

Bactérias multirresistentes em otite canina: uma análise dos estudos conduzidos no Brasil

Roniuzza Reneuda de Araújo¹; Márcio Leonardo de Moraes Nobre²; Raí Emanuel da Silva³; Alyne Pereira Lopes⁴; Taciana Galba da Silva Tenório⁵; David Germano Gonçalves Schwarz⁶; Maria José dos Santos Soares⁷*

¹Médica Veterinária Residente em Patologia Animal na Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil. (ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7170-231X>)

²Biomédico, Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Tecnologias Aplicadas aos Animais de Interesse Regional, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3341-2020>)

³Biomédico, Doutorando no Programa de Pós-graduação em Farmacologia, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4266-0475>)

⁴Enfermeira, Doutoranda no Programa de Pós-graduação em Farmacologia, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9585-0662>)

⁵Médica Veterinária, Docente do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9376-2079>)

⁶Médico Veterinário, Docente do Programa de Pós-Graduação em Tecnologias Aplicadas aos Animais de Interesse Regional, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0387-1579>)

⁷Bióloga, Docente do Departamento de Morfofisiologia Veterinária da Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí, Brasil. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4200-6350>)

Submissão: 24/04/23

Aceite: 24/05/23

* Autor para correspondência: Maria José dos Santos Soares. E-mail: mrsapijf@gmail.com.

Resumo: A otite canina representa uma importante enfermidade diagnosticada na rotina veterinária. Muitos aspectos estão envolvidos no quadro clínico, incluindo a presença de agentes patogênicos. Neste sentido, bactérias multirresistentes são importantes exemplos de tais agentes, tendo desta forma elevada importância na saúde médica veterinária. Assim, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática sobre a caracterização de bactérias multirresistentes isoladas de otites caninas no Brasil. A metodologia adotada, compreendeu etapas envolvendo a definição das bases de dados, o recorte atemporal a ser analisado (2012 a 2022), as palavras-chave para a busca das publicações, além de critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos estudos. Um total de 20 trabalhos foi incluído ao final da triagem, sendo estes analisados criteriosamente quanto aos mais diferentes aspectos. Foi possível verificar que bactérias Gram positivas e negativas foram isoladas nos quadros de otite canina, e que perfis de multirresistência foram apresentados para tais microrganismos, provavelmente em função das classes antibióticas analisadas. Alguns isolados com resistência intrínseca foram considerados resistentes a certos medicamentos, o que reitera a importância do conhecimento acerca deste fenômeno na rotina do laboratório de Microbiologia. Muitos exemplares de classes antibióticas foram utilizados de forma semelhante entre estudos, identificando-se uma frequência elevada no uso de aminoglicosídeos na realização do ensaio de antibiograma. Percebeu-se que em 70% dos estudos incluídos, são reportados isolados com perfis de multirresistência. Portanto, encara-se que a identificação microbiana e o conhecimento dos mecanismos de resistência antibiótica intrínsecos e extrínsecos apresentados pelas bactérias são a base para nortear a escolha e uso adequado de antibióticos.

Palavras-chave: infecções otológicas; microrganismos multirresistentes; protocolos terapêuticos.

1. Introdução

A otite externa é uma enfermidade comum em animais de companhia, principalmente em cães, sendo considerada um grande desafio clínico para a maioria dos médicos veterinários (Forster et al., 2018; Perry et al., 2017). A dificuldade em obter sucesso terapêutico se deve a: 1) diversidade de agentes etiológicos que podem causar a infecção, 2) envolvimento de diferentes fatores primários (como parasitas, alergias, entre outros) e secundários (como infecções bacterianas e/ou fúngicas), 3) condições predisponentes como umidade, limpeza e conformação anatômica, e 4) a causas perpetuadores (como estenoses e hiperplasia), que contribuem para tornar o tratamento difícil com bons resultados (Paterson, 2016; Nuttall, 2016).

Os microrganismos bacterianos relatados com maior frequência em casos de otites caninas, em todo o mundo são, geralmente, bactérias Gram-positivas como: *Staphylococcus pseudintermedius*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus aureus*, e algumas espécies dos gêneros *Streptococcus*. Bactérias Gram-negativas como *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, e algumas espécies do gênero *Proteus* também representam importantes agentes patológicos nestas infecções (Gothelf, 2007; Bourély et al., 2019; De Martino et al., 2016; Martins et al., 2011; Ferraz et al., 2021). A relevância para a identificação dos microrganismos infecciosos envolvidos nesta enfermidade otológica se faz importante e necessária seja para o direcionamento adequado do tratamento, bem como o conhecimento dos diferentes mecanismos de resistência antibiótica (intrínseca ou extrínseca) que estes microrganismos podem expressar.

Os mecanismos de resistência intrínseca referem-se a uma característica funcional ou estrutural, própria de cada bactéria que a possibilita resistir à ação de um determinado antibiótico (Baptista, 2013). A resistência adquirida envolve mecanismos bioquímicos e/ou moleculares correlacionados à presença de novos genes, que surgem por meio de mutações naturais, ou

induzidas, ou ainda da aquisição de genes exógenos, presentes em elementos genéticos móveis (plasmídeos, transposons, fagos, ilhas cromossômicas) que são transferidos por conjugação, transformação ou transdução (Costa, 2016; Blair et al., 2015; Haudiquet, 2021). O desconhecimento dos perfis de resistência intrínseca que os microrganismos podem possuir aos fármacos antimicrobianos, contribui para a utilização incorreta, indiscriminada ou ineficaz dos antibióticos, e que pode também envolver o uso empírico de drogas de última geração (Ribeiro, 2018).

Embora existam comercialmente mais de 10 diferentes classes de fármacos antibacterianos e de várias opções farmacêuticas destes grupos, constata-se que a resistência antibiótica extrínseca, desenvolvida pelas bactérias, tem ameaçado o sucesso da terapia anti-infecciosa (Guimarães; Momesso; Pupo, 2010; Sagar et al., 2019; Clsi, 2022). É importante salientar que a prescrição de antibióticos para bactérias que possuem mecanismos intrínsecos de resistência ao fármaco indicado pode contribuir para a ineficiência terapêutica e seleção de resistência em outros microrganismos da microbiota otológica (Blair et al., 2015).

Deste modo percebe-se claramente que uma escolha terapêutica eficaz deve envolver a correta identificação microbiana e o conhecimento dos mecanismos de resistência antibiótica, para não incorrer em terapias inadequadas e que podem levar, consequentemente, à falhas no tratamento e agravamento da infecção, dirigindo-se a um prognóstico desfavorável, que representa um importante problema de saúde pública (Anvisa, 2019).

Em um guia recente sobre o uso racional de antimicrobianos para cães e gatos, organizado pelo Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento-MAPA há descrição de elevada frequência de cepas resistentes à fluoroquinolônicos (enrofloxacin) que variaram entre 60-100%, para *Staphylococcus* spp., enterobactérias e *P. aeruginosa*, isoladas de otites caninas. Contudo, os dados descritos envolveram pesquisas realizadas apenas nos Estados do Paraná e São Paulo (Brasil, 2022). Observa-se que tais resultados podem não estar a refletir a real epidemiologia da resistência antibiótica para estes microrganismos envolvidos em casos de otites externas caninas em outras partes do país. Tal evidência ilustra, portanto, a necessidade de mais estudos para avaliar a epidemiologia da resistência antibiótica em casos de otites no Brasil.

Assim, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática para caracterizar bactérias multirresistentes isoladas de otites caninas descritas no Brasil, buscando evidenciar o perfil de resistência antibiótica relatado para esta enfermidade, alertando para possíveis falhas nos protocolos terapêuticos utilizados. Destacou-se ainda a importância do conhecimento sobre mecanismos de resistência intrínsecos ou extrínsecos na formação médica para a saúde única e sua correlação como sendo uma das possíveis causas de falhas no tratamento das otites animais, bem como um fator que contribui para a disseminação e seleção de bactérias multirresistentes em animais de companhia no Brasil.

2. Metodologia

Esta revisão sistemática seguiu as diretrizes propostas pelo Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis, o PRISMA (Salameh et al., 2020). Foram coletados documentos nos idiomas português, inglês e espanhol, considerando o intervalo de tempo delimitado entre janeiro de 2010 a agosto de 2022. As bases de dados pesquisadas, as expressões de busca (palavras-chave), e o operador booleano para combinação dos termos de busca, estão apresentados no Quadro 1.

Bases de dados	Expressão de busca
BDTD Elsevier, Google Acadêmico, LILACS, Portal Periódico CAPES, PubMed, SciELO, ScienceDirect, Science.gov e WorldWideScience	(otitis) AND (canine) AND (bacteria) AND (multidrug-resistant) AND (antibiotic) AND (Brazil)

Quadro 1 – Expressão de busca gerada nas bases de dados investigadas. Teresina, Piauí, Brasil. 2023.

Os trabalhos foram analisados integralmente, incluindo as referências bibliográficas para detectar registros que possam ter sido omitidos na busca nas bases de dados. Três revisores independentes determinaram a elegibilidade dos arquivos a partir dos critérios de inclusão e exclusão adotados, possibilitando um afunilamento daqueles que atendiam aos objetivos centrais da busca: estudos que abordam otite bacteriana multirresistente em caninos no Brasil, com ênfase nas principais espécies bacterianas e nos antibióticos mais utilizados no tratamento. Foram excluídos da revisão sistemática os estudos que não cumpriram esses critérios, além de publicações múltiplas, livros, capítulos, resumos e artigos de revisões.

Para avaliar os perfis de resistência antibiótica descritos nos trabalhos, foram analisados os dados relativos às espécies microbianas identificadas e os antimicrobianos testados. Para isso, os comportamentos destes mecanismos de resistência, intrínseca ou extrínseca, foram fundamentados nas descrições dos manuais de padrões e diretrizes para avaliação da Suscetibilidade Antimicrobiana recomendados, tanto pelo Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI, 2022), como nas regras estabelecidas pelo Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antibiótica, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, 2020). Esses padrões são utilizados por laboratórios de diagnóstico microbiológicos em todo o mundo.

3. Resultados e Discussão

No total, foram encontradas nas bibliotecas científicas digitais pesquisadas, 979 publicações. A Figura 1 apresenta a distribuição e a frequência dos estudos em cada uma das bases pesquisadas, bem como o processo de avaliação e os critérios de exclusão e inclusão estabelecidos.

Após a análise baseada nos critérios de elegibilidade, constatou-se que, das 979 publicações, 695 apresentavam assuntos diferentes, não relacionados aos objetivos das buscas; enquanto que 128 trabalhos eram relacionados a dados referentes a outros países; quatro estavam sob forma de revisão de literatura; 36 eram livros; sete não se enquadravam no tempo de busca (2010 a 2022); e 89 tratavam-se de duplicatas. Restando, ao final, 20 trabalhos selecionados e incluídos para o aprofundamento do estudo (Figura 1).

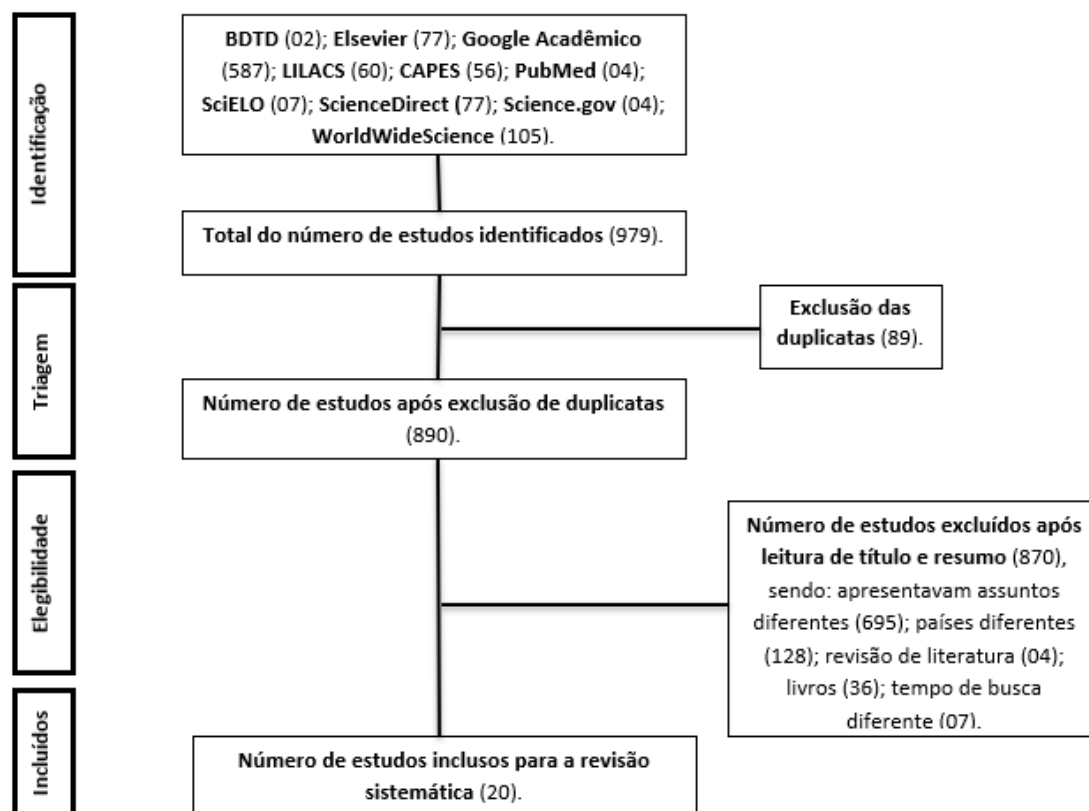


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

Foi observado o envolvimento de diferentes espécies bacterianas relacionadas aos casos de otites caninas (*Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* sp., *Enterococcus* sp., *Escherichia coli*, *Acinetobacter* sp., *Streptococcus* sp., *Enterobacter* sp., *Providencia* sp.). Destaque para as de maior ocorrência *Staphylococcus* spp., *P. aeruginosa*, *Proteus* sp., *K. pneumoniae* e *E. coli*, corroborando com o já descrito na literatura (Gotthelf, 2007; Bourély et al., 2019; De Martino et al., 2016; Martins et al., 2011; Ferraz et al., 2021). Informações sobre a amostragem analisada, a autoria do estudo, número de cepas e espécies identificadas, antibióticos e número de classes de fármacos testados e o perfil de resistência antibiótica apontada pelo respectivo estudo, estão descritas na Tabela 1.

AUTORIA E ESTADO	Nº DE ISOLADOS E ESPÉCIES TESTADAS	Nº DE ANTIBIÓTICOS E DE CLASSES TESTADAS	PERFIS DE RESISTÊNCIA REPORTADOS NOS ESTUDOS CLASSIFICAÇÃO (% DE RESISTÊNCIA ANTIBIÓTICA EM RELAÇÃO AO Nº DE FÁRMACOS TESTADOS)
Penna <i>et al.</i> (2011) Rio de Janeiro	528 <i>P. aeruginosa</i> *	10 antibióticos: AMK; CAZ; CTR; CIP; ENR; GEN; NEO; NOR; POL; TOB. (4 classes)	AMK; CAZ; CTR*; CIP; ENR; GEN; NEO*; NOR; POL; TOB. Multirresistente - 4 Classes (100%)
Ishii <i>et al.</i> (2011) Paraná	31 <i>Staphylococcus</i> sp.	8 antibióticos: CFL; CIP; CLI; ENR; GEN; NEO; NOR; TOB. (4 classes)	CFL; CIP; ENR; NEO; TOB. Multirresistente - 3 classes (60%)
	<i>Pseudomonas</i> sp.* <i>Proteus</i> sp.†		CFL*#; CLI*#; NEO*; ENR; NOR; TOB, GEN. Resistente - 2 classes (90%)
Oliveira <i>et al.</i> (2012) São Paulo	477 <i>Staphylococcus</i> sp. <i>P. aeruginosa</i> *	8 antibióticos: CFL; CIP; ENR; GEN; NEO; NOR; OFL; TOB. (3 classes)	CFL*; CIP; ENR; GEN; NEO*; NOR; OFL; TOB. Multirresistente - 3 classes (100%)
Sfáciotte (2014) Paraná	13 <i>Staphylococcus</i> sp.	31 antibióticos: AMC; AMK; AMP; AMS; AMX; AZM; CEP; CFL; CHL; CIP; CLI; CTR; DOX; ENR; ERY; FOX; GEN; IPM; LEV; MEM; NEO; NOR; OXA; PEN; POL; RIF; STH; SXT; TET; TOB; VAN. (9 classes)	AMC; AMK; AMP; AMX; AZM; CHL; CIP; CLI; DOX; ENR; ERY; FOX; GEN; NEO; NOR; OXA; PEN; RIF; STH; SXT; TET; TOB. Multirresistente - 8 classes (70%)
	<i>E. coli</i> <i>Pseudomonas</i> sp.* <i>Proteus</i> spp. #. <i>Enterobacter</i> sp. <i>Providencia</i> sp.	27 antibióticos: AMC; AMK; AMP; AMS; AMX; AZM; CEP; CFL; CHL; CIP; CLI; CTR; DOX; ENR; GEN; IPM; LEV; MEM; NEO; NOR; PEN; POL; RIF; STH; SXT; TET; TOB. (9 classes)	AMC*; AMK; AMP*#; AMS; AMX*#; AZM*; CEP#; CFL*#; CHL*#; CIP; CLI*#; CTR; DOX*; ENR; GEN; NEO*; NOR; POL#; RIF*#; STH; SXT*#; TET*#; TOB. Multirresistente - 5 classes (70%)
Sfáciotte <i>et al.</i> (2015) Paraná	36 <i>Staphylococcus</i> sp.	34 antibióticos: AMC; AMK; AMP; AMS; AMX; AZM; CEP; CFL; CHL; CIP; CLI; CTR; DOX; ENR; ERY; FOX; GEN; IPM; LEV; LNZ; MEM; NEO; NIF; NOR; OXA; PEN; POL; RIF; STH; SXT; SXZ; TET; TOB; VAN. (9 classes)	AMK; AMX; AMC; AMP; AMS; AZM; CFL; CEP; FOX; CTR; CIP; CLI; CHL; DOX; ENR; ERY; STH; GEN; LEV; MEM; NEO; NOR; OXA; PEN; POL; RIF; SXZ; SXT; TET; TOB; VAN. Multirresistente - 7 classes (90%)
			AMC*; AMK; AMP*#; AMS; AMX*#; AZM*; CEP#; CFL*#; CHL*#; CIP; CLI*#; CTR*; DOX*; ENR; ERY*; FOX*; GEN; LEV; NEO*#;
Arais <i>et al.</i> (2016) Rio de Janeiro	93 <i>P. aeruginosa</i>	16 antibióticos: AMK; ATM; CAZ; CIP; ENR; FEP; GEN; IPM; LEV; MAR; MEM; PIP; POL; TIC; TOB; TZP. (6 classes)	AMK; ATM; CIP; ENR; GEN; IPM; LEV; MAR; TIC. Multirresistente - 3 classes (60%)
Lima <i>et al.</i> (2016) Minas Gerais	40 <i>Staphylococcus</i> sp.	18 antibióticos: AMC; AMK; AMP; CEP; CHL; CLI; ENR; ERY; GEN; KAN; OXA; PEN; RIF; STH; SXT; TET; TIM; VAN. (6 classes)	AMP; CFL; CHL; CLI; ERY; GEN; PEN; RIF; SXT; TET. Multirresistente - 5 classes (55%)
	<i>E. coli</i>		AMP; CHL; CLI; GEN; SXT; TET. Multirresistente - 5 classes (30%)
Carvalho (2017) Rio Grande do Norte	140 <i>Staphylococcus</i> (StCP e StCN);	12 antibióticos: CHL; CLI; ERY; FOX; GEN; LEV; LNZ; OXA; PEN; RIF; SXZ; TET. (10 classes)	CHL; CLI; ERY; FOX; GEN; LEV; LNZ; OXA; PEN; RIF; SXZ; TET. Multirresistente - 10 classes (100%)
	<i>Enterococcus</i> sp.	9 antibióticos: AMP; CHL; ERY; LEV; LNZ; PEN; RIF; TET; VAN. (7 classes)	AMP; CHL; ERY; LEV; LNZ; PEN; RIF; TET; VAN. Multirresistente - 7 classes (100%)
	<i>E. coli</i> <i>Proteus</i> sp.# <i>K. pneumoniae</i>	17 antibióticos: AMC; AMP; AMK; ATM; CAZ; CEP; CHL; CTX; ETP; FEP; FOX; IPM; LEV; SXZ; TET; TOB; TZP. (6 classes)	AMC; AMK; AMP#; ATM; CAZ; CHL; CEP*#; CTX; ETP; FEP; FOX; IPM; LEV; SXZ; TET*#; TOB; TZP. Multirresistente - 5 classes (100%)
	<i>Pseudomonas</i> sp.*	10 antibióticos: AMC; AMK; ATM; CAZ; FEP; IPM; LEV; MEM; TOB; TZP. (4 classes)	AMC*; ATM; CAZ. Resistente - 1 classe (30%)
	<i>Acinetobacter</i> sp.	12 antibióticos: AMK; CAZ; CTR; FEP; IPM; LEV; MEM; SXZ; TET; TIM; TOB; TZP. (6 classes)	AMK; CAZ; CTR; FEP; IPM; LEV; MEM; SXZ; TET; TIM; TOB; TZP. Multirresistente - 6 classes (100%)
Zappa <i>et al.</i> (2017) São Paulo	27 <i>Proteus mirabilis</i> # <i>Proteus vulgaris</i> #	21 antibióticos: AMC; AMK; AMP; AZM; CEF; CFL; CHL; CIP; CTR; ENR; FFC; GEN; IPM; LEV; MAR; NEO; NOR; NOV; RIF; SXT; TOB. (7 classes)	AMP#; AZM#; CHL; ENR; MAR; NOV; SXT. Multirresistente - 4 classes (30%)

Gheller <i>et al.</i> (2017) Paraná	18		
	<i>S. pseudintermedius</i>		GEN; CIP; NOR; TOB; ENR. Resistente – 2 classes (80%)
	<i>S. epidermidis</i>		CIP; NOR; TOB; ENR. Resistente – 2 classes (80%)
	<i>E. coli</i>	06 antibióticos: CIP; ENR; GEN; NEO; NOR; TOB. (2 classes)	NOR; ENR. Resistente – 1 classe (30%)
	<i>Pseudomonas</i> sp.		CIP; TOB; ENR. Resistente – 2 classes (50%)
Guimarães <i>et al.</i> (2017) Pará	34		
	<i>Staphylococcus</i> sp.		AMK; AMP; AMX; AZM; CEP; CHL; CIP; CLI; CXM; GEN; IPM; LEV; NOR; PEN; SXZ. Multirresistente – 6 classes (95%)
	<i>S. aureus</i>		AZM; CHL; CLI; CTR; CXM; IPM; LEV; NOR; PEN; SXZ. Multirresistente – 6 classes (65%)
	<i>Enterococcus</i> sp.	16 antibióticos: AMK; AMP; AMX; AZM; CEP; CHL; CIP; CLI; CXM; CTR; GEN; IPM; LEV; NOR; PEN; SXZ. (7 classes)	AMX; AZM; CEP; CIP; CTR; GEN; LEV; PEN; SXZ. Multirresistente – 4 classes (55%)
	<i>Streptococcus</i> sp.		AMX; AZM; CEP; CHL; CIP; CLI; CTR; CXM; GEN; PEN; SXZ. Multirresistente – 7 classes (70%)
	<i>E. coli</i>		AMP; AMX; AZM; CEP; CHL; CIP; CLI; CXM; GEN; LEV; NOR; PEN; SXZ. Multirresistente – 7 classes (80%)
	<i>P. mirabilis</i> #.		AZM; CEP #; SXZ. Resistente – 2 classes (20%)
Teixeira (2018) Rio de Janeiro	33	14 antibióticos: CIP; CLI; DOX; ENR; ERY; FOX; GEN; NIT; OXA; PEN; RIF; SXT; TET; TOB. (9 classes)	CIP; CLI; DOX; ENR; ERY; FOX; GEN; NIT; OXA; PEN; RIF; SXT; TET; TOB. Multirresistente – 9 classes (100%)
Scherer <i>et al.</i> (2018) Minas Gerais	44	08 antibióticos: AMC; CFL; ENR; GEN; OXA; PEN; SXT; TET. (5 classes)	AMC; CFL; ENR; GEN; OXA; PEN; SXT; TET. Multirresistente – 5 classes (100%)
Teixeira <i>et al.</i> (2019) Rio de Janeiro	161	14 antibióticos: CHL; CIP; CLI; DOX; ENR; ERY; FOX; GEN; NIT; NOR; PEN; SXT; TET; TOB. (9 classes)	CHL; CIP; CLI; DOX; ENR; ERY; GEN; NOR; SXT; TET; TOB. Multirresistente – 7 classes (80%)
Santos <i>et al.</i> (2019) Minas Gerais	221		
	<i>Staphylococcus</i> sp. <i>coagulase</i> positivo (StCP);		AMP; AZM; CEF; CFL; CIP; ENR; GEN; NEO. Multirresistente – 4 classes (70%)
	<i>Staphylococcus</i> <i>coagulase</i> negativo (StCN);	11 antibióticos: AMC; AMK; AMP; AZM; CEF; CFL; CIP; ENR; GEN; NEO; TOB. (4 classes)	AMC; AMK; AMP; AZM; CEF; CFL; CIP; ENR; GEN; NEO; TOB. Multirresistente – 4 classes (100%)
	<i>P. aeruginosa</i> *;		AMC*; AMK; AMP*; AZM*; CEF; CFL*; ENR; GEN; NEO*. Multirresistente – 3 classes (80%)
	<i>Proteus</i> sp. #		AMC AMK; AMP #; AZM #; CEF; CFL #; CIP; ENR; GEN; NEO; TOB. Multirresistente – 3 classes (100%)
Sellera <i>et al.</i> (2020) São Paulo	01	18 antibióticos: AMC; AMK; ATM; CEF; CIP; CTR; ENR; ETP; FEP; FOS; FOX; GEN; IPM; LEV; MEM; NAL; SXT; TET. (6 classes)	AMC; ATM; CEF; CIP; CTR; ENR; FEP; LEV; NAL; SXT; TET. Multirresistente – 4 classes (60%)

Holmstrom <i>et al.</i> (2020) Rio de Janeiro	12 <i>S. pseudintermedius</i>	01 antibiótico: OXA. (1 classe)	OXA. Resistente – MRS – 1 classe (100%)
Rosa (2020) Minas Gerais	50 <i>S. pseudintermedius</i>	03 antibióticos: CVN; GEN; OXA. (2 classes)	OXA. Resistente – MRS – 1 classe (30%)
Ferraz <i>et al.</i> (2021) Minas Gerais	463 <i>Staphylococcus</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp. <i>P. mirabilis</i> <i>E. coli</i> <i>Streptococcus</i> spp.	10 antibióticos: AMC; CFL; CIP; ENR; GEN; NEO; NOR; POL; SXT; TOB. (5 classes)	AMC; CFL; CIP; ENR; GEN; NEO; NOR; POL; SXT; TOB. Multirresistente – 5 classes (100 %) CFL; CIP; ENR; GEN; NEO; NOR; POL; SXT; TOB. Multirresistente – 5 classes (90%)
Martins <i>et al.</i> (2022) Rio Grande do Sul	108 <i>Staphylococcus</i> spp. <i>Proteus</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp.	15 antibióticos: AMC; AMK; AMP; CFL; CIP; ENR; ERY; NEO; FOX; GEN; OXA; PEN; RIF; STH; SXT. (6 classes) 15 antibióticos: AMC; AMK; AMP; CFL; CIP; ENR; ERY; NEO; FOX; GEN; OXA; POL; RIF; STH; SXT. (7 classes) 12 antibióticos: AMK; CFL; CIP; ENR; ERY; NEO; FOX; GEN; OXA; POL; RIF; STH. (5 classes)	AMC; AMK; AMP; CFL; CIP; ENR; ERY; NEO; FOX; GEN; OXA; PEN; RIF; STH; SXT. Multirresistente – 6 classes (100%) AMC; AMK; AMP; CFL; CIP; ENR; NEO; FOX; GEN; POL; RIF; STH; SXT. Multirresistente – 7 classes (90%) AMK; CFL; CIP; ENR; NEO; FOX; GEN; OXA; POL; RIF; STH. Multirresistente – 4 classes (90%)

Tabela 1 – Caracterização dos 20 estudos selecionados sobre otites bacterianas e perfil de resistência antibiótica descritos no Brasil, durante janeiro de 2010 a agosto de 2022.

Legenda: Ácido Nalidíxico (NAL); Amicacina (AMK); Amoxicilina (AMX); Amoxicilina/Ácido Clavulânico (AMC); Ampicilina (AMP); Ampicilina/Sulbactam (AMS); Azitromicina (AZM); Aztreonam (ATM); Cefalexina (CFL); Cefalotina (CEP); Cefepima (FEP); Cefotaxima (CTX); Cefovixina (CVN); Cefoxitina (FOX); Ceftazidima (CAZ); Ceftiofur (CEF); Ceftriaxone (CTR); Cefuroxina (CXM); Ciprofloxacina (CIP); Clindamicina (CLI); Cloranfenicol (CHL); Doxiciclina (DOX); Enrofloxacin (ENR); Ertapenem (ETP); Eritromicina (ERY); Estreptomicina (STH); Florfenicol (FFC); Fosfomicina (FOS); Gentamicina (GEN); Imipenem (IPM); Kanamicina (KAN); Levofloxacina (LEV); Linezolida (LNZ); Marbofloxacina (MAR); Meropenem (MEM); Neomicina (NEO); Nitrofurantoina (NIT); Norfloxacina (NOR); Novobicina (NOV); Ofloxacina (OFL); Oxacilina (OXA); Penicilina (PEN); Piperacilina (PIP); Piperacilina-Tazobactam (TZP); Polimixina B (POL); Rifampicina (RIF); Sulfisoxazole (SXZ); Sulfametoxazole/Trimetoprima (SXT); Tetraciclina (TET); Ticarcilina (TIC); Ticarcilina/Clavulanato (TIM); Tobromicina (TOB); Vancomicina (VAN).

* # ♠ ♣ ♠ ♣ simbologia para perfis de resistência intrínseca relativa às espécies identificadas nos estudos e relatados dando a impressão de ser tratar de “resistência adquirida”. MRS: *Staphylococcus* Resistente à Meticilina.

⊗• Resistência intrínseca de baixo nível. # dependendo da espécie do gênero *Proteus* o perfil de resistência intrínseca pode ser maior

Ao analisar os Estados onde os estudos foram executados, observou-se que os Estados de Minas Gerais e Rio de Janeiro lideram a lista com cinco trabalhos conduzidos, seguidos do Estado de São Paulo, com três estudos. Nos Estados do Pará, Rio Grande do Norte e Rio Grande do Sul foi realizado apenas um estudo, em cada (Figura 2).

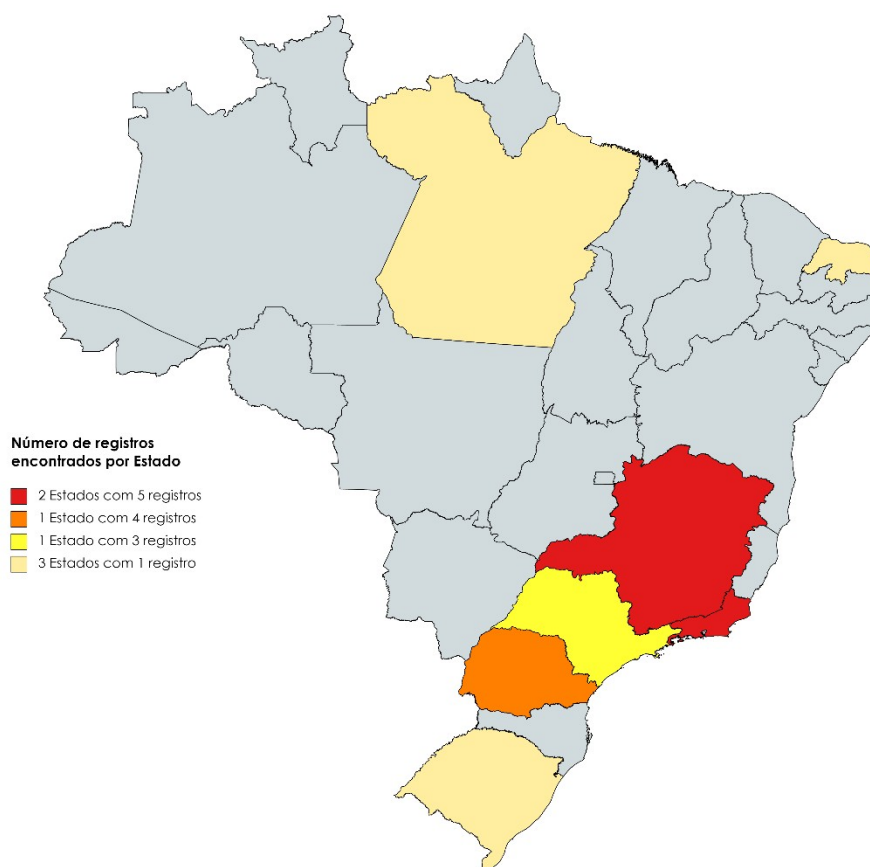


Figura 2 – Identificação dos estudos de acordo com os Estados brasileiros onde foram realizados.

Ao analisarmos a Figura 2, é possível observar a ausência de estudos que visem avaliar o perfil epidemiológico das infecções otológicas em cães, nos demais Estados brasileiros, uma vez que não foram identificadas investigações desta natureza em 19 Estados e no Distrito Federal. Isso representa uma preocupação em termos de Saúde Pública Animal, tendo em vista uma possível subnotificação do perfil de resistência antibiótica em outros Estados do país. Contudo, apesar de muitos locais não terem conduzido investigações com esta finalidade, em sete Estados brasileiros as otites caninas foram avaliadas, e os microrganismos isolados foram submetidos aos testes de susceptibilidade antibiótica, identificando assim os perfis de resistência (Tabela 1).

Observou-se que a avaliação da susceptibilidade antibiótica, em todos os estudos analisados, envolveu a técnica de difusão em disco, excetuando-se os descritos por Rosa (2020) e Zappa (2017), que registraram resistência microbiana também por meio da técnica de microdiluição em caldo, demonstrando a Concentração Inibitória Mínima (CIM) para os fármacos testados. Cabe destacar que a técnica de disco difusão consiste em um ensaio amplamente utilizado nos laboratórios de Microbiologia para fins de diagnóstico. Contudo, apesar de laboriosa e muitas vezes indisponível ou inapropriada para as rotinas manuais em pequenos laboratórios clínicos de Microbiologia, a determinação da CIM se apresenta como a técnica padrão ouro para a caracterização do perfil de sensibilidade antibiótica, sendo recomendada pelos comitês Brasileiro e internacionais, para avaliação do perfil susceptibilidade antibiótica de isolados clínicos, sejam estes de origem humana ou animal (CLSI, 2022; EUCAST, 2020; BRCAS, 2022).

Com base na capacidade das bactérias apresentarem resistência antimicrobiana extrínseca (adquirida), Magiorakos et al. (2011) definiram como multidroga resistentes, as que apresentam resistência a três ou mais classes de antibióticos. A diversidade no perfil de resistência antibiótica que podem expressar em relação aos fármacos empregados na terapêutica, subclassifica as bactérias em três tipos: MDR (multidrug-resistant), resistência ≥ 1 fármaco antimicrobiano em ≥ 3 classes destes fármacos; XDR (extensively drug-resistant), são aquelas que apresentam resistência aos fármacos disponíveis, e demonstram sensibilidade somente a um ou duas classes antibióticas da prática clínica, sendo, portanto, consideradas uma ameaça; e PDR (pandrug-resistant), bactérias que demonstram-se resistentes a todos os antibióticos aprovados para uso clínico e que são testados rotineiramente.

Entre os sete Estados com registros sobre otites caninas, cinco deles estão localizados nas regiões Sul e Sudeste do Brasil. No Sul, destaca-se o Estado do Paraná, que possui quatro estudos (Ishii et al., 2011; Sfaciote, 2014; Sfaciote et al., 2015; Gheller et al., 2017), nos quais são descritas elevadas frequências de multirresistência, especialmente nos gêneros *Staphylococcus* ($\geq 60\%$), *Pseudomonas* ($\geq 70\%$) e *Proteus* ($\geq 70\%$). Já na Região Sudeste, o Estado do Rio de Janeiro se destaca pelos altos índices de multirresistência encontrados em seus cinco estudos (Penna et al., 2011; Arais et al., 2016; Teixeira, 2018; Teixeira et al., 2019; Holmstrom et al., 2020), variando de 80 a 100% para os gêneros *Staphylococcus* e *Pseudomonas*.

A elevada ocorrência de perfis de multirresistência para a maioria dos microrganismos isolados é perceptível nos diferentes trabalhos avaliados sobre as otites caninas. Esse fenômeno pode ser evidenciado, por exemplo, pelos relatos encontrados tendo como causa bactérias do gênero *Staphylococcus* sp. A frequência de resistência antibiótica descrita, em relação ao número de fármacos testados contra estes microrganismos, variou de 55,0% a 100% (Lima et al., 2016; Carvalho, 2017; Santos, 2019; Oliveira et al., 2012). Cabe destacar que em alguns dos estudos descritos, um número reduzido de cepas de *Staphylococcus* spp. estava envolvido, contribuindo para exacerbar o real significado dos dados de resistência antibiótica para estes microrganismos (Teixeira, 2018; Scherer et al., 2018; Sfaciote et al., 2015).

Há de se ter em mente, também, que a grande participação de *Staphylococcus* sp. em infecções otológicas pode indicar a existência de uma possível doença secundária no animal, uma vez que essas bactérias fazem parte da microbiota normal da pele e mucosas dos cães (Machado, 2013). Portanto, é importante investigar e corrigir fatores desencadeadores, como co-infecções e/ou baixa de imunidade, para prevenir recidivas, uma vez que a utilização de antibióticos para tratamento apenas da otite pode não ser eficaz, caso não seja sanada a causa raiz (Guimarães et al., 2017).

A identificação de resistência à Meticilina/Oxacilina (Methicillin Resistant *Staphylococcus*; MRS) é vista pela maioria dos autores como um importante teste a ser realizado para o direcionamento adequado na antibioticoterapia, uma vez que cepas de MRS são resistentes a todos os agentes antimicrobianos Beta-lactâmicos atualmente disponíveis, com exceção da ceftarolina e ceftobiprole, de acordo com o CLSI (2022). As recomendações do CLSI (2022) e EUCAST (2022) estabelecem que a susceptibilidade ou resistência a uma ampla matriz de agentes antimicrobianos Beta-lactâmicos pode ser realizada testando apenas penicilina e cefoxitina ou oxacilina, visando deduzir a resistência MRS. Dessa forma, testes de rotina de outros agentes Beta-lactâmicos, exceto ceftarolina e ceftobiprole, não se fazem necessários.

A análise do perfil relativo à resistência à oxacilina, nas cepas de *Staphylococcus*, tem se tornado complicado devido à emergência de cepas que apresentam fenótipo de resistência à oxacilina/meticilina e a ausência dos genes *mec* (A ou C), que codificam a síntese de uma nova transpeptidase com baixa afinidade de ligação para os beta-lactâmicos. Essa baixa afinidade é o mecanismo de resistência para estes fármacos semissintéticos (García-Álvarez et al., 2011; Porrero et al., 2014; Hryniewicz; Garbacz, 2017).

Percebe-se, portanto, que a resistência a esses antibióticos pode envolver outros mecanismos que não estão relacionados aos genes *mec*, como a hiperprodução de betalactamases, que favorecem a menor susceptibilidade à oxacilina. Esse perfil de resistência tem sido comumente relatado em *S. aureus*, mas também tem emergido entre as cepas de *S. pseudintermedius*. Estas cepas são designadas de BORSA (Borderline Oxacillin Resistant *S. aureus*) ou BORSP (Borderline Oxacillin Resistant *S. pseudintermedius*) (Hryniewicz; Garbacz, 2017). Tal fenótipo torna estas cepas passíveis de responderem a ação de outros beta-lactâmicos, podendo esta ser a própria oxacilina ou um β -lactâmico associado a um inibidor de betalactamases. Há ainda a descrição de outros mecanismos de resistência relacionados à ocorrência de mutações no gene *mec*, ou ainda de uma nova proteína ligadora de penicilina (Hryniewicz; Garbacz, 2017).

Dessa forma, a sensibilidade à cefovixina, uma cefalosporina de terceira geração, descrita por Rosa et al. (2020), em cepas MRS, desperta a atenção e reforça a importância de se realizar testes de diluição para determinar a resistência à metilina/oxacilina e confirmar o fenótipo, ao invés de utilizar apenas a técnica de difusão em disco. Os dados apresentados levantam questionamentos quanto à necessidade e eficácia do uso de outros fármacos beta-lactâmicos para tratamento ou avaliação do perfil de sensibilidade a esses medicamentos, ao considerarmos as CIM para estabelecer o perfil de resistência em diferentes espécies de *Staphylococcus* que não *S. aureus*. A omissão dessa avaliação pode levar à perda de uma opção terapêutica eficaz no tratamento de animais infectados.

Como as cepas MRS apresentam um perfil diverso de multirresistência, é necessária e imprescindível a avaliação de outras classes de antibióticos (Sfaciote et al., 2015). O presente estudo constatou que os *Staphylococcus* sp. apresentaram resistência aos mesmos antibióticos testados em todos os trabalhos analisados, sendo a presença de MRS descrita em oito desses estudos (Sfaciote, 2014; Sfaciote et al., 2015; Carvalho, 2017; Teixeira, 2018; Scherer et al., 2018; Holmstrom et al., 2020; Rosa, 2020; Martins et al., 2022), e que estavam associadas à presença do gene *mecA*.

A resistência de *Staphylococcus* sp. à vancomicina apresentada no trabalho de Sfaciote et al. (2015) é justificada pelo autor como sendo uma ocorrência incomum. Entretanto, a avaliação e confirmação deste fenótipo de resistência deve ser bem caracterizada, visto que *Staphylococcus* com resistência intermediária à vancomicina (VISA) e *Staphylococcus* resistentes à vancomicina (VRSA) só devem ser reportados através de CIM (CLSI, 2008; CLSI, 2022). Isso evidencia a importância do conhecimento dos métodos adequados para a realização de testes de susceptibilidade antimicrobiana, uma vez que influenciam significativamente os resultados e interpretação dos mesmos, bem como direcionam para o correto tratamento.

Em seu trabalho, Sfaciote et al. (2015) citam a ocorrência de altas taxas de resistência bacteriana de *Staphylococcus* sp. a Tetraciclina (R=50,00%), Sulfametoxazole-Trimetoprima (R=46,15%), Penicilina (R=75,00%), Ampicilina (R=53,66%) e Amoxicilina (R=48,78%). Porém, quando os antibióticos beta-lactâmicos são testados associados a inibidores de Beta-lactamases, essas taxas de resistência são reduzidas a valores de 22,86% para Ampicilina/Sulbactam e 22,83% para Amoxicilina/Ácido Clavulânico. Os dados apresentados revelam claramente a presença de mecanismos de resistência a esses beta-lactâmicos por meio da produção de beta-lactamases, bem como a presença de cepas MRS. No entanto, os inibidores de beta-lactamases avaliados não foram suficientes para restaurar o perfil de sensibilidade dessas cepas, já que ainda houve resistência, embora em menor porcentagem.

Ao considerar individualmente a quantidade total de antibióticos testados e o perfil de resistência antimicrobiana descrito em cada estudo, verifica-se que nos trabalhos de Penna et al. (2011), Oliveira et al. (2011), Carvalho (2017), Guimarães et al. (2017), Scherer et al. (2018), Santos et al. (2019) e Holmstrom et al. (2020), todos os fármacos utilizados nos testes de antibiograma apresentaram resistência pelas bactérias analisadas. Tais descrições demonstram de modo inequívoco a grande problemática que estas bactérias pan resistentes representam para a terapêutica das infecções em que foram isoladas, pois nenhum dos antibióticos testados mostrou efetividade “in vitro” para o controle dos microrganismos envolvidos nestas otites. Contudo, como mencionado anteriormente alguns destes perfis podem ter sido resultado do número reduzido de cepas de *Staphylococcus* sp. analisadas (Teixeira, 2018; Scherer et al., 2018; Sfaciote et al., 2015).

Além de *Staphylococcus* sp., *Pseudomonas* sp. foi o gênero microbiano mais relatado como causa de otites caninas nos estudos avaliados e que apresentou perfis de resistência a um maior número de classes antibióticas. As frequências de cepas deste bacilo Gram negativo não fermentador variaram entre 30,0% a 100%. A ocorrência significativa destas duas espécies bacterianas nos trabalhos observados corrobora com o estudo de Oliveira et al. (2005), que isolaram 53,04% de *Staphylococcus* sp. e 25,05% de *Pseudomonas* sp. em casos de otites caninas, caracterizando-as como as principais bactérias envolvidas nessa afecção.

Com relação à *Pseudomonas*, o desenvolvimento das infecções otológicas em animais pode estar relacionado à umidade encontrada no conduto auditivo, seja devido à conformação da orelha, banhos, dentre outros fatores; seja devido à temperatura, os quais, juntos, corroboram para a criação de um ambiente propício ao desenvolvimento desse agente. Aliada à resistência antibiótica que estes microrganismos podem apresentar, destaca-se ainda a elevada capacidade de produção de biofilme (Carvalho, 2017; Santos et al., 2019).

Em todos os estudos analisados, foram descritas resistências às drogas Cefalexina, Enrofloxacin, Gentamicina, Neomicina e Norfloxacin para as cepas de *P. aeruginosa*. É importante ressaltar que a resistência da *P. aeruginosa* à Cefalexina não é surpreendente, como destacado nos trabalhos, uma vez que é uma propriedade natural desta espécie. É possível entender, portanto, como essa informação pode ser mal interpretada, dificultando o tratamento das devidas enfermidades (CLSI, 2022).

Por outro lado, em seu estudo, Araís et al. (2016) destacaram a ocorrência importante e preocupante de resistência observada em *P. aeruginosa* isoladas de otite canina no Brasil. De um total de 92 isolados, 3,8% apresentaram resistência ao Aztreonam; sendo este o primeiro registro de resistência a este antibiótico no país. Além disso, 9,6% dos isolados apresentaram resistência a uma ou mais drogas de diferentes classes de antibióticos, caracterizando-os como MDR.

Ciprofloxacina, Novobicina, Cloranfenicol e Sulfametoxazol/Trimetoprima foram os antimicrobianos com maiores ocorrências de resistência pelas cepas bacterianas da espécie *Proteus* sp.; enquanto que para as cepas de *E. coli*, foram registradas resistências para Penicilina, Sulfonamida e Gentamicina. Excetuando-se estes dois últimos fármacos, relatar resistência à Penicilina para *E. coli*, que se configura como resistência intrínseca, deve ser mencionada com cautela, para não ser enaltecida como se este fosse de um perfil de resistência adquirida.

Na análise de resistência antibiótica de *K. pneumoniae*, verificou-se que essa espécie apresentava resistência a Aztreonam, Cefepime, Ceftiofur, Ceftriaxona, Ácido Nalidíxico, Ciprofloxacina, Enrofloxacin, Levofloxacin, Tetraciclina e Sulfametoxazol/Trimetoprima. O perfil de resistência apresentado para os antibióticos Beta-Lactâmicos avaliados, caracteriza este microrganismo como produtor de betalactamases de largo espectro (Bush; Fisher, 2011; Lee et al., 2011). Tal característica ilustra uma grande preocupação terapêutica, e denota a quebra de barreiras ecológicas, desde que cepas de *K. pneumoniae* que apresentam este comportamento de resistência são encontradas principalmente em ambientes hospitalares humanos (Reygaert, 2018; Sellera et al., 2020).

Dos 20 trabalhos analisados, 11 deles (Ishii et al., 2011; Penna et al., 2011; Oliveira et al., 2012; Sfaciote, 2014; Sfaciote et al., 2015; Lima et al., 2016; Carvalho, 2017; Guimarães et al., 2017; Zappa et al., 2017; Scherer et al., 2018; Santos et al., 2019) realizaram testes de resistência antibiótica e informaram o perfil de resistência a alguns fármacos antimicrobianos para as quais as bactérias identificadas apresentam resistência intrínseca (CLSI, 2022; EUCAST, 2020). Esse fato evidenciou a significância equivocada do perfil de resistência bacteriana a certos antimicrobianos, devido à falta de esclarecimento sobre a correlação desses mecanismos com a resistência natural. Em alguns casos, essas características foram erroneamente destacadas como fenômenos de resistência extrínseca (adquirida). É fundamental interpretar com cuidado os resultados de testes de sensibilidade aos antimicrobianos, a fim de evitar conclusões inadequadas e a seleção inadequada de terapias antimicrobianas.

Além disso, durante a análise dos trabalhos, houve dificuldade na interpretação dos dados disponíveis em cada estudo devido à falta de melhor organização dos mesmos. As frequências de resistência antibiótica, na maioria das vezes, não eram apontadas

com clareza, o que impossibilitou a correlação segura do perfil de resistência de uma determinada cepa com um determinado antibiótico.

Frente a esta ampla variedade de resistência observada nos estudos, conforme apontado pelos autores, buscou-se identificar o percentual de resistência, de acordo com os antibióticos e/ou classes testadas. A partir desta observação foi possível verificar que dos 20 estudos analisados, sete destes apresentaram isolados resistentes a 100% dos antibióticos testados. Esse achado destaca a gravidade do problema, haja vista a ocorrência dos quadros infecciosos de otite canina sendo provocados por microrganismos multirresistentes (Tabela 1).

Um exemplo disso foi o estudo de Teixeira (2018), em que os isolados de *S. pseudintermedius* e *Staphylococcus schleiferi* foram resistentes aos exemplares de nove classes de fármacos antibacterianos, observando-se assim um perfil de 100% de resistência, se considerado os diferentes antibióticos utilizados no teste susceptibilidade antimicrobiana. O mesmo foi observado no estudo de Carvalho et al. (2017) que verificou que isolados de *Staphylococcus coagulase positiva* e coagulase negativa, apresentaram resistência a todas as 10 classes de antibióticos utilizadas, sendo verificado assim que tais isolados foram resistentes a 100% dos fármacos avaliados (Tabela 1). Estes achados reitera a importância do uso consciente de antibióticos, a fim de minimizar o impacto da pressão seletiva na qual estes microrganismos são frequentemente expostos de maneira indiscriminada.

Para os demais estudos, o percentual de resistência foi mais variável, atingindo valores entre 20-90% de resistência antibiótica (Tabela 1), entre os fármacos testados nos ensaios de susceptibilidade antimicrobiana. No estudo de Lima et al. (2016), os autores verificaram que os isolados de *Staphylococcus* sp. apresentaram um perfil de multirresistência, sendo tal característica apresentada frente a 10 antibióticos, de cinco diferentes classes de fármacos. Esse achado demonstrou que de 18 antibióticos avaliados, os isolados foram resistentes a 55% (10 antibióticos) dos medicamentos testados.

O estudo de Guimarães et al. (2017) chama atenção por apresentar isolados do gênero *Streptococcus* sp. resistentes a 11 exemplares antibacterianos de sete classes destes fármacos, o que correspondeu a 70% do total (16 antibióticos) (Tabela 1). A partir desse perfil de resistência, os isolados são classificados como multirresistentes, por apresentar resistência a mais de um medicamento entre mais de três classes de fármacos.

Por outro lado, o estudo de Santos et al. (2019), apresentou o perfil de multirresistência (resistentes a três classes) de isolados de *P. aeruginosa* frente a nove (80%) dos 11 antibióticos testados. Contudo, é importante destacar que esta espécie é intrinsecamente resistente a cinco dos antibióticos apontados como resistentes (Amoxicilina/Ácido Clavulânico, Ampicilina, Azitromicina, Cefalexina e Neomicina). Isso reitera a importância da compreensão do conceito e do conhecimento prático acerca da resistência intrínseca para as principais espécies bacterianas isoladas em quadros de otite canina. Outros exemplos de interpretações apresentadas pelos estudos, frente a resistência intrínseca e reportada como um perfil de resistência e/ou multirresistência, podem ser observados na Tabela 1. Alguns exemplos de fármacos para os quais as bactérias isoladas nas descrições de otites apresentam comportamento de resistência intrínseca, são apresentados na Tabela 2.

Gênero/Espécie bacteriana	Antibióticos que caracterizam perfil de Resistência Intrínseca (RI)	Exemplos de mecanismos de Resistência Intrínseca
<i>Staphylococcus</i> spp.	AZT; CAZ; COL; FUS; FOS; NAL; NOV; POL.	AZT: Baixo número de PBPs onde se dá a ligação do antibiótico.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	AMC; AMP; AMX; CHL; CTR; CTX; ETP; FUS; KAN; NEO; RIF; SAM; SXT; TET; TPM; Benzilpenicilinas; Cefalosporinas de 1ª e 2ª geração; Glicopeptídeos; Lipoglicopeptídeos; Macrolídeos; Lincosamidas; Estreptograminas; Oxazolidinonas.	CHL; TPM; SXZ; TET: Diminuição da entrada do antibiótico, levando a concentrações intracelulares muito baixas. Macrolídeos: A membrana externa destas bactérias apresenta uma baixa permeabilidade a substâncias hidrofóbicas.
<i>Klebsiella</i> sp.	AMP; AMX; RIF; TIC; Benzilpenicilinas; Glicopeptídeos; Lipoglicopeptídeos; Macrolídeos; Lincosamidas; Estreptograminas; Oxazolidinonas.	AMP: Deve-se à produção de Beta-lactamases, que inativam o antibiótico.
<i>Proteus</i> sp.	AMP; AMX; CEP; CFZ; CXM; COL; NIT; POL; TET; Benzilpenicilinas; Glicopeptídeos; Lipoglicopeptídeos; Macrolídeos; Lincosamidas; Estreptograminas; Oxazolidinonas.	MLS_B: Diminuição da permeabilidade na membrana externa aos compostos hidrofóbicos.
<i>Enterococcus</i> sp.	NAL; AZT; CAZ; CLI; FUS; POL; SXT; VAN; Cefalosporinas; Aminoglicosídeos; Macrolídeos.	Aminoglicosídeos: Diminuição do metabolismo oxidativo para que ocorra a entrada do antibiótico. Cefalosporinas: Decréscimo de PBPs e a produção de beta-lactamases.

Tabela 2 – Resistência intrínseca de algumas bactérias a determinados fármacos e seus mecanismos de resistência segundo Baptista, 2013.

Legenda: Ácido Nalidíxico (NAL); Amoxicilina (AMX); Amoxicilina/Ácido Clavulânico (AMC); Ampicilina (AMP); Ampicilina/Sulbactam (SAM); Cefalotina (CEP); Cefazolina (CFZ); Cefotaxime (CTX); Ceftriaxone (CTR); Cefuroxime (CXM); Cloranfenicol (CHL); Clindamicina (CLI); Colistina (COL); Ertapenem (ETP); Nitrofurano (NIT); Sulfonamida/Trimetoprima (SXT); Tetraciclina (TET); Ticarcilina (TIC); Trimetoprim (TPM); Resistência Cruzada aos Macrolídeos, Lincosamidas e Estreptogramina B (MLS_B).

A multirresistência apresentada pelos *Staphylococcus* sp. é mencionada por Teixeira et al. (2019) como um fator preocupante, quando considerada a probabilidade de uma transmissão zoonótica. Aponta-se, portanto, a importância da realização de triagem contínua de animais de companhia para *Staphylococcus* coagulase-negativos multirresistentes (MRCoNS), devendo ser até obrigatória nas grandes cidades, para melhor conhecimento do risco potencial de animais como fontes de infecção para humanos.

No entanto, é fundamental destacar que a resistência intrínseca de bactérias a determinados antibióticos não pode ser considerada na avaliação de multirresistência. É essencial tomar cuidado para evitar que as conclusões acerca dessa temática sejam erroneamente compreendidas por estudantes ou pessoas que não conhecem os diferentes mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos. Além disso, é crucial enfrentar o enorme desafio representado pela alta predominância de perfis de multirresistência nas bactérias isoladas em otites caninas na prática veterinária.

A Tabela 3 apresenta as informações sobre a frequência de utilização de cada antibiótico nos testes de antibiograma, realizados nos estudos em questão, de acordo com a classificação das espécies bacterianas nos dois grandes grupos: bactérias Gram positivas e Gram negativas.

Antibióticos	Nº de estudos que optaram pelo uso deste antibiótico nos testes de antibiograma para bactérias:	
	Gram +	Gram -
Amoxicilina/Acido Clavulânico	7	8
Amicacina	6	10
Ampicilina	7	7
Ampicilina/Sulbactam	2	2
Amoxicilina	3	3
Aztreonam	0	1
Azitromicina	4	5
Ceftiofur	1	3
Cefalotina	4	4
Cefalexina	8	8
Cloranfenicol	7	5
Ciprofloxacina	11	13
Clindamicina	8	4
Ceftriaxone	3	1
Cefuroxina	1	1
Doxiciclina	4	2
Enrofloxacin	12	12
Eritromicina	8	2
Ertapenem	0	2
Cefepima	0	3
Florfenicol	0	1
Fosfomicina	0	1
Cefoxitina	6	3
Gentamicina	14	13
Imipenem	3	7
Kanamicina	1	0
Levofloxacina	5	6
Linezolida	3	1
Marbofloxacina	0	2
Meropenem	2	5
Acido Nalidixico	0	1
Neomicina	8	10
Nitrofur	1	1
Nitrofurantoina	2	0
Norfloxacina	8	8
Novobicina	0	1
Ofloxacina	1	1
Oxacilina	7	2
Penicilina	9	3
Piperacilina	0	1
Polimixina B	3	6
Rifampicina	5	3
Estreptomicina	4	3
Sulfametoxazole/Trimetoprima	10	7
Sulfisoxazole	0	3
Tetraciclina	7	3
Ticarcilina	0	1
Ticarcilina/Clavulanato	1	1
Tobromicina	10	11
Piperacilina-Tazobactam	0	2
Vancomicina	4	1

Tabela 3 – Número de estudos que utilizaram cada antibiótico, de acordo com a classificação de Gram das espécies bacterianas.

Ao analisar a Tabela 3, verifica-se que muitos antibióticos foram drogas de escolhas em diferentes estudos, para a realização do antibiograma. Além disso, destaca-se ainda que alguns exemplares foram escolhidos com mais frequência entre os estudos. A exemplo disso, observa-se que a Ciprofloxacina, uma Quinolona que tem a síntese do DNA bacteriano como principal alvo celular, foi utilizada no antibiograma de bactérias Gram negativas, em 13 estudos. Em 11 estudos, esse mesmo antibiótico foi testado contra isolados de bactérias Gram positivas.

A Tabela 3 permite observar ainda que os antibióticos da classe dos aminoglicosídeos, foram empregados com bastante frequência. Em 10 estudos, a Amicacina foi utilizada no teste de susceptibilidade antibiótica de isolados Gram negativos. Seis estudos, por sua vez, aplicaram esse mesmo antibiótico no antibiograma de bactérias Gram positivas. A Tobramicina e Neomicina também foram antibióticos bastante utilizados nos ensaios de antibiograma, tanto para isolados Gram positivos como para isolados Gram negativos.

Dentre os Aminoglicosídeos, a Gentamicina foi o exemplar mais utilizado nos estudos, com frequência de utilização em 14 investigações, com bactérias Gram positivas, e em 13 estudos, com bactérias Gram negativas. Nota-se por tal identificação uma frequência exacerbada no uso destes exemplares, o que reitera a preocupação acerca da possibilidade do desenvolvimento de resistência a estes medicamentos, uma vez que o compartilhamento de enzimas como RNA metiltransferases ribossomais tem se mostrado um mecanismo importante de resistência a esta classe antibiótica (Doi; Wachinjo; Arakawa, 2016).

Outro dado de importante atenção diz respeito ao uso do antibiótico Sulfametoxazole/Trimetoprima contra bactérias Gram positivas (em 10 estudos) (Tabela 3). Clinicamente, este antibiótico tem uma considerável importância por ser uma droga de escolha para as duas classes bacterianas, identificando-se que, em humanos, este representa uma das poucas alternativas terapêuticas para a espécie *Stenotrophomonas maltophilia*, um bacilo gram-negativo não fermentador, de grande interesse médico e responsável por quadros infecciosos graves, e que já apresenta isolados resistentes a tal medicamento (Flores-Tevino et al., 2014).

Ao se analisar a Tabela 3, verifica-se que muitos antibióticos foram utilizados de forma similar entre os estudos, para isolados Gram positivos e Gram negativos. Essa análise possibilita a identificação da frequência de uso destes medicamentos nos ensaios de antibiograma, e permite uma reflexão da necessidade de se escolher corretamente antibióticos, baseando-se em documentos oficiais como o CLSI e BRCast.

Clinicamente, é importante destacar que as consultas otológicas caninas perfazem cerca de até 20% dos atendimentos médicos realizados com estes animais (Perry et al., 2017; Forster et al., 2018). Deste modo, o conhecimento da ocorrência dos diferentes mecanismos de resistência antibiótica se torna fundamental para reflexões e revisões de condutas e protocolos acerca da utilização de antibióticos e o sucesso da terapêutica.

Assim, frente a toda a análise conduzida no presente estudo e considerando os aspectos clínicos culturalmente adotados na prática veterinária, compreende-se que a correta identificação do perfil de resistência antibiótica e o monitoramento para o surgimento e/ou aumento dos índices de microrganismos resistentes e que antes demonstravam perfis de sensibilidade, constituem ações fundamentais para as decisões dos protocolos terapêuticos exitosos para os quadros de otite canina.

4. Conclusão

A partir da análise realizada no presente estudo foi possível perceber que em 70% (N=14) dos trabalhos incluídos, publicados na literatura, são reportados isolados de bactérias Gram positiva e Gram negativa com resistência as mais diferentes classes de antibióticos, sendo assim classificadas como bactérias multirresistentes. Essa elevada predominância de perfis de multirresistência entre os diferentes patógenos envolvidos nos casos de otite canina relatados, representa um preocupante desafio a ser enfrentado para o sucesso da terapêutica destas infecções. Portanto, a identificação microbiana e o conhecimento dos mecanismos de resistência antibiótica intrínsecos e extrínsecos apresentados pelas bactérias são a base para nortear a escolha e uso adequado de antibióticos. Além disso, é importante destacar que estudos com o intuito de se identificar e analisar os perfis de susceptibilidade antibiótica de agentes etiológicos isolados em quadros de otite canina sejam frequentemente realizados, a fim de acompanhar a evolução do fenômeno da multirresistência e também para verificar se os protocolos adotados na prática médica veterinária se mostram efetivos no tratamento desses casos.

5. Referências

- ANVISA, 2019. Resistência antimicrobiana. Disponível em: <<http://antigo.anvisa.gov.br/ultimasnoticias?tagsName=resist%C3%A2ncia%20antimicrobiana>>. Acesso em: 24. Mar. 2021.
- Arais, RL, Barbosa AV, Carvalho CA, et al. Antimicrobial resistance, integron carriage, and gyrA and gyrB mutations in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from dogs with otitis externa and pyoderma in Brazil. *Veterinary Dermatology*. 27, 113–131, 2016.
- Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature reviews microbiology*, 13:(1), 42-51. 2015.
- Bush K & Fisher JF. Epidemiological expansion, structural studies, and clinical challenges of new β -lactamases from gram-negative bacteria. *Annual review of microbiology*, 65: 455-478, 2011.
- Carvalho LCA. Etiologia e perfil de resistência de bactérias isoladas de otite externa em cães. Dissertação MSc em Ciências Biológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal. 97p. 2017.
- CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 32nd ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2022.

- Costa ALP. Resistência Bacteriana aos Antibióticos: Uma Perspectiva Do Fenômeno Biológico, Suas Consequências e Estratégias De Contenção. Trabalho de Conclusão de Curso em Ciências Biológicas, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, UNIFAP, Macapá, 63p. 2016.
- Doi Y, Wachino J, Arakawa Y. Aminoglycoside resistance: the emergence of acquired 16S ribosomal RNA methyltransferases. *Infectious Disease Clinics*, 30:(2), 523-537, 2016.
- Ercole FF, Melo LSD, Alcoforado CLGC. Revisão integrativa versus revisão sistemática. *Reme: Revista Mineira de Enfermagem*, 18:(1), 09-11, 2014.
- Ferraz CM, Moraes JNS, Loureiro B, et al. Etiologia microbiana e perfil de resistência bacteriana in vitro em otites externas de cães: estudo retrospectivo em animais atendidos na rotina de hospital veterinário (2013 a 2020). *Veterinária e Zootecnia*, 28, 1-10, 2021.
- Flores-Treviño S, Gutierrez-Ferman JL, Morfin-Otero R, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in Mexico: antimicrobial resistance, biofilm formation and clonal diversity. *Journal of medical microbiology*, 63:(11), 1524-1530, 2014.
- Forster SL, Real T, Doucette KP, King SB. A randomized placebo controlled trial of the efficacy and safety of a terbinafine, florfenicol and betamethasone topical ear formulation in dogs for the treatment of bacterial and / or fungal otitis externa. *BMC Veterinary Research*, 14:(1), 262, 2018.
- García-Álvarez L, Holden MT, Lindsay H. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel mecA homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *The Lancet infectious diseases*, 11:(8), 595-603, 2011.
- Gothelf GN. Doenças do ouvido em pequenos animais. 2. ed. São Paulo: Roca, 2007. 356p.
- Gheller BG, Meirelles ACF, Figueira PT, Holsbach V. Patógenos bacterianos encontrados em cães com otite externa e seus perfis de suscetibilidade a diversos antimicrobianos. *Pubvet*, 11:(2), 159-167, 2017.
- Guimarães CDO, Silva Ferreira C, Silva KMC, et al. Isolamento bacteriano e suscetibilidade microbiana em amostras biológicas de cães. *PubVet*. 11:(2), 168-175, 2017.
- Haudiquet M, Sousa JM, Touchon M, Rocha EP. Selfish, promiscuous and sometimes useful: how mobile genetic elements drive horizontal gene transfer in microbial populations. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 377:(1861), 20210234, 2022.
- Holmstrom T, David LA, Motta CC, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*: An underestimated risk at pet clinic. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, 42:(1), e107420-e107420, 2020.
- Hryniewicz MM & Garbacz K. Borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* (BORSA)—a more common problem than expected? *Journal of medical microbiology*, 66:(10), 1367-1373, 2017.
- Ishii B, Freitas JC, Arias MV. Resistência de bactérias isoladas de cães e gatos no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (2008-2009). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 31:(6), 533-537, 2011.
- Kumar S, Varela MF. Molecular mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *Chemotherapy*, 14, 522-534, 2013.
- Lee K, Yum JH, Yong D, et al. Biochemical characterization of the TEM-107 extended-spectrum β -lactamase in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from South Korea. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 55:(12), 5930-5932, 2011.
- Lima MV, Akamatsu A, Prado LG et al. Análise da microbiota do conduto auditivo de cães com otite bacteriana por meio de realização de cultura e antibiograma. *Revista V e Z em Minas*, 131, 47-52, 2016.
- Machado VMMC. Otite externa canina: estudo preliminar sobre a otalgia e factores associados. Dissertação MSc em Medicina Veterinária, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 65p, 2013.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection*, 18:(3), 268-281, 2012.
- Martins E, Maboni G, Battisti R, et al. High rates of multidrug resistance in bacteria associated with small animal otitis: A study of cumulative microbiological culture and antimicrobial susceptibility. *Microbial Pathogenesis*, 165, 105399, 2022.
- Nuttall T. Successful management of otitis externa. In *Practice Focus*. 17–22, 2016.
- Oliveira LC, Medeiros CMO, Silva ING, et al. Antimicrobial sensitivity of bacteria from otitis externa in dogs. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec*. 57:(3), 405-408, 2005.
- Oliveira VB, Ribeiro MG, Silva Almeida AC, et al. Etiologia, perfil de sensibilidade aos antimicrobianos e aspectos epidemiológicos na otite canina: estudo retrospectivo de 616 casos. *Semina: Ciências Agrárias*, 33: (6), 2367-2374, 2012.
- OPAS. Folha informativa-resistência antibiótica. 2017. Disponível em: < https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5664:folha-informativaresistencia-aos-antibioticos&Itemid=812 >. Acesso em: 06 mar. 2021.
- Paterson S. Topical ear treatment—options, indications and limitations of current therapy. *Journal of small animal practice*, 57:(12), 668-678, 2016.
- Penna B, Thomé S, Martins R, et al. In vitro antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from canine otitis externa in Rio de Janeiro, Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*, 42:(4), 1434-1436. 2011.
- Perry LR, MacLennan B, Korven R, Rawlings TA. Epidemiological study of dogs with otitis externa in Cape Breton, Nova Scotia. *The Canadian Veterinary Journal*, 58:(2), 168-174, 2017.
- Porrero MC, Harrison E, Fernández-Garayzábal JF, et al. Detection of mecC - Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in river water: a potential role for water in the environmental dissemination. *Environmental microbiology reports*, 6:(6), 705-708, 2014.
- Prodanov CC, Freitas EC. Metodologia do trabalho científico: métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmico-2ª Edição. Editora Feevale. 2013.
- Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS microbiology*, 4:(3), 482-501, 2018.
- Ribeiro VB. Detecção de resistência aos carbapenêmicos e avaliação da produção de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em isolados clínicos da família *Enterobacteriaceae*. Tese Dr em Ciências Farmacêuticas,

- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 134p, 2013.
- Rosa RO. Susceptibilidade aos antimicrobianos de *Staphylococcus pseudintermedius* isolados de cães e seus tutores. Trabalho de Conclusão de Curso em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia, 39f, 2020.
- Santos JPD, Ferreira Á, Locce CC, et al. Effectiveness of tobramycin and ciprofloxacin against bacterial isolates in canine otitis externa in Uberaba, Minas Gerais. *Cienc. Anim. Bras.*, 20, 8-9, 2019.
- Salameh JP, Bossuyt PM, McGrath TA, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies (PRISMA-DTA): explanation, elaboration, and checklist. *THE BMJ*, 370, 2020.
- Sellera FP, Lopes R, Monte DF, et al. Genomic analysis of multidrug-resistant CTX-M-15-positive *Klebsiella pneumoniae* belonging to the highly successful ST15 clone isolated from a dog with chronic otitis. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 22, 659-661, 2020.
- Scherer CB, Botoni LS, Coura FM, et al. Frequency and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus pseudintermedius* in dogs with otitis externa. *Ciência Rural*, 48:(4), e20170738, 2018.
- Scartezzini M, Fischer CDB, Pianta C, Oliveira SJ. Otite causada por *Pseudomonas* sp. em cães atendidos no HV-ULBRA no ano 2009 (Canoas-RS). 2010. In 3º Anclivepa. Anais..., Belém, PA. 2010.
- Sfaciotte RAP, Bordin JT, Vignoto VK, et al. Antimicrobial resistance in bacterial pathogens of canine otitis. *Am J Anim & Vet Sci*, 10, 162-169, 2015.
- Sfaciotte, RAP. Perfil fenotípico e genotípico de resistência a antimicrobianos em patógenos bacterianos em animais de companhia. 2014. Dissertação MSc em Ciência Animal. Universidade Federal do Paraná, Palotina, 120p. 2014.
- Teixeira IM. Caracterização da formação de biofilme e perfil de resistência das espécies *Staphylococcus pseudintermedius* e *Staphylococcus schleiferi* isolados de caninos do Estado do Rio de Janeiro. Dissertação MSc Microbiologia e Parasitologia Aplicadas. Universidade Federal Fluminense, Niterói, 68p. 2018.
- Teixeira IM, Ferreira EO, Penna BA. Dogs as reservoir of methicillin resistant coagulase negative staphylococci strains—A possible neglected risk. *Microbial pathogenesis*, 135, 103616, 2019.
- Zappa V, Bolaños CAD, Paula CL, et al. Antimicrobial multiple resistance index, minimum inhibitory concentrations, and extended-spectrum beta-lactamase producers of *Proteus mirabilis* and *Proteus vulgaris* strains isolated from domestic animals with various clinical manifestations of infection. *Semina: Ciências Agrárias*, 38:(2), 775-789, 2017.