALESSIO, 2017).

#### 2.5.1.6 Permanganato de potássio

Outro antisséptico que pode ser utilizado em dermatite úmida aguda, piodermites interdigitais e dermatites exsudativas é o permanganato de potássio. Possui efeito antisséptico e adstringente e pode ser utilizado em solução aquosa a 1:10000 até 1:40000 em forma de compressas úmidas ou pedilúvio, de três a quatro vezes ao dia (LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020).

#### 2.5.1.7 Ácido fusídico

É um antibiótico lipofílico, esteróide-símile, derivado do fungo *Fusidium coccineum* e que vem sendo utilizado na medicina humana desde a década de 1960 (GODTFREDSEN; VAGENDAL, 1962; ARIGONI et al., 1964; GODTFREDSEN et al., 1979). Seu modo de ação consiste na inibição da síntese proteica das bactérias sendo preferencialmente bacteriostático e, em altas concentrações, é bactericida, agindo principalmente em bactérias gram-positivas com destaque para o gênero *Staphylococcus* spp. (BARBER; WATERWORTH, 1962; UNOWSKY et al., 1986; POHLOD; SARAVOLATZ; SOMERVILLE, 1987). As bactérias gram-negativas são intrinsecamente resistentes devido a uma membrana que limita a captação e penetração intracelular desta substância (TANAKA; KINOSHITA; MASUKAWA, 1968).

É encontrado no mercado nas formas de pomada, gel, creme (JEFFERS, 2013) e colírio para uso tópico, como único ativo ou associado ao valerato de betametasona (MUELLER et al., 2012). Para uso humano, há formas de uso oral porém um estudo demonstrou que em cães não há absorção no trato gastrointestinal, limitando seu à forma tópica (SAIJONMAA-KOULUMIES; PARSONS; LLOYD, 1998). Estudos em cães demonstraram que sua absorção ocorre apenas nas camadas da epiderme sendo, portanto, indicado para piódermite superficial e de superfície, atingindo níveis terapêuticos após poucas horas de sua aplicação, níveis esses que podem ser mantidos com duas aplicações ao dia (DEGIM et al., 1999).

Alguns estudos com cães foram realizados nos últimos anos, recomendando o uso do ácido fusídico para tratamento de piodermites superficiais. Um desses estudos concluiu que a eficácia do tratamento tópico é a mesma do tratamento sistêmico com

amoxicilina com clavulanato de potássio e dexametasona parenteral por sete dias (COBB et al., 2005), enquanto outro demonstrou que o uso de colírio de ácido fusídico 1% nas mucosas de cães, pode contribuir para a diminuição da colonização por *S. pseudintermedius* tanto nas mucosas quanto na pele, sendo recomendado para a descolonização e controle em piodermites recorrentes (SAIJONMAA-KOULUMIES; PARSONS; LLOYD, 1998). Estudos *in vitro* também indicaram que todos os isolados de *S. pseudintermedius* e *S. aureus* de cães e gatos foram suscetíveis ao ativo, incluindo MRSP e MRSA (LOEFFLER et al., 2008; VANNI et al., 2009; VALENTINE et al., 2012). Porém, apesar de seis isolados terem apresentado CIMs altas em um estudo, sua relevância clínica ainda não foi comprovada devido ao fato de que a concentração atingida pelo antibiótico tópico é maior que a concentração necessária para eliminar aquelas bactérias sistemicamente (FROSINI et al., 2017).

Quanto à resistência a antibióticos, alguns estudos já reportaram CIMs elevadas de algumas cepas de *Staphylococcus* sp., entre 8 e 16 mg/L, e uma cepa de MRSA com 256 mg/L (LOEFFLER et al., 2008). Apesar disso, a maioria dos isolados encontrados nos cães são sensíveis ao ácido fusídico. Frosini et al., (2019) encontraram alguns isolados de *S. pseudintermedius* e *S. aureus* que continham genes de resistência ao ácido fusídico descritos em humanos, como *fusA*, *fusB*, *fusC*, *gacA/B* e *smr*. Porém, foi observado que a resistência apresentada era de baixo nível e novos estudos são necessários para verificar a relevância clínica desses achados.

Quanto aos efeitos adversos, raros foram reportados em humanos, como dermatite de contato (KIM et al., 1993), distúrbios gastrintestinais, erupções cutâneas, distúrbios na função hepática e trombocitopenia imunomediada (EL-KASSAR et al., 1996; WERNER; RUSSELL, 1999), porém em cães, como a absorção é limitada à epiderme e não se utiliza por via oral, estes efeitos não foram relatados (SAIJONMAA-KOULUMIES; PARSONS; LLOYD, 1998).

#### 2.5.1.8 Mupirocina

A mupirocina (ácido pseudomônico) é um antibiótico produzido pela *Pseudomonas fluorescens* utilizado na medicina humana topicalmente desde 1985 com espectro de ação amplo contra bactéria gram-positivas, principalmente do gênero *Staphylococcus* sp. e *Streptococcus* sp. (WILKINSON; PRICE, 1984; SUTHERLAND

et al., 1985; WARD; CAMPOLI-RICHARDS, 1986; DOWLING, 1996). Bactérias gram-negativas são intrinsecamente resistentes. A mupirocina inibe competitivamente a síntese proteica das bactérias, tem uma estrutura única, o que dificulta a existência de resistência cruzada com outras moléculas de antibiótico e é bactericida em altas concentrações (WILKINSON; PRICE, 1984; LEYDEN, 1987; PARENTI; HATFIELD; KEYDEN, 1987; GEOFFRAY; CHOSIDOW; REVUZ, 1990; GUAGUERE, 1996).

Está disponível no mercado como pomada a 2% com veículo de polietilenoglicol. Este ativo vem sendo utilizado na medicina humana para infecções bacterianas cutâneas, mas também para descolonização de narinas de pacientes que possuem MRSA (GUAGUERE, 1996; HENKEL; FINLAY, 1999; AMMERLAAN et al., 2009). Em cães, já foi relatada sua eficácia em piodermites superficiais, furunculose, abscesso interdigital e acne (WERNER; RUSSELL, 1999; MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013). Estudos em ratos demonstraram que há pequena absorção deste fármaco na circulação, e sua meia-vida plasmática é de 30 minutos, o que impossibilita sua utilização sistêmica (WILKINSON; PRICE, 1984; LAWRENCE et al., 2009). Em cães, é recomendada a aplicação duas vezes ao dia, deixando agir por 10 minutos para absorção e ativação da ação da molécula na pele (BURROWS, 1994). Um estudo relatou que a diluição de um tubo de 30g em 60 mL de água morna, resulta em uma solução de mupirocina 1% que pode ser borrifada em forma de spray em lesões disseminadas (JEFFERS, 2013).

Em estudos realizados nos últimos vinte anos, foi observado que a maioria das cepas isoladas de cães com piodermite são suscetíveis à mupirocina, sendo portanto, recomendada para tratamento dessa afecção (GUAGUERE, 1996; LOEFFLER et al., 2008; FULHAM et al., 2010; VALENTINE et al., 2012; JEFFERS, 2013), porém, mais recentemente, já existem relatos de cepas resistentes à mupirocina na Croácia, Estados Unidos, Austrália, Coréia, Inglaterra e Polônia (MATANOVIC et al., 2013; GODBEER; GOLD; LAWHON, 2014; MÜŞTAK; SAREYYÜPOĞLU; DİKER, 2014; PARK et al., 2018; ROSSI et al., 2018; KIZERWETTER-SWIDA; CHROBAK-CHMIEL; RZEWUSKA, 2019). A utilização deste ativo tem grande importância em saúde pública devido ao fato de ser utilizado em humanos principalmente para o tratamento de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina. Com isso, seu uso na veterinária deve ser cauteloso e restrito a casos específicos.

Os efeitos adversos observados em humanos podem estar mais relacionados ao veículo, que tem efeito nefrotóxico (polietilenoglicol), do que ao princípio ativo em

si. São eles eritema, prurido e ressecamento da pele (WARD; CAMPOLI-RICHARDS, 1986). Em cães e gatos apenas foi observado eritema leve (GUAGUERE, 1996). Porém, há um relato no Brasil de farmacodermia em um cão que havia iniciado o tratamento com spray aquoso de mupirocina a 0,2% após quatro dias de aplicação (FERREIRA et al., 2018).

#### 2.5.1.9 Sulfadiazina de prata

A sulfadiazina de prata é um composto sintetizado no ano de 1968 e vem sendo utilizado desde então na medicina humana principalmente para prevenção e tratamento de infecções secundárias a queimaduras, infecções oculares e verrugas (FOX JR., 1968; MCDONNELL; RUSSELL, 1999). Seu modo de ação é considerado bactericida devido à ligação ao DNA bacteriano e inibição da transcrição (íon prata) e bacteriostático, pela desestabilização da membrana celular bacteriana causada pela sulfadiazina (COWARD; CARR; ROSENKRANZ, 1973; MODAK; FOXJR., 1973; HOFFMANN, 1984). Tem ótimo efeito contra *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, porém também inibe uma série de outros gêneros de bactérias gram-positivas e negativas, vírus e fungos (CARR; WLODKOWSKI; ROSENKRANZ, 1973; WLODKOWSKI; ROSENKRANZ, 1973; CHANG; WEINSTEIN, 1975).

Está disponível na apresentação em creme a 1%. Na medicina veterinária há poucos estudos com este ativo no tratamento de piodermites. Um estudo demonstrou resolução total de lesão superficial causada por *P. aeruginosa* em cão, com uso a cada 12 horas durante três semanas (HILLIER et al., 2006). Os efeitos adversos são raros, mas em humanos já foi relatada cristalúria, síndrome nefrótica e erupções cutâneas (OWENS; III; BRACKETTJR., 1974; MONAFO; AYVAZIAN, 1978). Não há relatos de reações adversas em cães. Resistência bacteriana a este composto já foi relatada em estudos humanos em algumas espécies de bactérias como *Acinetobacter baumannii* (DESHPANDE; CHOPADE, 1994), *Escherichia coli* (STARODUB; TREVORS, 1990), *Salmonella enterica* sorovar *Typhimurium* (MCHUGH et al., 1975) e *Pseudomonas* spp. (HEGGLERS; ROBSON, 1978; HAEFELI; FRANKLIN; HARDY, 1984).

Por outro lado, um estudo *in vitro* com cepas MRSA e *S. aureus* resistentes a mupirocina concluiu que a sulfadiazina de prata pode ser utilizada no tratamento e descolonização de humanos portadores destas bactérias (SCHUENCK et al., 2004). Com isso, o uso deste ativo ainda segue altamente recomendado para o tratamento de feridas em humanos e cães.

#### 2.5.1.10 Outros antimicrobianos

Além dos antimicrobianos descritos anteriormente, há outras substâncias frequentemente utilizadas no tratamento de lesões de piodermites caninas, como a rifamicina em forma de spray, bacitracina, neomicina e polimixina B, geralmente associadas entre si ou a glicocorticóides em forma de cremes ou pomadas, além de gentamicina e ciprofloxacina nas formas de creme, gel, loção e spray (LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020).

Quanto ao espectro de ação, recomenda-se utilizar rifamicina e bacitracina para bactérias gram-positivas e ciprofloxacina, polimixina B, gentamicina, neomicina para bactérias gram-negativas, principalmente *Pseudomonas* spp. Uma observação importante é que a neomicina tem maior potencial de sensibilização/irritação cutânea, ademais, é nefrotóxica assim como a gentamicina, sendo ambas contraindicadas para tratamento de lesões muito extensas devido à maior probabilidade de absorção sistêmica dos fármacos (ROSENKRANTZ, 2006; LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020).

Levando em consideração que a mupirocina e o ácido fusídico são largamente utilizados na medicina humana para tratamento de pacientes portadores de MRSA, deve-se evitar seu uso na medicina veterinária. Com isso, preferem-se antimicrobianos como gentamicina, neomicina e bacitracina por exemplo, por serem ativos usados há muitos anos para infecções não complicadas, onde não são realizados exames de cultura e antibiograma (BLOOM, 2014).

## 2.5.2 Terapia sistêmica

A terapia antimicrobiana sistêmica das piodermites é indicada em algumas situações específicas, como por exemplo, padrão generalizado e/ou grave das lesões, piodermites profundas e pacientes com baixa resposta à terapia tópica isolada. Nestes casos, recomenda-se associar os dois tipos de terapia para melhores resultados (BECO et al., 2013; HILLIER et al., 2014; LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020).

Deve-se considerar também fatores inerentes ao animal e seu proprietário, como o temperamento do animal, a facilidade na administração de medicamentos por via oral e tempo que o proprietário tem disponível para seguir o que foi prescrito adequadamente. Deve-se deixar claro ao proprietário que o tratamento é longo e que são necessárias pelo menos três semanas no caso das piodermites superficiais, e seis semanas nas piodermites profundas para alcançar resolução do quadro, sendo que é recomendado continuar com o tratamento por mais sete a dez dias constatada a resolução total das lesões, no caso de piodermite superficial e 14 a 21 dias no caso de piodermite profunda (HILLIER et al., 2014; LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020).

Em casos específicos, como piodermites recorrentes e piodermites profundas, é indicada a introdução de um antibiótico de amplo espectro em um primeiro momento e realização de cultura e antibiograma para adequar o tratamento posteriormente, evitando assim indução de resistência bacteriana (BECO et al., 2013; BLOOM, 2014).

### 2.5.2.1 Antibióticos de primeira escolha

Em casos não complicados, geralmente de ocorrência primária, recomenda-se a escolha de um antibiótico com espectro de ação em cocos gram-positivos, devido ao fato de serem os agentes etiológicos mais frequentes na piodermite canina. Os antibióticos de primeira escolha seriam os beta-lactâmicos, com destaque para cefalosporinas de primeira geração e aminopenicilinas (BECO et al., 2013; LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020).

A cefalexina é uma cefalosporina de primeira geração empregada amplamente em infecções cutâneas. Seu uso na dermatologia veterinária foi consolidado por vários estudos, tanto na terapia de piodermites superficiais quanto

nas piodermites profundas (GRAVINO; CERUNDOLO; AGRESTI, 1990; BLANCO; WOLBERG, 2004; CHERNI et al., 2006; ŠPRUČEK et al., 2007; TOMA et al., 2008). Seu mecanismo de ação é a inibição da síntese de parede bacteriana, sendo bactericida (MASON; KIETZMANN, 1999). Está disponível comercialmente tanto em apresentações para uso humano quanto veterinário, em comprimidos e suspensão oral. Utiliza-se a dose de 22 a 30 mg/kg a cada 12 horas. Seus efeitos adversos mais comuns são êmese e diarréia, que podem ser evitados com a prescrição de protetores de mucosa gastrintestinal (LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020). Reações de hipersensibilidade são menos frequentes, mas podem ocorrer (MASON; KIETZMANN, 1999).

Outro antibiótico amplamente utilizado como primeira escolha para uma grande variedade de infecções tanto em medicina humana quanto em veterinária é a amoxicilina potencializada com clavulanato de potássio. Seu modo de ação consiste em inibição da síntese de parede celular, sendo então considerada bactericida (HARVEY; HUNTER, 1999). Há anos esse antibiótico vem sendo estudado e sua eficácia na piodermitite canina já foi comprovada (LLOYD et al., 1997; LITTLEWOOD et al., 1999; KALIM et al., 2017). Está disponível no mercado humano e veterinário nas formas de comprimido e suspensão oral. Utiliza-se a dose de 20 a 25 mg/kg a cada 12 horas (ou 8 horas, dependendo do caso). Os efeitos adversos também são gastrintestinais, porém menos frequentes quando comparados com a cefalexina (LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020).

#### 2.5.2.2 Antibióticos de segunda escolha

Os antibióticos de segunda linha são prescritos apenas mediante suscetibilidade comprovada pelo exame de cultura e antibiograma, quando as opções de primeira escolha não podem ser utilizadas. Exemplos são as cefalosporinas de terceira geração e as quinolonas (BECO et al., 2013; LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020).

Há dez anos foi lançada no mercado veterinário a cefovecina injetável, mas infelizmente parece que seu uso vem sendo banalizado. Apesar de ser recomendada apenas para situações específicas, quais sejam, quadros refratários à terapia convencional, pacientes que não estão aceitando medicações por via oral e/ou

pacientes irascíveis, sua indicação vem sendo feita para infecções que seriam normalmente resolvidas com antibióticos de amplo espectro por via oral, como os citados anteriormente. É prescrita como uma aplicação subcutânea na dose de 8 mg/kg com intervalo entre doses de 14 dias (SIX et al., 2008; LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020).

As quinolonas (enrofloxacina, marbofloxacina, orbifloxacina, ciprofloxacina) são indicadas para uso apenas quando os antibióticos de primeira linha de escolha não forem adequados ou quando o resultado do antibiograma mostrar sensibilidade (BECO et al., 2013; LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020). Seu modo de ação consiste na inibição da enzima DNA girase bacteriana, inibindo a síntese de DNA, sendo assim bactericida. Seu espectro de ação é mais pronunciado em bactérias gram-negativas, com boa ação em *Pseudomonas* spp. e *Mycoplasma* sp., porém também age em gram-positivas (PARADIS et al., 1990). Algumas delas estão disponíveis no mercado veterinário na forma de comprimidos. No caso da enrofloxacina, utiliza-se a dose de 5 a 10 mg/kg a cada 12 ou 24 horas. Marbofloxacina na dose de 2,5 a 5 mg/kg a cada 24 horas e orbifloxacina 2,5 a 7,5 mg/kg a cada 24 horas (BECO et al., 2013; LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020). Seus principais efeitos adversos são gastrintestinais, mas também não devem ser utilizados em cães filhotes e jovens, devido ao efeito degenerativo de cartilagens (PARADIS et al., 1990). Diversos estudos em piodermites superficiais e profundas foram realizados, comprovando a eficácia em ambas (CARLOTTI et al., 1999; PARADIS et al., 2001; SCOTT; PETERS; MILLER, 2006; BAXTER; VOGELNEST, 2008; RESTREPO et al., 2010; REDDY et al., 2014).

#### 2.5.2.3 Antibióticos de terceira escolha

Outros antibióticos também podem ser utilizados na piodermite canina mediante sensibilidade da cepa bacteriana no antibiograma. São eles: cefadroxila, ceftiofur, clindamicina, cloranfenicol, doxiciclina, rifampicina, sulfonamidas potencializadas, aminoglicosídeos, entre outros (WHITE, 1996; LARSSON JR.; HENRIQUES, 2020). Porém, a escolha deve tomar por base a disponibilidade de acordo com a região, o custo, efeitos adversos e indicadores individuais de cada paciente.

### 2.5.3 Terapias alternativas em estudo

Estudos com terapias antimicrobianas alternativas em medicina veterinária vem crescendo nos últimos dez anos. Óleos essenciais, extratos de plantas, bacterinas, mel medicinal e fototerapia foram estudados e alguns deles possuem resultados animadores, porém, ainda não existem estudos consistentes fundamentando a recomendação com segurança e eficácia no tratamento das piodermites.

Um estudo *in vitro* utilizando fototerapia com luz azul em isolados bacterianos demonstrou redução significativa de contagem de colônias de MRSA, mas não teve o mesmo efeito em colônias de MRSP e MSSP. Com isso, os autores recomendam esta modalidade para tratamento de lesões cutâneas localizadas, causadas por MRSA, com duração de trinta minutos. A pele precisa de preparo com tricotomia e antisepsia para aumentar a profundidade de penetração da luz. (SCHNEDEKER et al., 2017).

Em um estudo *in vivo* utilizando um total de 36 cães apresentando piódermite interdigital e dividido em dois grupos, onde o grupo A recebeu apenas antibioticoterapia via oral (cefalexina 20 mg/kg a cada 12 horas) e o grupo B recebeu a combinação da terapia sistêmica e a fototerapia com luz azul duas vezes por semana, em um período de 12 semanas, os autores concluíram que o grupo B apresentou melhora no quadro lesional mais rapidamente, apesar de não saberem elucidar o mecanismo de ação específico da fototerapia, embora existam evidências de que possua ação imunomoduladora (MARCHEGIANI et al., 2019).

As bacterinas são definidas como suspensão de bactérias lisadas ou atenuadas usadas na forma injetável para induzir e aumentar a imunidade contra certos patógenos e doenças. São estudadas no tratamento de piódermite bacteriana em cães desde a década de 1990 e sabe-se que apresentam efeito imunomodulador (BECKER et al., 1989). Um estudo demonstrou significativa melhora de lesões de piódermite superficial recorrente em cães em associação ao tratamento com antibiótico via oral e aplicações subcutâneas de lisados de *S.pseudintermedius* autógenos em comparação com cães recebendo apenas antibiótico oral (CURTIS; LAMPSON; LLOYD, 2006).

Outro estudo longitudinal randomizado conduzido com 13 cães apresentando piódermite secundária a dermatite atópica, utilizou aplicações subcutâneas de lisado

de *S. aureus* durante 26 semanas, associado com antibioticoterapia por via oral por 4 a 6 semanas em um grupo, demonstrando que os animais deste protocolo não apresentaram episódios recorrentes de piodermitite após o término do tratamento oral, ao contrário daqueles que não receberam, concluindo que a bacterina atua também como preventivo de recorrência de novas lesões (SOLOMON; FARIAS; PIMPÃO, 2016).

Já Wilson et al., (2019) em um estudo retrospectivo analisou 231 casos de cães que receberam lisado bacteriano autógeno de *S. pseudintermedius* durante um período de 12 anos. Os autores observaram que os animais passaram a receber antibioticoterapia oral por menos tempo e em menor frequência em comparação com o período anterior ao tratamento com bacterinas. Deste modo, concluíram que este tipo de terapia adjuvante pode reduzir a necessidade de antibióticos sistêmicos no manejo de piodermites recorrentes.

Quanto aos extratos de plantas, são utilizados para fins medicinais há anos na medicina humana e medicina veterinária devido a seus efeitos antimicrobianos, repelentes e antioxidantes (DEANS; RITCHIE, 1987). Devido a esse fato, os estudos com cães na medicina veterinária vêm crescendo na última década (SONG et al., 2013; BENIGNOR; FABRIÈS; BAILLEUX, 2016; MERONI et al., 2020).

Alguns estudos *in vitro* demonstraram a eficácia de óleos essenciais contra cepas de *S. pseudintermedius* sensíveis e resistentes à meticilina. Song et al., (2013) demonstraram que o óleo de manuka (*Leptospermum scoparium*) inibiu significantemente a formação de biofilme por MSSP e MRSP sem diferença entre elas. Meroni et al., (2020) analisaram a eficácia *in vitro* de óleos essenciais de melaleuca (*Melaleuca alternifolia*), alecrim (*Rosmarinus officinalis*), gel de mel de manuka e própolis contra cepas de *S. pseudintermedius* isoladas de cães com piodermitite superficial e concluíram que todos estes produtos possuem ação antibacteriana significativa, sendo o gel de mel de manuka o mais promissor e que apresentou menor CIM.

Um outro estudo *in vitro* publicado recentemente demonstrou a eficácia de onze óleos essenciais contra isolados de MSSP e MRSP de cães e obtiveram melhores resultados com óleos de caneleira-verdadeira (*Cinnamomum zeylanicum*), erva-cidreira (*Melissa officinalis*), manuka (*Leptospermum scoparium*), segurelha das montanhas (*Satureja montana*) e capim-limão (*Cymbopogon citratus*), sendo bons candidatos para estudos *in vivo* (NOCERA et al., 2020).

Estudos *in vivo* também foram realizados, observando redução do tempo de resolução de lesões de piódermite superficial canina com a associação de um spray contendo extratos de plantas (W16P576 WECMEP) e outro contendo óleo de manuka e lavanda, ácidos graxos essenciais e N-acetilcisteína com antibioticoterapia oral (cefalexina 15 mg/kg) em comparação aos animais que receberam apenas tratamento sistêmico (BENSIGNOR; FABRIÈS; BAILLEUX, 2016; BÄUMER; JACOBS; TAMAMOTO-MOCHIZUKI, 2019).

Estudos com mel medicinal também vêm sendo realizados. Oliveira; Devesa; Hill, (2018) demonstraram boa eficácia *in vitro* de um gel comercial contendo 40% de mel de grau clínico contra isolados de MRSP, MSSP e *Malassezia pachydermatis*. Jakobsson (2011) reportou a eficácia do mesmo gel em cães com piódermite superficial e encontrou eficácia de 85% após 14 dias, comparando com a mesma eficácia de um xampu contendo clorexidina 3%. Já Brosseau et al., (2020) não encontraram bons resultados com um gel comercial contendo 100% de mel de manuka para tratamento de intertrigo nasal em 16 cães comparativamente com o grupo controle (placebo), não recomendando este produto como terapia de escolha.

A divergência dos resultados demonstra que, apesar de promissores, são necessários estudos bem delineados para comprovação da eficácia *in vivo*.

## 2.6 PROGNÓSTICO

O prognóstico é bom no caso das piódermes superficiais, onde as lesões não são graves e causam pouco mal estar ao paciente. No caso das piódermes profundas, onde as lesões são mais dolorosas e a qualidade de vida é prejudicada, o prognóstico é reservado e também é dependente da doença de base que predispõe às infecções cutâneas, além da resposta ao tratamento.

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A piodermite canina é uma afecção muito comum na rotina dermatológica, sendo geralmente secundária a uma doença de base, como por exemplo as alergopatias. Na maioria das vezes não é uma doença grave e a identificação da doença de base e instituição de um tratamento adequado permite o estabelecimento de um bom prognóstico com relação a essa enfermidade. Entretanto, o fato de o diagnóstico ser fundamentalmente clínico e o quadro lesional se assemelhar ao de outras doenças, implica em que o clínico redobre sua atenção a esse diagnóstico. Além disso, alguns casos podem ser realmente graves, com quadros recorrentes, lesões generalizadas e até comprometimento sistêmico. Nesses casos, dependendo da gravidade do prurido e/ou da dor, há um impacto importante na qualidade de vida do paciente e também do proprietário, o que pode ser determinante para a continuidade do tratamento e, em alguns casos, até a preservação da vida do animal.

Principalmente nos casos mais graves, estabelecer um bom canal de comunicação com o cliente é fundamental. O fato de muitas vezes serem necessários vários banhos ou a administração de antimicrobianos em horários corretos, muitas vezes caros e com uso prolongado, pode ser um fator determinante para o insucesso do tratamento. Por isso, a indicação do melhor tratamento deve ser feita em parceria, em uma conversa franca e, sempre que possível, de acordo com a disponibilidade financeira e de tempo do proprietário, até para minimizar falhas no uso do antimicrobiano.

Nas últimas décadas, tem-se preconizado, sempre que possível, o uso da terapia tópica, principalmente com agentes antissépticos para evitar indução de resistência bacteriana. O risco de desenvolvimento de resistência e mesmo da colonização de humanos por esses microrganismos, além da possibilidade de contaminação ambiental são reais. Com isso, o médico veterinário, como profissional de saúde, deve ser criterioso ao concluir o diagnóstico e instituir o tratamento, evitando práticas como o uso inadvertido de antimicrobianos sistêmicos, a troca frequente de princípios ativos, principalmente por falhas nas condutas iniciais e realizar o tratamento por tempo menor do que o recomendado/necessário. A importância em saúde pública não deve ser negligenciada, para evitar a cepas multirresistentes aos antimicrobianos, que afinal, são os mesmos utilizados pelos seres humanos.

## REFERÊNCIAS

- ADOLFSSON-ERICI, M. et al. Triclosan, a commonly used bactericide found in human milk and in the aquatic environment in Sweden. ***Chemosphere***, v. 46, p. 1485–1489, 2002.
- AFSHAR, M.; GALLO, R. L. Innate immune defense system of the skin. ***Veterinary Dermatology***, v. 24, p. 32-e9, 2013.
- AMMERLAAN, H. S. M. et al. Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage: a systematic review. ***Clinical Infectious Diseases***, v. 48, n. 7, p. 922–930, 2009.
- ARCIOLA, C. R. et al. Antibiotic Resistance in Exopolysaccharide-Forming *Staphylococcus Epidermidis* Clinical Isolates From Orthopaedic Implant Infections. ***Biomaterials***, v. 26, n. 33, p. 6530–6535, 2005.
- ARIGONI, D. et al. The stereochemistry of fusidic acid. ***Experientia***, v. 20, p. 344–347, 1964.
- ASCHER, F.; MAYNARD, L.; LAURENT, J. Controlled trial of ethyl lactate and benzoyl peroxide shampoos in the management of canine surface pyoderma and superficial pyoderma. ***Advances in Veterinary Dermatology***, p. 375–382, 1990.
- BAJWA, J. Canine pododermatitis. ***Canadian Veterinary Journal***, v. 57, p. 991–993, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2834510/pdf/16454391.pdf>>.
- BANNOEHR, J. et al. Genomic and Surface Proteomic Analysis of the Canine Pathogen *Staphylococcus Pseudintermedius* Reveals Proteins That Mediate Adherence to the Extracellular Matrix. ***Infection and immunity***, v. 79, n. 8, p. 3074–3086, 2011.
- BANOVIC, F. et al. Diluted sodium hypochlorite (bleach) in dogs: antiseptic efficacy, local tolerability and in vitro effect on skin barrier function and inflammation. ***Veterinary Dermatology***, v. 29, n. 1, p. 6-e5, 2017.
- BANOVIC, F.; LEMO, N. In vitro evaluation of the use of diluted sodium hypochlorite (bleach) against *Staphylococcus pseudintermedius*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Malassezia pachydermatis*. ***Veterinary Dermatology***, v. 25, n. 3, p. 233–234, 2014.
- BARBER, M. Methicillin-resistant staphylococci. ***Journal of Clinical Pathology***, v. 14, p. 385–393, 1961.
- BARBER, M.; WATERWORTH, P. M. Antibacterial activity in vitro of Fucidin. ***Lancet***, p. 932–933, 1962.
- BASSETT, R. J.; BURTON, G. G.; ROBSON, D. C. Antibiotic responsive ulcerative dermatoses in German shepherd dogs with mucocutaneous pyoderma. ***Australian***

**Veterinary Journal**, v. 82, n. 8, p. 485–489, 2004.

BÄUMER, W. et al. Establishing a canine superficial pyoderma model. **Journal of Applied Microbiology**, v. 122, n. 2, p. 331–337, 2016.

BÄUMER, W.; JACOBS, M.; TAMAMOTO-MOCHIZUKI, C. Efficacy study of a topical treatment with a plant extract with antibiofilm activities using an in vivo model of canine superficial pyoderma. **Veterinary Dermatology**, v. 31, n. 2, p. 86–89, 2019.

BAXTER, C. G.; VOGELNEST, L. J. Multifocal papular deep bacterial pyoderma in a Boxer dog caused by *Pseudomonas aeruginosa*. **Australian Veterinary Journal**, v. 86, n. 11, p. 435–439, 2008.

BECKER, A. M. et al. Propionibacterium acnes immunotherapy in chronic recurrent canine pyoderma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 3, n. 1, p. 26–30, 1989.

BECO, L. et al. Suggested guidelines for using systemic antimicrobials in bacterial skin infections (1): Diagnosis based on clinical presentation, cytology and culture. **Veterinary Record**, v. 172, n. 3, p. 72, 2013.

BEEVER, L. et al. Paper Increasing antimicrobial resistance in clinical isolates of *Staphylococcus intermedius* group bacteria and emergence of MRSP in the UK. **Veterinary Record**, p. 1–7, 2014.

BENSIGNOR, E.; FABRIÈS, L.; BAILLEUX, L. A split-body, randomized, blinded study to evaluate the efficacy of a topical spray composed of essential oils and essential fatty acids from plant extracts with antimicrobial properties. **Veterinary Dermatology**, v. 27, n. 6, p. 464-e123, 2016.

BERNARD, J. J.; GALLO, R. L. Protecting the boundary: the sentinel role of host defense peptides in the skin. **Cellular and molecular life sciences**, v. 68, n. 13, p. 2189–2199, 2011.

BEST, M.; SPRINGTHORPE, V. S.; SATTAR, S. A. Feasibility of a combined carrier test for disinfectants: studies with a mixture of five types of micro-organisms. **American Journal of Infection Control**, v. 22, n. 3, p. 152–162, 1994.

BLANCO, A. D.; WOLBERG, A. Double-blinded comparative study of the efficacy of azithromycin and cephalexin in canine pyoderma. **Veterinary Dermatology**, v. 15, n. s1, p. 42–42, 2004.

BLOCK, S. S. Chlorhexidine. In: WILLIAMS AND WILKINS (Ed.). **Disinfection, Sterilization, and Prevention**. [s.l.: s.n.]p. 321–336, 2000.

BLOOM, P. Canine superficial bacterial folliculitis: Current understanding of its etiology, diagnosis and treatment. **Veterinary Journal**, v. 199, n. 2, p. 217–222, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.11.014>>.

BLOOMFIELD, S. F. Chlorine and iodine formulations. In: ASCENZI, J. M. (Ed.). **Handbook of disinfectants and antiseptics**. New York, N.Y.: Marcel Dekker, Inc.,

1996. p. 133–158.

BOOST, M. V.; O'DONOUGHUE, M.; JAMES, A. Investigation of the role of dogs as reservoirs of *Staphylococcus aureus* and the transmission of strains between pet owners and their dogs. **Hong Kong Medical Journal**, v. 14, n. SUPP5, p. 15–18, 2008.

BORIO, S. et al. Effectiveness of a combined (4% chlorhexidine digluconate shampoo and solution) protocol in MRS and non-MRS canine superficial pyoderma: A randomized, blinded, antibiotic-controlled study. **Veterinary Dermatology**, v. 26, n. 5, p. 339-e72, 2015.

BOTONI, L. S. et al. Prevalence and in vitro susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) from skin and nostrils of dogs with superficial pyoderma. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 36, n. 12, p. 1178–1180, 2016.

BOURGUIGNON, E. et al. Description of Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* from canine pyoderma in Minas Gerais state, Brazil. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 68, n. 2, p. 299–306, 2016.

BROSSEAU, G. et al. Medical honey for canine nasal intertrigo: A randomized, blinded, placebo-controlled, adaptive clinical trial to support antimicrobial stewardship in veterinary dermatology. **PLoS ONE**, v. 15, p. 1–23, 2020.

BURROWS, A. K. Residual antimicrobial action of 2% mupirocin ointment (Bactoderm). In: Proceedings of the eleventh annual meeting of the American Academy of Veterinary Dermatology and American College of Veterinary Dermatology, **Anais...**1994.

CAMPBELL, K. J. et al. Effects of four antibacterial soaps/ shampoos on surface bacteria of the skin of dogs. **Proceedings of the eleventh annual meeting of the American Academy of Veterinary Dermatology and American College of Veterinary Dermatology**, v. 434, 1995.

CAMPBELL, K. J.; SCHAEFFER, D. J. Effects of four veterinary shampoos on transepidermal water losses, hydration of the stratum corneum, skin surface lipid concentration, skin surface pH, and corneocyte count in dogs. **Proceedings of the nineth annual meeting of the American Academy of Veterinary Dermatology and American College of Veterinary Dermatology**, p. 96–97, 1993.

CAMPER, A. K.; MCFETERS, G. A. Chlorine injury and the enumeration of waterborne coliform bacteria. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 37, n. 3, p. 633–641, 1979.

CARLOTTI, D. N. et al. Therapy of difficult cases of canine pyoderma with marbofloxacin: a report of 39 dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 40, p. 265–270, 1999.

CARR, H. S.; WLODKOWSKI, T. J.; ROSENKRANZ, H. S. Silver sulfadiazine: In vitro

antibacterial activity. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 4, n. 5, p. 585–587, 1973.

CEFAI, C.; ASHURST, S.; OWENS, C. Human Carriage of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Linked With Pet Dog. **Lancet**, v. 344, p. 539–540, 1994.

CHANG, T.-W.; WEINSTEIN, L. In vitro activity of silver sulfadiazine against Herpesvirus hominis. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 132, n. 1, p. 79–81, 1975.

CHERNI, J. A. et al. Comparison of the efficacy of cefpodoxime proxetil and cephalixin in treating bacterial pyoderma in dogs. **International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v. 4, n. 2, p. 85–93, 2006.

COBB, M. A. et al. Topical fusidic acid/betamethasone-containing gel compared to systemic therapy in the treatment of canine acute moist dermatitis. **Veterinary Journal**, v. 169, n. 2, p. 276–280, 2005.

COUTO, I. et al. Development of Methicillin Resistance in Clinical Isolates of Staphylococcus sciuri by Transcriptional Activation of the *mecA* Homologue Native to the Species. **Journal of Bacteriology**, v. 185, n. 2, p. 645–653, 2003.

COWARD, J. E.; CARR, H. S.; ROSENKRANZ, H. S. Silver sulfadiazine effect on the ultrastructure of *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 3, n. 5, p. 621–624, 1973.

CRAIG, M. Diagnosis and management of pyoderma in the dog. **In Practice**, v. 25, p. 418–425, 2003.

CURTIS, C. F.; LAMPORT, A. I.; LLOYD, D. H. Masked, controlled study to investigate the efficacy of a *Staphylococcus intermedius* autogenous bacterin for the control of canine idiopathic recurrent superficial pyoderma. **Veterinary Dermatology**, v. 17, n. 3, p. 163–168, 2006.

DANN, A. B.; HONTELA, A. Triclosan: environmental exposure, toxicity and mechanisms of action. **Journal of Applied Toxicology**, v. 31, n. 4, p. 285–311, 2011.

DAVIES, G. E. et al. 1:6-Di- 4'-chlorophenyldiguanidohexane (hibitane); laboratory investigation of a new antibacterial agent of high potency. **British Journal of Pharmacology and Chemotherapy**, v. 9, n. 2, p. 192–196, 1954.

DAVIS, J. A. et al. Carriage of methicillin-resistant staphylococci by healthy companion animals in the US. **Letters in Applied Microbiology**, v. 59, n. 1, p. 1–8, 2014.

DE JAHAM, C. Effects of an ethyl lactate shampoo in conjunction with a systemic antibiotic in the treatment of canine superficial bacterial pyoderma in an open-label, non placebo-controlled study. **Veterinary Therapeutics**, v. 4, p. 94–100, 2003.

DE LENCASTRE, H. et al. Molecular aspects of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 33, n. 1, p.

7–24, 1994.

DEANS, S. G.; RITCHIE, G. Antibacterial properties of plant essential oils. **International Journal of Food Microbiology**, v. 5, n. 2, p. 165–180, 1987.

DEGIM, I. T. et al. In vitro percutaneous absorption of fusidic acid and betamethasone 17-valerate across canine skin. **Journal of Small Animal Practice**, v. 40, n. 11, p. 515–518, 1999.

DENNIS, W. H.; OLIVIERI, V. P.; KRUSE, C. W. The reaction of nucleotides with aqueous hypochlorous acid. **Water Research**, v. 13, n. 4, p. 357–362, 1979.

DESHPANDE, L. M.; CHOPADE, B. A. Plasmid-mediated silver resistance in *Acinetobacter baumannii*. **Biometals**, v. 7, p. 49–56, 1994.

DETWILER, A. et al. Multi-drug and methicillin resistance of staphylococci from canine patients at a veterinary teaching hospital ( 2006 – 2011 ). **Veterinary Quarterly**, v. 33, n. 2, p. 60–67, 2013.

DEVRIESE, L. A. et al. *Staphylococcus pseudintermedius* sp. nov., a coagulase-positive species from animals. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 55, n. 4, p. 1569–1573, 2005.

DIEKEMA, D. J. et al. Survey of Infections Due to *Staphylococcus* Species: Frequency of Occurrence and Antimicrobial Susceptibility of Isolates Collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific Region for the SENTRY Antimicrobial Surveillanc. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 32, n. 2, p. S114-132, 2001.

DOS SANTOS, T. P. et al. Systematic review on global epidemiology of methicillin-resistant *staphylococcus pseudintermedius*: Inference of population structure from multilocus sequence typing data. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, n. OCT, p. 1–12, 2016.

DOWLING, P. M. Antimicrobial therapy of skin and ear infections. **Veterinary Pharmacology**, v. 37, p. 695–699, 1996.

DUIM, B. et al. Changes in the population of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* and the dissemination of antimicrobial resistant phenotypes in the Netherlands. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 54, n. 2, p. 283–288, 2015.

DUIM, B. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* among dogs in the description of novel SCCmec variants. **Veterinary Microbiology**, v. 213, p. 136–141, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2017.11.022>>.

DZIEWANOWSKA, K. et al. Comparison of the Beta-Toxins From *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus Intermedius*. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 335, n. 1, p. 102–108, 1996.

ECKHOLM, N. G. et al. Prevalence of and risk factors for isolation of meticillin-resistant *Staphylococcus* spp. from dogs with pyoderma in northern California , USA. **Veterinary Dermatology**, v. 24, p. 154–162, 2013.

EDWARDS, V. M. et al. Characterization of the Canine Type C Enterotoxin Produced by *Staphylococcus Intermedius* Pyoderma Isolates. **Infection and immunity**, v. 65, n. 6, p. 2346–2352, 1997.

EL-KASSAR, N. et al. Fusidic acid induced acute immunologic thrombocytopenia. **British Journal of Haematology**, v. 93, p. 427–431, 1996.

EVANS, L. K. M. et al. The efficacy of chlorhexidine gluconate in canine skin preparation - Practice survey and clinical trials. **Journal of Small Animal Practice**, v. 50, n. 9, p. 458–465, 2009.

FADOK, V. A.; IRWIN, K. Sodium Hypochlorite/Salicylic Acid Shampoo for Treatment of Canine Staphylococcal Pyoderma. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 55, n. 3, p. 117–123, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6628>>.

FAZAKERLEY, J. et al. Heterogeneity of *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from atopic and healthy dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 6, p. 578–585, 2010.

FEBLER, A. T. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) among employees and in the environment of a small animal hospital. **Veterinary Microbiology**, v. 221, p. 153–158, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.06.001>>.

FENG, Y. et al. Prevalence and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in pets from South China. **Veterinary Microbiology**, v. 160, n. 3–4, p. 517–524, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2012.06.015>>.

FERREIRA, T. C. et al. Reação farmacodérmica após administração tópica de mupirocina em cão. **Ciência Animal**, v. 28, n. 4, p. 38–40, 2018.

FOX JR., C. L. Silver sulfadiazine-a new topical therapy for Pseudomonas in burns. **Archives of surgery**, v. 96, n. 2, p. 184–188, 1968.

FRANCIS, J. S. et al. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. **Clinical Infectious Diseases**, v. 40, n. 1, p. 100–107, 2005.

FRANK, L. A. et al. Risk of colonization or gene transfer to owners of dogs with meticillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. **Veterinary Dermatology**, v. 20, n. 5–6, p. 496–501, 2009.

FRITZ, S. A. et al. Effectiveness of measures to eradicate *Staphylococcus aureus* carriage in patients with community-associated skin and soft-tissue infections: a randomized trial. **Infection control and hospital epidemiology**, v. 32, n. 9, p. 872–

880, 2011.

FROGINI, S. M. et al. Opportunities for topical antimicrobial therapy: Permeation of canine skin by fusidic acid. **BMC Veterinary Research**, v. 13, n. 1, p. 1–8, 2017.

FROGINI, S. M. et al. Genetic resistance determinants to fusidic acid and chlorhexidine in variably susceptible staphylococci from dogs. **BMC Microbiology**, v. 19, n. 1, p. 1–10, 2019.

FULHAM, K. S. et al. In vitro susceptibility testing of meticillin-resistant and meticillin-susceptible staphylococci to mupirocin and novobiocin. **Veterinary Dermatology**, v. 22, p. 88–94, 2010.

FUTAGAWA-SAITO, K. et al. Prevalence and Characterization of Leukotoxin-Producing *Staphylococcus intermedius* in Isolates from Dogs and Pigeons. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 42, n. 11, p. 5324–5326, 2004a.

FUTAGAWA-SAITO, K. et al. Identification and Prevalence of an Enterotoxin-Related Gene, Se-Int, in *Staphylococcus Intermedius* Isolates From Dogs and Pigeons. **Journal of applied microbiology**, v. 96, n. 6, p. 1361–1366, 2004b.

FUTAGAWA-SAITO, K. et al. Prevalence of virulence factors in *Staphylococcus intermedius* isolates from dogs and pigeons. **BMC Veterinary Research**, v. 2, n. 4, 2006.

FUTAGAWA-SAITO, K. et al. Identification of first exfoliative toxin in *Staphylococcus pseudintermedius*. **FEMS Microbiology Letters**, v. 301, n. 2, p. 176–180, 2009.

GALLO, R. L. et al. Syndecans, cell surface heparan sulfate proteoglycans, are induced by a proline-rich antimicrobial peptide from wounds. **Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America**, v. 91, n. 23, p. 11035–11039, 1994.

GALLO, R. L.; NAKATSUJI, T. Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin. **The journal of investigative dermatology**, v. 131, p. 1974–1980, 2011.

GARBACZ, K. et al. Pathogenicity potential of *Staphylococcus pseudintermedius* strains isolated from canine carriers and from dogs with infection signs. **Virulence**, v. 4, n. 3, p. 255–259, 2013.

GEOFFRAY, G.; CHOSIDOW, O.; REVUZ, J. La mupirocine: pharmacologie et indications therapeutiques. **Annales de Dermatologie et de Venereologie**, v. 117, p. 753–757, 1990.

GODBEER, S. M.; GOLD, R. M.; LAWHON, S. D. Prevalence of Mupirocin Resistance in *Staphylococcus pseudintermedius*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 52, n. 4, p. 1250–1252, 2014.

GODTFREDSEN, W. O. et al. Metabolites of Fusidium coccineum. **Tetrahedron**, v.

35, n. 20, p. 2419–2431, 1979.

GODTFREDSEN, W. O.; VAGENDAL, S. The structure of fusidic acid. **Tetrahedron**, v. 18, p. 1029, 1962.

GÓMEZ-SANZ, E. et al. Detection and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in healthy dogs in La Rioja , Spain. **Comparative Immunology , Microbiology and Infectious Diseases**, v. 34, p. 447–453, 2011.

GÓMEZ-SANZ, E. et al. Animal and human *Staphylococcus aureus* associated clonal lineages and high rate of *Staphylococcus pseudintermedius* novel lineages in Spanish kennel dogs : Predominance of *S. aureus* ST398. **Veterinary Microbiology**, v. 166, p. 580–589, 2013a.

GÓMEZ-SANZ, E. et al. High diversity of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* lineages and toxicogenic traits in healthy pet-owning household members. Underestimating normal household contact? **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 36, n. 1, p. 83–94, 2013b. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cimid.2012.10.001>>.

GORTEL, K. Recognizing Pyoderma. More Difficult than it May Seem. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 43, n. 1, p. 1–18, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.09.004>>.

GORTELL, K. et al. Methicillin resistance among staphylococci isolated from dogs. **Veterinary Clinical Medicine**, v. 60, n. 12, p. 1526–1530, 1999.

GRAVINO, A. E.; CERUNDOLO, R.; AGRESTI, A. Use of cephalexin in the oral therapy of deep pyoderma in dogs. **Obiettivi e Documenti Veterinari**, v. 11, n. 9, p. 13–15, 1990.

GRONTHAL, T. et al. Large Outbreak Caused by Methicillin Resistant *Staphylococcus pseudintermedius* ST71 in a Finnish Veterinary Teaching Hospital – From Outbreak Control to Outbreak Prevention. **PLoS ONE**, v. 9, n. 10, p. 1–11, 2014.

GROSS, T. L. et al. **Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathologic diagnosis**. 2. ed. Oxford - United Kingdom: Blackwell Science Ltd., 2005.

GUAGUERE, E. Topical treatment of canine and feline pyoderma. **Veterinary Dermatology**, v. 7, n. 3, p. 145–151, 1996.

GUARDABASSI, L.; FONDATI, A. Prudent and rational use of antibiotics for treatment of canine and feline pyoderma. **Veterinaria**, v. 23, p. 11–22, 2009.

GUARDABASSI, L.; SCHWARZ, S.; LLOYD, D. H. Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 54, n. 2, p. 321–332, 2004.

HAEFELI, C.; FRANKLIN, C.; HARDY, K. Plasmid-determined silver resistance in *Pseudomonas stutzeri* isolated from a silver mine. **Journal of Bacteriology**, v. 158, n.

1, p. 389–392, 1984.

HAENNI, M. et al. Characterisation of clinical canine meticillin-resistant and meticillin-susceptible *Staphylococcus pseudintermedius* in France. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 2, p. 119–123, 2014.

HAJEK, V. *Staphylococcus intermedius*, a New Species Isolated from Animals. **International Journal of Systematic Bacteriology**, v. 26, n. 4, p. 401–408, 1976.

HALLIWELL, R. Rational use of shampoos in veterinary dermatology. **Journal of Small Animal Practice**, v. 32, p. 401–407, 1991.

HARBARTH, S. et al. Risk Factors for Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Surgical Site Infection. **Infection control and hospital epidemiology**, v. 29, n. 9, p. 890–893, 2008.

HARPER, W. E.; EPIS, J. A. Effect of chlorhexidine/EDTA/Tris against bacterial isolates from clinical specimens. **Microbios**, v. 51, n. 207, p. 107–112, 1987.

HARVEY, R. G.; HUNTER, P. A. The properties and use of penicillins in the veterinary field, with special reference to skin infections in dogs and cats. **Veterinary Dermatology**, v. 10, n. 3, p. 177–186, 1999.

HARVEY, R. G.; LLOYD, D. H. **The Distribution of Bacteria (Other than Staphylococci and Propionibacterium acnes) on the Hair, at the Skin Surface and Within the Hair Follicles of Dogs***Veterinary Dermatology*, 1995.

HASMAN, H. et al. Spa Type Distribution in *Staphylococcus Aureus* Originating From Pigs, Cattle and Poultry. **Veterinary Microbiology**, v. 141, n. 3–4, p. 326–331, 2010.

HEGTERS, J. P.; ROBSON, M. C. The emergence of silver sulphadiazine resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Burns**, v. 5, n. 2, p. 184–187, 1978.

HENKEL, T.; FINLAY, J. Emergence of resistance during mupirocin treatment: is it a problem in clinical practice? **Journal of Chemotherapy**, v. 11, p. 331–337, 1999.

HENZLER-WILDMAN, K. A. et al. Perturbation of the Hydrophobic Core of Lipid Bilayers by the Human Antimicrobial Peptide LL-37. **Biochemistry**, v. 43, n. 26, p. 8459–8469, 2004.

HILL, P. B. et al. Erratum: Survey of the prevalence, diagnosis and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice (Veterinary Record (2006) vol. 158 (232-236)). **Veterinary Record**, v. 158, n. 22, p. 763, 2006.

HILLIER, A. et al. Pyoderma caused by *Pseudomonas aeruginosa* infection in dogs : 20 cases. **Veterinary Dermatology**, v. 17, n. 6, p. 432–439, 2006.

HILLIER, A. et al. Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases). **Veterinary**

**Dermatology**, v. 25, n. 3, p. 163-e43, 2014.

HOFFMANN, A. R. et al. The skin microbiome in healthy and allergic dogs. **PLoS ONE**, v. 9, n. 1, 2014.

HOFFMANN, S. Silver sulfadiazine: an antibacterial agent for topical use in burns. **Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 18, p. 119–126, 1984.

HUANG, J. T. et al. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. **Pediatrics**, v. 123, n. 5, p. 808–814, 2009.

HUBER, H. et al. Prevalence and characteristics of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci from livestock, chicken carcasses, bulk tank milk, minced meat, and contact persons. **BMC Veterinary Research**, v. 7, n. 6, 2011.

IHRKE, P. J. An overview of bacterial skin disease in the dog. **British Veterinary Journal**, v. 143, n. 2, p. 112–118, 1987.

ISHIHARA, K. et al. Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* ST169 and novel ST354 SCC mec II – III isolates related to the worldwide ST71 clone. **Epidemiology and Infection**, v. 144, p. 434–442, 2016.

IYORI, K. et al. Identification of a novel *Staphylococcus pseudintermedius* exfoliative toxin gene and its prevalence in isolates from canines with pyoderma and healthy dogs. **FEMS Microbiology Letters**, v. 312, n. 2, p. 169–175, 2010.

IYORI, K. et al. *Staphylococcus pseudintermedius* exfoliative toxin EXI selectively digests canine desmoglein 1 and causes subcorneal clefts in canine epidermis. **Veterinary Dermatology**, v. 22, n. 4, p. 319–326, 2011.

JAKOBSSON, Z. Jakobsson Z. Pilotstudie f€or att utv€ardera effekten av L-Mesitran Honungsbaserad s\_arsalva – vid behandling av yt-pyoderma hos hund. [Pilot study to evaluate the effect of L-Mesitran Honeybased wound ointment - in the treatment of surface pyoderma in do. Disponível em: <[https://stud.epsilon.slu.se/%0A2224/1/jakobsson\\_z\\_110131.pdf](https://stud.epsilon.slu.se/%0A2224/1/jakobsson_z_110131.pdf)>. Acesso em: 8 out. 2020.

JANEWAY JR., C.; MEDZHITOV, R. Innate immune recognition. **Annual review of immunology**, v. 20, p. 197–216, 2002.

JEFFERS, J. G. Topical Therapy for Drug-Resistant Pyoderma in Small Animals. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 43, n. 1, p. 41–50, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.09.006>>.

JEVONS, M. Celbenin-resistant staphylococci. **British Medical Journal**, v. 1, p. 124–125, 1961.

JONES, R. D. et al. Triclosan: a review of effectiveness and safety in health care settings. **The American Journal of Infection Control**, v. 28, p. 184–196, 2000.

- JORGENSEN, J. H.; TURNIDGE, J. D. . Susceptibility Test Methods: Dilution and Disk Diffusion Methods. In: **Manual of Clinical Microbiology**. 9. ed. [s.l.] American Society of Microbiology, 2007. p. 1152–1172.
- KALIM, M. O. et al. Therapeutic management of pyoderma in a dog. **Journal of Veterinary Parasitology**, v. 6, n. 3, p. 2052–2055, 2017.
- KAWALILAK, L. T.; FRANSSON, B. A.; ALESSIO, T. L. Management of a facial partial thickness chemical burn in a dog caused by bleach. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 27, n. 2, p. 224–231, 2017.
- KIM, C. H. et al. Two cases of allergic contact dermatitis to sodium fusidate. **Korean Journal of Dermatology**, v. 31, p. 944–947, 1993.
- KIZERWETTER-SWIDA, M.; CHROBAK-CHMIEL, D.; RZEWUSKA, M. High-level mupirocin resistance in methicillin-resistant staphylococci isolated from dogs and cats. **BMC Veterinary Research**, v. 15, n. 238, p. 1–5, 2019.
- KLIGMAN, A. M.; LEYDEN, J. J.; STEWART, R. New Uses for Benzoyl Peroxide: a Broad-Spectrum Antimicrobial Agent. **International Journal of Dermatology**, v. 16, n. 5, p. 413–417, 1977. n, I. et al. Residual antibacterial activity of dog hairs after therapy with antimicrobial shampoos. **Veterinary Dermatology**, v. 24, n. 2, p. 250-e54, 2013.
- KMIECIAK, W.; SZEWCZYK, E. M. Are zoonotic Staphylococcus pseudintermedius strains a growing threat for humans? **Folia Microbiologica**, v. 63, n. 6, p. 743–747, 2018.
- KUNAWAROTE, S. et al. Effect of dentin pretreatment with mild acidic HOCl solution on microtensile bond strength and surface pH. **Journal of dentistry**, v. 38, n. 3, p. 261–268, 2010.
- KWOCHKA, K. W.; KOWALSKI, J. J. Prophylactic efficacy of four antibacterial shampoos against Staphylococcus intermedius in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 52, n. 1, p. 115–118, 1991.
- LAARHOVEN, L. M. et al. Longitudinal study on methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius in households. **PLoS ONE**, v. 6, n. 11, p. 1–6, 2011.
- LAMBRECHTS, N. E. et al. A prospective comparison between stabilized glutaraldehyde and chlorhexidine gluconate for preoperative skin antisepsis in dogs. **Veterinary Surgery**, v. 33, n. 6, p. 636–643, 2004.
- LARSEN, R. F. et al. Diversity of Staphylococcus pseudintermedius in carriage sites and skin lesions of dogs with superficial bacterial folliculitis: potential implications for diagnostic testing and therapy. **Veterinary Dermatology**, v. 29, n. 4, p. 291-e100, 2018.

LARSSON JR., C. E.; HENRIQUES, D. A. Piodermites. In: LARSSON, C. E.; LUCAS, R. (Ed.). **Tratado de medicina externa: dermatologia veterinária**. 2. ed. São Caetano do Sul, SP: Interbook, 2020. p. 501–540.

LATCH, D. E. et al. Photochemical conversion of triclosan to 2,8-dichlorodibenzo-p-dioxin in aqueous solution. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 158, n. 1, p. 63–66, 2003.

LAWRENCE, C. M. et al. Systemic absorption of mupirocin after application of mupirocin ointment to healthy and dermatologically diseased skin. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 1, n. 2, p. 83–86, 2009.

LEMARIE, R. J.; HOSGOOD, G. Antiseptics and disinfectants in small animal practice. **Compendium On Continuing Education For The Practicing Veterinarian**, v. 17, p. 1339–1351, 1995.

LEONARD, B. C. et al. Activity, expression and genetic variation of canine  $\beta$ -defensin 103: A multifunctional antimicrobial peptide in the skin of domestic dogs. **Journal of Innate Immunity**, v. 4, n. 3, p. 248–259, 2012.

LEVY, C. W. et al. Molecular basis of triclosan activity. **Nature**, v. 398, n. 6726, p. 383–384, 1999.

LEYDEN, J. S. Mupirocin: a new topical antibiotic. **Seminary of Dermatology**, v. 6, p. 48–54, 1987.

LINEK, M.; FAVROT, C. Impact of canine atopic dermatitis on the health-related quality of life of affected dogs and quality of life of their owners. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 5, p. 456–462, 2010.

LITTLEWOOD, J. D. et al. Clindamycin hydrochloride and clavulanate-amoxycillin in the treatment of canine superficial pyoderma. **Veterinary Record**, v. 144, n. 24, p. 662–665, 1999.

LIU, C. et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. 3, p. 285–292, 2011.

LLOYD, D. H. et al. Treatment of canine pyoderma with co-amoxyclav: comparison of two dose rates. **The Veterinary Record**, v. 141, p. 439–441, 1997.

LLOYD, D. H.; LAMPORT, A. I. Activity of chlorhexidine shampoos in vitro against *Staphylococcus intermedius*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Malassezia pachydermatis*. **Veterinary Record**, v. 144, n. 19, p. 536–537, 1999.

LLOYD, D. H.; LAMPORT, A. I.; FEENEY, C. Sensitivity to antibiotics amongst cutaneous and mucosal isolates of canine pathogenic staphylococci in the UK, 1980–96. **Veterinary Dermatology**, v. 7, p. 171–175, 1996.

LLOYD, D. H.; REYSS-BRION, A. Le Peroxyde de benzoyle: efficacité clinique et bactériologique dans le traitement des pyodermites chroniques. **Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie**, v. 19, p. 445–449, 1984.

LOEFFLER, A. et al. Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Among Staff and Pets in a Small Animal Referral Hospital in the UK. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 56, n. 4, p. 692–697, 2005.

LOEFFLER, A. et al. In vitro activity of fusidic acid and mupirocin against coagulase-positive staphylococci from pets. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 62, n. 6, p. 1301–1304, 2008.

LOEFFLER, A.; COBB, M. A.; BOND, R. Comparison of a chlorhexidine and a benzoyl peroxide shampoo as sole treatment in canine superficial pyoderma. **Veterinary Record**, v. 169, n. 10, p. 3–7, 2011.

LOEFFLER, A.; LLOYD, D. H. What has changed in canine pyoderma? A narrative review. **Veterinary Journal**, v. 235, p. 73–82, 2018.

MALUPING, R. R.; PAUL, N. C.; MOODLEY, A. Antimicrobial Susceptibility of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Pseudintermedius* isolated from Veterinary Clinical Cases in the UK. Antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from veterinary clinical. **British Journal of Biomedical Science**, v. 71, n. 2, p. 55–57, 2014.

MANIAN, F. A. Asymptomatic Nasal Carriage of Mupirocin-Resistant, Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA) in a Pet Dog Associated With MRSA Infection in Household Contacts. **Clinical Infectious Diseases**, v. 36, n. 2, p. e26–e28, 2003.

MARCHEGIANI, A. et al. Fluorescence biomodulation in the management of canine interdigital pyoderma cases: a prospective, single-blinded, randomized and controlled clinical study. **Veterinary Dermatology**, v. 30, n. 5, p. 371–e109, 2019.

MASON, I. S. Canine pyoderma. **Journal of Small Animal Practice**, v. 32, p. 381–386, 1991.

MASON, I. S.; KIETZMANN, M. Cephalosporins - Pharmacological basis of clinical use in veterinary dermatology. **Veterinary Dermatology**, v. 10, n. 3, p. 187–192, 1999.

MATANOVIC, K. et al. Molecular Characterization of High-Level Mupirocin Resistance in *Staphylococcus pseudintermedius*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 51, n. 3, p. 1005–1007, 2013.

MAY, E. R. Bacterial skin diseases: current thoughts on pathogenesis and management. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 36, p. 185–198, 2006.

MCDONNELL, G.; RUSSELL, A. D. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 12, p. 147–179, 1999.

- MCHUGH, G. L. et al. *Salmonella typhimurium* resistant to silver nitrate, chloramphenicol, and ampicillin. **Lancet**, v. 1, n. 1, p. 235–240, 1975.
- MCKENNA, S. M.; DAVIES, K. J. A. The inhibition of bacterial growth by hypochlorous acid. **Biochemical Journal**, v. 254, n. 3, p. 685–692, 1988.
- MCMURRY, L. M.; OETHINGER, M.; LEVY, S. B. Triclosan targets lipid synthesis. **Nature**, v. 394, n. 6693, p. 531–532, 1998.
- MEDZHITOY, R.; JANEWAY JR, C. Innate Immunity. **The New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 5, p. 338–344, 2000.
- MENANDRO, M. L. et al. Comparative Immunology , Microbiology and Infectious Diseases Prevalence and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* from symptomatic companion animals in Northern Italy: Clonal diversity and novel sequence types. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 66, p. 1–6, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cimid.2019.101331>>.
- MENDELSON, C.; ROSENKRANTZ, W.; GRIFFIN, C. E. Practical Cytology For Inflammatory Skin Diseases. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 21, n. 3, p. 117–127, 2006.
- MERONI, G. et al. Investigation on antibiotic-resistance, biofilm formation and virulence factors in multi drug resistant and non multi drug resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. **Microorganisms**, v. 7, n. 12, 2019.
- MERONI, G. et al. In vitro efficacy of essential oils from *melaleuca alternifolia* and *rosmarinus officinalis*, manuka honey-based gel, and propolis as antibacterial agents against canine *staphylococcus pseudintermedius* strains. **Antibiotics**, v. 9, n. 6, p. 1–14, 2020.
- MILLER, L. G. et al. Necrotizing Fascitis Caused by Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* in Los Angeles. **The New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 14, p. 1445–1453, 2005.
- MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E.; CAMPBELL, K. L. **Muller and Kirk's Small Animal Dermatology**. 7. ed. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2013.
- MODAK, S. M.; FOXJR., C. L. Binding of silver sulfadiazine to the cellular components of *Pseudomonas aeruginosa*. **Biochemical Pharmacology**, v. 22, n. 19, p. 2391–2404, 1973.
- MONAFO, W. W.; AYVAZIAN, V. H. Topical therapy. **The Surgical clinics of North America**, v. 58, n. 6, p. 1157–1171, 1978.
- MORRIS, D. O. et al. Screening of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, and *Staphylococcus schleiferi* isolates obtained from small companion animals for antimicrobial resistance: A retrospective review of 749 isolates (2003-04).

**Veterinary Dermatology**, v. 17, n. 5, p. 332–337, 2006.

MORRIS, D. O. et al. The prevalence of carriage of meticillin-resistant staphylococci by veterinary dermatology practice staff and their respective pets. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 4, p. 400–407, 2010.

MUELLER, R. S. et al. A review of topical therapy for skin infections with bacteria and yeast. **Veterinary Dermatology**, v. 23, n. 4, p. 330–362, 2012.

MURAYAMA, N. et al. Efficacy of a surgical scrub including 2% chlorhexidine acetate for canine superficial pyoderma. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 6, p. 586–592, 2010.

MÜŞTAK, H. K.; SAREYYÜPOĞLU, B.; DİKER, K. S. High-level mupirocin resistance in a *Staphylococcus pseudintermedius* strain from canine origin. **Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakultesi Dergisi**, v. 20, p. 967–969, 2014.

NAGASE, N. et al. Isolation and species distribution of staphylococci from animal and human skin. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 64, n. 3, p. 245–250, 2002.

NAIDOO, J.; LLOYD, D. H. Transmission of genes between staphylococci on skin. **Antimicrobials and Agriculture**, p. 284–292, 1984.

NAIDOO, S. L. et al. Necrotizing Fasciitis: A Review. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 41, n. 2, p. 104–109, 2005.

NOCERA, F. P. et al. Antimicrobial activity of some essential oils against methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*-associated pyoderma in dogs. **Animals**, v. 10, n. 10, p. 1–12, 2020.

NOGUCHI, N. et al. Antimicrobial agent of susceptibilities and antiseptic resistance gene distribution among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from patients with impetigo and staphylococcal scalded skin syndrome. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 44, p. 2119–2125, 2006.

NOLI, C. et al. Quality of life of dogs with skin disease and of their owners. Part 2: Administration of a questionnaire in various skin diseases and correlation to efficacy of therapy. **Veterinary Dermatology**, v. 22, n. 4, p. 344–351, 2011.

NUTTAL, T.; HARVEY, R. G.; MC KEEVER, O. J. **A Colour Handbook of Skin Diseases of the Dog and Cat**. 2. ed. London, UK: Manson Publishing, 2009.

OKANO, M. et al. Anaphylactic symptoms due to chlorhexidine gluconate. **Archives of Dermatology**, v. 125, n. 1, p. 50–52, 1989.

OLIVEIRA, A. M. P.; DEVESA, J. S. P.; HILL, P. B. In vitro efficacy of a honey-based gel against canine clinical isolates of *Staphylococcus pseudintermedius* and *Malassezia pachydermatis*. **Veterinary Dermatology**, v. 29, n. 3, p. 180–e65, 2018.

OLIVRY, T.; LINDER, K. E. Dermatoses affecting desmosomes in animals: A

mechanistic review of acantholytic blistering skin diseases. **Veterinary Dermatology**, v. 20, n. 5–6, p. 313–326, 2009.

OSMUNDSEN, P. E. Contact dermatitis to chlorhexidine. **Contact dermatitis**, v. 8, p. 81–83, 1982.

OWEN, M. R.; MOORES, A. P.; COE, R. J. Management of MRSA Septic Arthritis in a Dog Using a Gentamicin-Impregnated Collagen Sponge. **The Journal of Small Animal Practice**, v. 45, n. 12, p. 609–612, 2004.

OWENS, C. J.; III, D. R. Y.; BRACKETTJR., N. C. Nephrotic syndrome following topically applied sulfadiazine silver therapy. **Archives of Internal Medicine**, v. 134, n. 2, p. 332–335, 1974.

PALMQVIST, N. et al. Protein A is a virulence factor in *Staphylococcus aureus* arthritis and septic death. **Microbial Pathogenesis**, v. 33, n. 5, p. 239–249, 2002.

PANTOSTI, A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with animals and its relevance to human health. **Frontiers in microbiology**, v. 3, p. 1–12, 2012.

PARADIS, M. et al. Efficacy of Enrofloxacin in the Treatment of Canine Bacterial Pyoderma. **Veterinary Dermatology**, v. 1, n. 3, p. 123–127, 1990.

PARADIS, M. et al. Evaluation of the clinical efficacy of marbofloxacin (Zeniquin) tablets for the treatment of canine pyoderma: An open clinical trial. **Veterinary Dermatology**, v. 12, n. 3, p. 163–169, 2001.

PARENTI, M. A.; HATFIELD, S. M.; KEYDEN, J. J. Mupirocin a topical antibiotic with a unique structure and mechanism of action. **Clinical of Pharmacology**, v. 6, p. 761–770, 1987.

PARISER, M. et al. An in vitro study to determine the minimal bactericidal concentration of sodium hypochlorite (bleach) required to inhibit meticillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* strains isolated from canine skin. **Veterinary Dermatology**, v. 24, n. 6, p. 632-e157, 2013.

PARK, J. et al. Low prevalence of mupirocin resistance in *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from canine pyoderma in Korea. **Veterinary Dermatology**, v. 29, n. 2, p. 95-e37, 2018.

PAUL, N. C. et al. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in small animal veterinarians: Indirect evidence of zoonotic transmission. **Zoonoses and Public Health**, v. 58, n. 8, p. 533–539, 2011.

PENNA, B. et al. Species distribution and antimicrobial susceptibility of staphylococci isolated from canine otitis externa. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 3, p. 292–296, 2009a.

PENNA, B. et al. In Vitro Antimicrobial Susceptibility of Staphylococci isolated from canine pyoderma in Rio de Janeiro, Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 40,

p. 490–494, 2009b.

PENNA, B. et al. In vitro antimicrobial resistance of staphylococci isolated from canine urinary tract infection. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 51, p. 738–742, 2010.

PENNA, B. et al. Isolation of meticillin-resistant staphylococci in canine skin infections in Rio de Janeiro, Brazil. **Veterinary Dermatology**, v. 24, n. 3, p. 373–375, 2013.

PENNA, B.; RABELLO, R. F.; LILENBAUM, W. Comparison of cefoxitin disk diffusion test and mecA gene PCR results for methicillin resistance detection in *Staphylococcus intermedius* group isolates from canine origin in Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 45, n. 1, p. 235–237, 2014.

PEREZ, R. et al. Vestibular and cochlear ototoxicity of topical antiseptics assessed by evoked potentials. **Laryngoscope**, v. 110, p. 1522–1527, 2000.

PERRETTEN, V. et al. Clonal Spread of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Pseudintermedius* in Europe and North America: An International Multicentre Study. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 65, n. 6, p. 1145–1154, 2010.

PERRINS, N.; BOND, R. Synergistic inhibition of the growth in vitro of *Microsporum canis* by miconazole and chlorhexidine. **Veterinary Dermatology**, v. 14, n. 2, p. 99–102, 2003.

PIN, D. et al. Prospective study of bacterial overgrowth syndrome in eight dogs. **Veterinary Record**, v. 158, n. 13, p. 437–441, 2006.

PINCHBECK, L. R. et al. Pulsed-field gel electrophoresis patterns and antimicrobial susceptibility phenotypes for coagulase-positive staphylococcal isolates from pustules and carriage sites in dogs with superficial bacterial folliculitis. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 5, p. 535–542, 2007.

POHLOD, D. J.; SARAVOLATZ, L. D.; SOMERVILLE, M. M. In vitro susceptibility of gram-positive cocci to LY 146032, teicoplanin, sodium fusidate, vancomycin and rifampicin. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 20, n. 2, p. 197–202, 1987.

PREVOST, G. et al. Characterisation of a Synergohymenotropic Toxin Produced by *Staphylococcus Intermedius*. **FEBS Lett**, v. 376, n. 3, p. 135–140, 1995.

PROIETTI, P. C. et al. Phenotypic and Genotypic Characterization of Canine Pyoderma Isolates of *Staphylococcus Pseudintermedius* for Biofilm Formation. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 77, n. 8, p. 945–951, 2015.

PROKSCH, E.; BRANDNER, J. M.; JENSEN, J. The skin: an indispensable barrier. **Experimental Dermatology**, v. 17, p. 1063–1072, 2008.

PROTTEY, C. et al. The mode of action of ethyl lactate as a treatment for acne. **British Journal of Dermatology**, v. 110, n. 4, p. 475–485, 1984.

QUITOCO, I. M. Z. et al. First report in South America of companion animal

colonization by the USA1100 clone of community-acquired meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (ST30) and by the European clone of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (ST71). **BMC Research Notes**, v. 6, n. 1, 2013.

RADEK, K.; GALLO, R. L. Antimicrobial Peptides: Natural Effectors of the Innate Immune System. **Seminars in immunopathology**, v. 29, n. 1, p. 27–43, 2007.

RAMOS, S. J. et al. Residual antibacterial activity of canine hair treated with five mousse products against *Staphylococcus pseudintermedius* in vitro. **Veterinary Dermatology**, v. 30, n. 3, p. 183-e57, 2019.

RAUS, J.; LOVE, D. N. Characterization of Coagulase-Positive *Staphylococcus intermedius* and *Staphylococcus aureus* Isolated from Veterinary Clinical Specimens. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 18, n. 4, p. 789–792, 1983.

REDDY, B. S. et al. Efficacy of Cefpodoxime with Clavulanic Acid in the Treatment of Recurrent Pyoderma in Dogs. **Journal of Advanced Veterinary Research**, v. 4, n. 3, p. 108–112, 2014.

RESTREPO, C. et al. Evaluation of the clinical efficacy of pradofloxacin tablets for the treatment of canine pyoderma. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 46, n. 5, p. 301–311, 2010.

RIEGEL, P. et al. Coagulase-positive *Staphylococcus pseudintermedius* from animals causing human endocarditis. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 301, n. 3, p. 237–239, 2011.

RODRIGUES, A. C. et al. Risk Factors for Nasal Colonization by Methicillin-Resistant Staphylococci in Healthy Humans in Professional Daily Contact with Companion Animals in Portugal. **Microbial drug resistance**, v. 24, n. 4, p. 434–446, 2017.

ROJKO, J. L.; HOOVER, E. A.; MARTIN, S. L. Histologic Interpretation of Cutaneous Biopsies from Dogs with Dermatologic Disorders. **Veterinary Pathology**, v. 15, p. 579–589, 1978.

ROSENKRANTZ, W. Practical Applications of Topical Therapy for Allergic , Infectious , and Seborrheic Disorders. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 21, n. 3, p. 106–116, 2006.

ROSSI, C. C. et al. Identification of *Staphylococcus epidermidis* with transferrable mupirocin resistance from canine skin. **The Veterinary Journal**, v. 235, p. 70–72, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.03.009>>.

RUSSEL, A. D. Whither triclosan? **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 53, n. 5, p. 693–695, 2004.

RUTALA, W. A. et al. Stability and bactericidal activity of chlorine solutions. **Infection control and hospital epidemiology**, v. 19, p. 323–327, 1998.

RUTALA, W.; WEBER, D. J. Uses of inorganic hypochlorite (bleach) in health-care

facilities. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 10, p. 597–610, 1997.

SAIJONMAA-KOULUMIES, L.; PARSONS, E.; LLOYD, D. H. Elimination of *Staphylococcus intermedius* in healthy dogs by topical treatment with fusidic acid. **Journal of Small Animal Practice**, v. 39, n. 7, p. 341–347, 1998.

SANTORO, D. et al. Expression and distribution of canine antimicrobial peptides in the skin of healthy and atopic beagles. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 144, n. 3–4, p. 382–388, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.vetimm.2011.08.004>>.

SANTORO, D. et al. Evaluation of canine antimicrobial peptides in infected and noninfected chronic atopic skin. **Veterinary Dermatology**, v. 24, n. 1, 2013.

SANTORO, D. Evaluation of the secretion of antimicrobial peptides and antimicrobial effect of skin wash in atopic and healthy dogs: a preliminary study. **Veterinary Dermatology**, v. 29, n. 5, p. 402–e132, 2018.

SASAKI, T. et al. Reclassification of phenotypically identified *Staphylococcus intermedius* strains. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 45, n. 9, p. 2770–2778, 2007.

SCHNEDEKER, A. H. et al. In vitro bactericidal activity of blue light (465 nm) phototherapy on meticillin-susceptible and meticillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. **Veterinary Dermatology**, v. 28, n. 5, p. 106–463, 2017.

SCHNELLMANN, C. et al. Presence of New *mecA* and *mph(C)* Variants Conferring Antibiotic Resistance in *Staphylococcus* Spp. Isolated From the Skin of Horses Before and After Clinic Admission. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 44, n. 12, p. 4444–4454, 2006.

SCHUENCK, R. P. et al. Oxacillin- and Mupirocin-Resistant *Staphylococcus aureus*: In vitro Activity of Silver Sulphadiazine and Cerium Nitrate in Hospital Strains Oxacillin- and Mupirocin-Resistant *Staphylococcus aureus*: In vitro Activity of Silver Sulphadiazine and Cerium Nit. **Journal of Chemo**, v. 16, n. 5, p. 453–458, 2004.

SCHWARZ, S. et al. Assessing the antimicrobial susceptibility of bacteria obtained from animals. **Veterinary Microbiology**, v. 141, n. 1–2, p. 1–4, 2010.

SCHWEIZER, H. P. Triclosan: a widely used biocide and its link to antibiotics. **FEMS Microbiology Letters**, v. 202, n. 1, p. 1–7, 2001.

SCOTT, D. W.; PETERS, J.; MILLER, W. H. Efficacy of orbifloxacin tablets for the treatment of superficial and deep pyoderma due to *Staphylococcus intermedius* infection in dogs. **Canadian Veterinary Journal**, v. 47, p. 999–1002, 2006.

SINGH, A. et al. Characterization of the biofilm forming ability of *Staphylococcus pseudintermedius* from dogs. **BMC Veterinary Research**, v. 9, 2013.

SIX, R. et al. Efficacy and safety of cefovecin in treating bacterial folliculitis, abscesses,

or infected wounds in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 233, n. 3, p. 433–439, 2008.

SOLOMON, S. E. B.; FARIAS, M. R. de; PIMPÃO, C. T. Use of *Staphylococcus aureus* Phage Lysate Staphage Lysate (SPL)® for the Control of Recurrent Pyoderma Eczema in Dogs with Atopic Dermatitis. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 44, n. 1382, p. 1–7, 2016.

SOMAYAJI, R. et al. Human infections due to *Staphylococcus pseudintermedius*, an emerging zoonosis of canine origin: report of 24 cases. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 85, n. 4, p. 471–476, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.05.008>>.

SONG, C. Y. et al. In vitro efficacy of the essential oil from *Leptospermum scoparium* (manuka) on antimicrobial susceptibility and biofilm formation in *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 24, n. 4, p. 404–409, 2013.

ŠPRUČEK, F. et al. Therapy of canine deep pyoderma with cephalaxins and immunomodulators. **Acta Veterinaria Brno**, v. 76, n. 3, p. 469–474, 2007.

STARODUB, M. E.; TREVORS, J. T. Mobilization of *Escherichia coli* R1 silver-resistance plasmid pjT1 by Tn5-Mob into *Escherichia coli* C600. **Biology of metals**, v. 3, n. 1, p. 24–27, 1990.

STEFANETTI, V. et al. Investigation of the antibiotic resistance and biofilm formation of *staphylococcus pseudintermedius* strains isolated from canine pyoderma. **Veterinaria Italiana**, v. 53, n. 4, p. 289–296, 2017.

STEPANOVIĆ, S. et al. A modified microtiter-plate test for quantification of staphylococcal biofilm formation. **Journal of Microbiological Methods**, v. 40, n. 2, p. 175–179, 2000.

SUTHERLAND, R. et al. Antibacterial activity of mupirocin (pseudomonic acid), a new antibiotic for topical use. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 27, n. 4, p. 495–498, 1985.

SYKES, R. A.; MANI, M. M.; HIEBERT, J. M. Chemical burns. **The Journal of Burn Care and Rehabilitation**, v. 7, n. 4, p. 343–347, 1986.

TABOR, E.; BOSTWICK, D. C.; EVANS, C. C. Corneal damage due to eye contact with chlorhexidine gluconate. **Journal of the American Medical Association**, v. 261, p. 557–558, 1989.

TANAKA, H.; KINOSHITA, T.; MASUKAWA, H. Mechanism of protein synthesis inhibition by fusidic acid and related antibiotics. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 30, p. 278–283, 1968.

TASCINI, C. et al. Reading and understanding an antibiogram. **Italian Journal of Medicine**, v. 10, n. 4, p. 289–300, 2016.

- TERAUCHI, R. et al. Isolation of Exfoliative Toxin From *Staphylococcus Intermedius* and Its Local Toxicity in Dogs. **Veterinary Microbiology**, v. 94, n. 1, p. 19–29, 2003.
- TOMA, S. et al. Efficacy and tolerability of once-daily cephalaxin in canine superficial pyoderma: An open controlled study. **Journal of Small Animal Practice**, v. 49, n. 8, p. 384–391, 2008.
- TSUBAKISHITA, S. et al. Origin and molecular evolution of the determinant of methicillin resistance in staphylococci. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 10, p. 4352–4359, 2010.
- UNOWSKY, J. et al. In vitro and in vivo activity of coumermycin and other antibacterial agents against methicillin-resistant strains of *Staphylccoccus aureus*. **Chemotherapy**, v. 32, p. 499–505, 1986.
- URI, M. et al. A pilot study comparing in vitro efficacy of topical preparations against veterinary pathogens. **Veterinary Dermatology**, v. 27, n. 3, p. 152-e39, 2016.
- VALENTINE, B. K. et al. In vitro evaluation of topical biocide and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus pseudintermedius* from dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 23, n. 6, p. 493-e95, 2012.
- VAN BALEN, J. C. et al. Molecular epidemiological analysis to assess the influence of pet-ownership in the biodiversity of *Staphylococcus aureus* and MRSA in dog- and non-dog-owning healthy households. **Epidemiology and Infection**, v. 145, n. 6, p. 1135–1147, 2017.
- VAN DUIJKEREN, E. et al. Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA) Infection in a Dog in the Netherlands. **Tijdschr Diergeneesk**, v. 128, n. 10, p. 314–315, 2003.
- VAN DUIJKEREN, E. et al. Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* between infected dogs and cats and contact pets, humans and the environment in households and veterinary clinics. **Veterinary Microbiology**, v. 150, n. 3–4, p. 338–343, 2011.
- VAN HOOVELS, L. et al. First case of *Staphylococcus pseudintermedius* infection in a human. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 44, n. 12, p. 4609–4612, 2006.
- VANNI, M. et al. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus intermedius* and *Staphylococcus schleiferi* isolated from dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 87, n. 2, p. 192–195, 2009.
- VARGES, R. et al. Antimicrobial susceptibility of Staphylococci isolated from naturally occurring canine external ocular diseases. **Veterinary Ophthalmology**, v. 12, n. 4, p. 216–220, 2009.
- VELÁZQUEZ-GUADARRAMA, N. et al. Presence of environmental coagulase-positive staphylococci, their clonal relationship, resistance factors and ability to form biofilm.

**Revista Argentina de Microbiología**, v. 49, n. 1, p. 15–23, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ram.2016.08.006>>.

VENTRELLA, G. et al. Frequency , antimicrobial susceptibility and clonal distribution of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in canine clinical samples submitted to a veterinary diagnostic laboratory in Italy: A 3-year retrospective investigation. **Veterinary Microbiology**, v. 211, p. 103–106, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2017.09.015>>.

VIAUD, S.; MAYNARD, L.; SANQUER, A. Comparison of two shampoos as sole treatment for canine bacterial overgrowth syndrome. **Veterinary Record**, v. 170, n. 26, p. 675, 2012.

VISCHER, W. A.; REGOS, J. Antimicrobial spectrum of Triclosan, a broad-spectrum antimicrobial agent for topical application. **Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene**, v. 226, p. 376–389, 1973.

WALKER, M. A. et al. Presence of Qac genes in clinical isolates of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus pseudintermedius* and their impact on chlorhexidine digluconate susceptibility. **Veterinary Surgery**, v. 49, n. 5, p. 971–976, 2020.

WARD, A.; CAMPOLI-RICHARDS, D. M. Mupirocin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. **Drugs**, v. 32, n. 5, p. 425–444, 1986.

WEESE, J. S. The canine and feline skin microbiome in health and disease. **Veterinary Dermatology**, v. 24, n. 1, p. 137–146, 2013.

WERNER, A. H.; RUSSELL, A. D. Mupirocin, fusidic acid and bacitracin: Activity, action and clinical uses of three topical antibiotics. **Veterinary Dermatology**, v. 10, n. 3, p. 225–240, 1999.

WHITE, S. D. Systemic treatment of bacterial skin infections of dogs and cats. **Veterinary Dermatology**, v. 7, n. 3, p. 133–143, 1996.

WILKINSON, D. S.; PRICE, J. D. **Mupirocin: a novel topical antibiotic**. London, UK: Royal Society of Medicine, 1984.

WILSON, A. et al. Reduced antimicrobial prescribing during autogenous staphylococcal bacterin therapy: A retrospective study in dogs with pyoderma. **Veterinary Record**, v. 105223, p. 1–5, 2019.

WINGATE, K. V. et al. Expression of Endogenous Antimicrobial Peptides in Normal Canine Skin. **Veterinary Dermatology**, v. 20, n. 1, p. 19–26, 2009.

WLODKOWSKI, T. J.; ROSENKRANZ, H. S. Antifungal activity of silver sulphadiazine. **Lancet**, v. 29, n. 2, p. 739–740, 1973.

YAZDANKHAH, S. P. et al. Triclosan and antimicrobial resistance in bacteria: An

overview. **Microbial Drug Resistance**, v. 12, n. 2, p. 83–90, 2006.

YOUN, J.-H. et al. Determination of Staphylococcal Exotoxins, SCCmec Types, and Genetic Relatedness of *Staphylococcus Intermedius* Group Isolates From Veterinary Staff, Companion Animals, and Hospital Environments in Korea. **Journal of Veterinary Science**, v. 12, n. 3, p. 221–226, 2011a.

YOUN, J. et al. Prevalence and antimicrogram of *Staphylococcus intermedius* group isolates from veterinary staff , companion animals , and the environment in veterinary hospitals in Korea. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 23, p. 268–274, 2011b.

YOUNG, R. et al. Comparative in vitro efficacy of antimicrobial shampoos: A pilot study. **Veterinary Dermatology**, v. 23, n. 1, p. 36-e8, 2011.

ZANETTI, M.; GENNARO, R.; ROMEO, D. Cathelicidins: A Novel Protein Family With a Common Proregion and a Variable C-terminal Antimicrobial Domain. **FEBS Lett**, v. 374, n. 1, p. 1–5, 1995.

ZEGANS, M. E. et al. The Role of Bacterial Biofilms in Ocular Infections. **DNA and Cell Biology**, v. 21, n. 5–6, p. 415–420, 2004.