

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL**

RANIERE GAERTNER

**Avaliação de formulações tópicas de clorexidine e de mupirocina no
tratamento da piodermite superficial em cães**

*Evaluation of topical formulations of chlorhexidine and mupirocin in the treatment
of superficial pyoderma in dogs*

**Curitiba
2018**

RANIERE GAERTNER

**Avaliação de formulações tópicas de clorexidine e de mupirocina no
tratamento da piodermite superficial em cães**

*Evaluation of topical formulations of chlorhexidine and mupirocin in the treatment
of superficial pyoderma in dogs*

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciência Animal, área de
concentração Saúde, Tecnologia e
Produção Animal, linha de pesquisa
Clínica e Cirurgia Veterinária, da
Escola de Ciências da Vida da
Pontifícia Universidade Católica do
Paraná, para obtenção do título de
Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Adj. III Dr. Marconi
Rodrigues de Farias

CURITIBA

2018

**ATA Nº 0119 E PARECER FINAL DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
EM CIÊNCIA ANIMAL DO ALUNO RANIERE GAERTNER**

Aos vinte e oito dias do mês de fevereiro do ano de dois mil e dezoito, às 8 horas e 30 minutos, realizou-se na sala de Pós 03, 2º andar, Bloco Amarelo, Escola de Ciências da Vida, da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, localizada no Campus de Curitiba, Rua Imaculada Conceição, nº 1155, Prado Velho – Curitiba – PR, a sessão pública de defesa da dissertação do mestrando Ranieri Gaertner, intitulada: **“AVALIAÇÃO DE FORMULAÇÕES TÓPICAS DE CLOREXIDINE E DE MUPIROCINA NO TRATAMENTO DA Piodermite Superficial em Cães”**. O mestrando concluiu os créditos exigidos para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal, segundo os registros constantes na secretaria do Programa. Os trabalhos foram conduzidos pelo Professor orientador e Presidente da banca, Dr. Marconi Rodrigues de Farias (PUCPR), auxiliado pela Profa. Dra. Vânia Oliveira Carvalho (UFPR) e pelo Dr. Rafael Rodrigues Ferreira. Procedeu-se à exposição da Dissertação, seguida de sua arguição pública e defesa. Encerrada a fase, os examinadores expediram o parecer final sobre a Dissertação, que nos termos do Artigo 53 do Regulamento deste Programa de Pós-Graduação, foi considerada Aprovada.

Prof. Dr. Marconi Rodrigues de Farias (Presidente)

Assinatura [Assinatura]

Profa. Dra. Vânia Oliveira Carvalho (UFPR)

Assinatura [Assinatura]

Dr. Rafael Rodrigues Ferreira

Assinatura [Assinatura]

Proclamado o resultado, o Presidente da Banca Examinadora encerrou os trabalhos, e para que tudo conste, eu Caroline Nocera Bertton, confiro e assino a presente ata juntamente com os membros da Banca Examinadora.

Curitiba, 28 de fevereiro de 2018.

[Assinatura]

Profa. Dra. Renata Ernund Freitas de Macedo
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal

[Assinatura]

Caroline Nocera Bertton
Secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal

SUMÁRIO

LISTA DE QUADROS	vi
LISTA DE FIGURAS.....	vii
LISTA DE GRÁFICOS.....	ix
LISTA DE ABREVIATURAS.....	x
AGRADECIMENTOS	xi
FORMATO DA DISSERTAÇÃO.....	xiii
RESUMO.....	xiv
ABSTRACT	xv
CAPÍTULO 1	1
1.Introdução.....	1
2.O microbioma cutâneo canino	2
3.O <i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	3
4.Predisposição	9
5.Piodermite Superficial.....	12
6.Resistência estafilocócica.....	15
7.Diagnóstico	17
8.Tratamento	19
REFERÊNCIAS CAPÍTULO 1	25
CAPÍTULO 2	32
Avaliação comparada da clorexidine, mupirocina e cefalexina no tratamento da piodermite superficial em cães	32
ABSTRACT	32
RESUMO.....	32
1.Introdução.....	33
2. Materiais e Métodos	35
2.1.Grupos experimentais.....	35
2.2.Protocolo experimental	36
3.Análise estatística.....	37
4.Resultados.....	37
4.1.Dados demográficos e epidemiológicos	37
4.2. Cultura bacteriana	38

4.3.Perfil de sensibilidade antimicrobiana.....	38
4.3.1.Resistência estafilocócica.....	39
4.4. Avaliação da eficácia do spray de mupirocina a 0,2%	39
4.5.Avaliação da eficácia do mousse de clorexidine a 4%	41
4.6..Avaliação da eficácia da cefalexina 30mg/kg	43
4.7.Comparação entre os grupos	45
4.8.Avaliação da segurança	46
4.9.Avaliação da facilidade de aplicação e dos aspectos cosméticos dos produtos tópicos	46
5.Discussão	47
6.Conclusão.....	50
CAPÍTULO 3	51
CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
REFERÊNCIAS CAPÍTULO 2	52
Anexos	55
Anexo 1	55
Anexo 2	56
Anexo 3	57
Anexo 4	66
Anexo 5	67

LISTA DE QUADROS

Capítulo II

Quadro 1: : Dados demográficos e epidemiológicos dos 31 cães com piodermite superficial incluídos no presente estudo.....	38
Quadro 2: . Perfil de sensibilidade dos 31 isolados de <i>Staphylococcus spp.</i> obtidos dos pacientes incluídos no estudo	39
Quadro 3: . Percentual de respostas segundo as impressões dos tutores em relação a facilidade de aplicação, segurança e efeitos cosméticos dos produtos tópicos utilizados	47

LISTA DE FIGURAS

Capítulo I

- Figura 1:** Principais sítios de transporte do *S. pseudintermedius* em cães 3
- Figura 2:** Fatores de virulência e segregação de células do *S. pseudintermedius* 5
- Figura 3:** Inibição de migração leucocitária pelo *S. aureus* 7
- Figura 4:** Fatores de superfície de inibição de fagocitose do *S. aureus* 8
- Figura 5:** Impetigo: pústula em região de pele glabra, em cão macho da raça Yorkshire Terrier de seis meses de idade 13
- Figura 6:** Folliculite: lesões alopecicas circulares em decorrência de folliculite em região com cobertura pilosa em flanco direito de um cão da raça Dachshund, fêmea com cinco anos de idade..... 13
- Figura 7:** Piodermite disseminada ou esfoliativa: lesão alopecica com descamação e esfoliação epidérmica dorsal a articulação coxo-femoral direita em cão da raça Pinscher, fêmea de 11 anos de idade 14
- Figura 8:** Piodermite mucocutânea: lesões erodo-ulceradas peri-lábiais e em região mentoniana, eritematosas e com secreção sero-purulenta em cão, macho da raça Maltês com seis anos de idade 15

Capítulo II

Figura 1: Comparação das lesões nos momentos 0 e 3, após o uso do spray aquoso de mupirocina 0,2%, em um cão da S.R.D, macho com 12 anos de idade 40

Figura 2: Comparação das lesões nos momentos 0 e 3, após o uso do spray aquoso de mupirocina 0,2%, em um cão da raça Pinscher, fêmea com 11 anos de idade..... 40

Figura 3: Comparação das lesões nos momentos 0 e 3, após o uso do mousse de clorexidine 4%, em um cão da raça Bull Dog Inglês , fêmea com 11 anos de idade 42

Figura 4: Comparação das lesões nos momentos 0 e 3, após o uso do mousse de clorexidine 4%, em um cão da raça Bichon Frisé , fêmea com três anos e meio de idade..... 42

Figura 5: Comparação das lesões nos momentos 0 e 3, após o uso de cefalexina , em um cão da raça Shi Tzu , macho com quatro anos de idade..... 44

Figura 6: Comparação das lesões nos momentos 0 e 3, após o uso de cefalexina , em um cão da raça Poodle , macho com 13 anos de idade..... 44

LISTA DE GRÁFICOS

Capítulo II

- Gráfico 1:** Predisposição linear das médias dos escores de prurido do momento 0 ao momento 3 ao longo do tratamento por spray aquoso de mupirocina à 0,2%..... 41
- Gráfico 2:** Predisposição linear das médias dos escores de prurido do momento 0 ao momento 3 ao longo do tratamento por mousse de clorexidine à 4%. 43
- Gráfico 3:** Predisposição linear das médias dos escores de prurido do momento 0 ao momento 3 ao longo do tratamento sistêmico com cefalexina 30mg/kg\BID\VO. ... 45
- Gráfico 4:** Comparação da distribuição linear das médias de todos os escores lesionais e prurido correspondente intervalo de confiança (95%) perante o tempo de tratamento pelos três fármacos estudados..... 46

LISTA DE ABREVIATURAS

BID	Medicamento administrado duas vezes ao dia
CWA	Proteína estafilocócica de ancoragem em parede celular
DAC	Dermatite Atópica Canina
DNA	Deoxyribonucleic acid/Ácido desoxirribonucleico
Dsg1	Desmogleina 1
Dsg3	Desmogleina 3
EXI	Toxina esfoliativa
ExpB	Toxina esfoliativa
IsD	Proteína bacteriana IsD
Luk-I	Leucotoxina estafilocócica
<i>lukF</i>	Leucocidina F
<i>lukS</i>	Leucocidina S
PAM	Peptídeos antimicrobianos
PS	Piodermite superficial
PGF2	Prostaglandina F2
PUCPR	Pontifícia Universidade Católica do Paraná
SA	<i>Staphylococcus aureus</i>
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
SARO	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à oxacilina
SASO	<i>Staphylococcus aureus</i> sensível à oxacilina
SIET	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i> exfoliative toxin
SGI	<i>Staphylococcus</i> do grupo <i>intermedius</i>
SIG	<i>Staphylococcus intermedius</i> group
SP	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>
SPRM	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i> resistente à meticilina
SPRO	<i>Staphylococcus psudintermedius</i> resistente à oxacilina
SRM	<i>Staphylococcus</i> resistente à meticilina
SPSM	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i> sensível à meticilina
SPSO	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i> sensível à oxacilina
SRD	Sem raça definida
VO	Via oral

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, O Grande Arquiteto do Universo, pelo dom da vida e todas as oportunidades que essa nos oferece, por colocar em minha jornada pessoas especiais que sempre me motivaram e auxiliaram em todos os momentos, bons e ruins, nessa caminhada pelo plano terrestre.

Agradeço aos meus pais Rolfino Gaertner (*In memoriam*) e Ivete Gaertner, por sempre me incentivarem no aperfeiçoamento de minha profissão, pelos exemplos de vida que sempre foram e continuam sendo, obrigado pelo privilégio da convivência com vocês, pelos ensinamentos, pela dedicação extrema, pelo amor que sempre tiveram pelos seus filhos.

Aos meus amados filhos Renan Gaertner e Bruno Gaertner; o desejo de todo pai é que seus filhos sejam pessoas de bem, seres humanos que procurem atingir os mais altos fins de suas existências, norteando suas vidas com uma conduta ilibada e honrada, Deus me permitiu essa felicidade; obrigado pelo estímulo que sempre deram ao seu pai para se tornar um profissional e uma pessoa melhor, pelo incentivo quando eu desanimava ou ficava cansado e claro obrigado por serem luzes que clareiam tantas incertezas e dúvidas e dão norte a minha vida.

Agradeço a minha querida esposa Heloisa Knabben Gaertner pelo amor, carinho, companheirismo, apoio, compreensão nessa jornada, por buscar sempre me tornar uma pessoa melhor; obrigado pelo carinho, amor e atenção tão necessários, tão desejados nos dias atuais e tão raros de se encontrar. Obrigado pelos exemplos de dedicação aos animais, voluntariamente cuidando do bem estar de inúmeros cães e gatos.

A PUCPR, e todos colaboradores, aprimorandos e professores que me receberam de forma acolhedora durante o mestrado, muito obrigado.

Aos que me auxiliaram na execução deste projeto: Gabriel Alcides Capucho de Lima (aluno de iniciação científica) e a Dra. Larissa Anuska Zeni Condas pela inestimável ajuda.

A DROGAVET – Farmácia de manipulação veterinária, que gentilmente colaborou de forma preciosa neste estudo cedendo às formulações tópicas necessárias para conclusão do protocolo experimental.

E claro, agradeço de forma especial ao meu orientador Prof. Dr. Marconi Rodrigues de Farias, pela oportunidade de poder realizar esse sonho, pelo exemplo como profissional, como docente e ser humano, pela orientação, pela paciência e pela preocupação que tem com cada um de seus alunos. Obrigado pela amizade, você é uma daquelas pessoas especiais que Deus coloca em nossos caminhos.

FORMATO DA DISSERTAÇÃO

A presente dissertação é composta por capítulos.

O Capítulo 1 é composto pela revisão de literatura, abordando os aspectos etiológicos, predisponentes e agravantes da piodermite superficial em cães e suas opções terapêuticas.

O Capítulo 2 trata-se do artigo científico redigido a partir dos resultados obtidos na presente dissertação.

O Capítulo 3 finaliza esta dissertação com as considerações finais deste trabalho.

RESUMO

A piodermite superficial é uma frequente infecção tegumentar em cães, geralmente causada pelo *Staphylococcus pseudintermedius*. Esta morbidade geralmente é tratada com antibioticoterapia sistêmica porém, é comum à resposta inadequada ao tratamento, recorrências e o desenvolvimento de resistência bacteriana. O tratamento tópico embora recomendado, tem sido renegado a um papel adjuvante no tratamento, apesar de ser menos associado aos efeitos colaterais e à pressão de seleção sobre cepas bacterianas. O presente trabalho teve por objetivos avaliar a eficácia e segurança comparadas das monoterapias com mupirocina 0,2%, clorexidine a 4% e cefalexina no tratamento da piodermite superficial. Para seu desenvolvimento, 31 cães com piodermite superficial, triados a partir do exame clínico e cultura bacteriana, foram divididos em três grupos. O grupo 1 (n = 12) foi tratado topicamente com uma solução spray de mupirocina 0,2% (BID); o grupo 2 (n = 10) foi tratado topicamente com mousse de clorexidina 4% (BID) e grupo 3 (n = 9) foi tratado com cefalexina 30 mg/kg/12h/VO, todos durante 21 dias. Um escore lesional foi estabelecido em uma escala de 0-6, e o grau de prurido determinado pela escala VAS modificada por Rybniceck et al. (2009) nos momentos 0, 7, 14 e 21 e comparados usando modelos mistos generalizados e nível de significância de $p \leq 0,05$. *S. pseudointermedius* foi isolado dos 31 cães, sendo seis (19,35%) cepas resistentes à oxacilina (SPRO). Não foram observadas diferenças significativas entre as monoterapias tópicas com mupirocina, clorexidine com o uso oral de cefalexina na melhora sintomato-lesional e do prurido durante o período do estudo ($p \leq 0,05$). Estes resultados suportam a eficácia de antissépticos e antibióticos tópicos no tratamento da pioderma superficial em cães de forma alternativa ao tratamento sistêmico, com menor probabilidade de exercer pressão de seleção de bactéria resistentes e multirresistentes e com menos efeitos adversos que a terapia sistêmica.

Palavras-chaves: *Staphylococcus spp.* , bactéria, resistência, piodermite superficial, cães.

ABSTRACT

The superficial pyoderma is a frequent tegument infection in dogs, usually caused by *Staphylococcus pseudintermedius*. This morbidity is usually treated with systemic antibiotic therapy but is common to inadequate response to treatment, recurrences and development of bacterial resistance. The topical treatment, although recommended, has been denied an adjuvant role in treatment, although it is less associated with side effects and selection pressure on bacterial strains. The present study aimed to evaluate the comparative efficacy and safety of monotherapies with 0.2% mupirocin, 4% chlorhexidine and cephalexin in the treatment of superficial pyoderma. For its development, 31 dogs with superficial pyoderma, screened from clinical examination and bacterial culture, were divided into three groups. Group 1 (n = 12) was topically treated with a spray solution of 0.2% mupirocin (BID); group 2 (n = 10) was treated topically with 4% chlorhexidine mousse (BID) and group 3 (n = 9) was treated with cephalexin 30 mg / kg / 12h / day, all for 21 days. An injury score was established on a 0-6 scale, and the degree of pruritus determined by the VAS scale modified by Rybniceck et al. (2009) at moments 0, 7, 14 and 21 and compared using generalized mixed models and significance level of $p \leq 0.05$. *S. pseudintermedius* was isolated from 31 dogs, six (19,35%) of oxacillin resistant strains (SPRO). No significant differences were observed between topical monotherapies with mupirocin, chlorhexidine and oral use of cephalexin on symptom and lesion improvement during the study period ($p \leq 0.05$). These results support the efficacy of topical antiseptics and antibiotics in the treatment of superficial pyoderma in dogs as an alternative to systemic treatment, with a lower probability of exerting selection pressure of resistant and multiresistant bacteria and with less adverse effects than systemic therapy.

Key-words: *Staphylococcus spp.*, bacterium, resistance, superficial pyoderma, dogs.

CAPÍTULO 1

1. Introdução

Piodermite superficial (PS) é uma infecção bacteriana tegumentar, geralmente de origem estafilocócica, de caráter agudo, crônico ou crônico recorrente; primário ou secundário, que geralmente atinge a epiderme e o epitélio folicular e acomete cães independentemente da raça e do gênero. Esta é a morbidade dermatológica mais comum na espécie canina, perfazendo 40% das doenças tegumentares nestes. A suscetibilidade dos cães à piodermite não é ainda bem esclarecida, mas provavelmente inclui fatores fisiológicos e anatômicos como: a - o estrato córneo de cães ser mais delgado que em outras espécies; b - escassez de lipídeos extracelulares entre as lâminas de corneócitos, o que diminui a barreira física epidérmica e c - o pH da epiderme dos cães é mais alto, o que pode favorecer a proliferação bacteriana. Além disto, outros fatores relativos ao hospedeiro como a presença de distúrbios de hipersensibilidade, processos disqueratóticos primários, infestações parasitárias e endocrinopatias têm favorecido o aparecimento de piodermites em cães. (Jeffers, 2013; Botoni et al., 2014)

O *Staphylococcus pseudintermedius* (SP) historicamente é a bactéria mais frequentemente isolada nos cães, é uma espécie coagulase – positiva, associada principalmente a infecções de pele e das orelhas externa e média, mas pode causar outras infecções. Esta bactéria apresenta alta especificidade pelos corneócitos dos cães; habita pelos, pele, junções muco-cutâneas e é considerado patógeno primário das piodermites. SP constitui 90% dos *Staphylococcus* spp. isolados em cães portadores saudáveis e com doenças tegumentares subjacentes (Bannoehr e Guardabassi, 2012; Cain 2013, Bloom, 2014).

2. O microbioma cutâneo canino

O microbioma cutâneo dos cães apresenta uma população microbiana diversa e abundante, porém pouco estudada. Ele tem papel importante na manutenção das barreiras microbianas das superfícies corporais e da homeostase fisiológica e imunológica corporal (Weese, 2013; Hoffmann et al., 2014).

A denominação microbioma engloba todos os microorganismos (bactérias, fungos, vírus, protozoários, arquea e parasitas, além de seu material genético, metabólitos, e as condições ambientais de seu habitat (Hoffmann, 2017). Um microbioma diverso e equilibrado é considerado fator importante para regulação imunológica, enquanto um desequilíbrio neste microbioma, também chamado de disbiose, tem sido associado a dermatopatias inflamatórias, que tendem a favorecer o desenvolvimento de infecções bacterianas em seres humanos e cães (Pierezan et al., 2016; Hoffmann, 2017).

Em vários sítios de pele como mucosa e epitélio nasal, comissura labial, conjuntiva, região periocular, conduto auditivo externo, *pinas auris*, área lombar, axilas, região inguinal e epiderme interdigital o microbioma é diferenciado e único, com significativa variabilidade entre diferentes sítios e diferentes cães (Hoffmann, 2017). Essas diferenças foram evidenciadas em cães hígidos e em alérgicos, entretanto, nos alérgicos a diversidade de espécies era consideravelmente menor quando comparados aos cães hígidos (Hoffmann, 2017). Em adição, outro estudo demonstrou em cães com dermatite atópica canina (DAC) sensíveis a alérgenos de ácaros domésticos que, após a indução à reação alérgica, ocorre um aumento do número de SP, o que pode favorecer a instalação da PS (Pierezan et al., 2016).

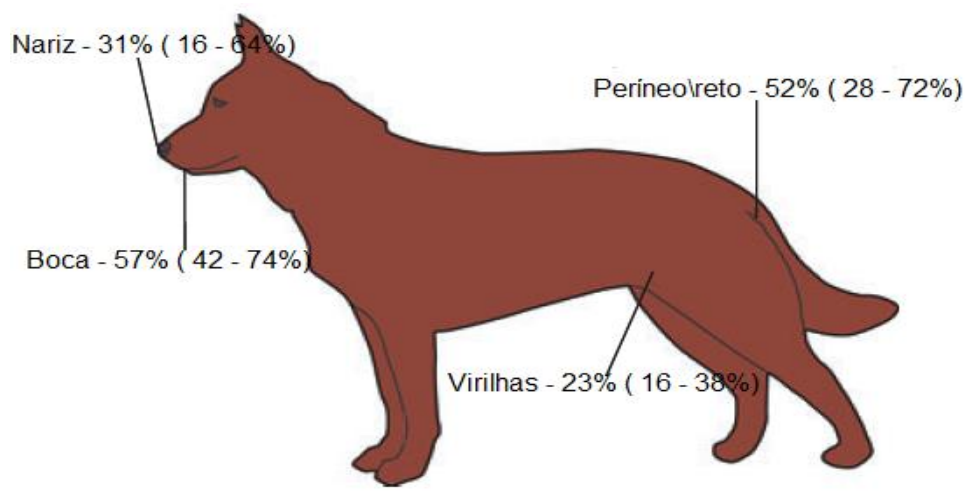
Em adição, estudos em humanos observaram perdas na biodiversidade do microbioma após a exposição a antibióticos e sugeriram que alguns indivíduos podem demorar mais para reequilibrar seu microbioma e esse período de recuperação representa um momento de vulnerabilidade e maior suscetibilidade à infecções (Vangay et al., 2015).

3. O *Staphylococcus pseudintermedius*

O *Staphylococcus intermedius* coagulase positivo foi inicialmente descrito por Hajek em 1976, baseado em isolados de pombos, visões, cavalos e cães e, por aproximadamente três décadas, foi considerado a principal agente de infecções cutâneas e de tecidos moles nos cães. Entretanto vários pesquisadores perceberam uma diversidade fenotípica e genotípica que obrigou a reclassificação das três espécies do *Staphylococcus Intermedius* Group (SIG) em *S. pseudintermedius*, *S. intermedius* e *S. delphine*. Desde esta reclassificação foi proposto que todo *Staphylococcus* do grupo SIG isolado em cães devesse ser denominado de SP, salvo que se prove o contrário por métodos de tipagem genética.(Bannoehr e Guardabassi, 2012; Cain, 2013).

Em cães hígidos, o SP compõe a microflora cutânea e coloniza a pele, pelos e junções mucocutâneas, mormente na boca, narinas e períneo, sendo estas regiões, as principais fontes de SP, na superfície tegumentar (Bannoehr e Guardabassi, 2012; Mesman, 2016; Nuttall, 2016).(Figura 1).

Figura 1: Principais sítios de transporte de *Staphylococcus pseudintermedius* em cães



Adaptado de Bannoehr e Guardabassi, 2012.

Embora ainda não haja precisão sobre padrões de transporte bacteriano em cães, a frequência de colonização de cães saudáveis pelo SP é comparativamente maior que a colonização por *Staphylococcus aureus* (SA)

em humanos, onde aproximadamente metade da população humana nunca é colonizada e apenas um quarto é permanentemente colonizada pelo agente (Bannoehr e Guardabassi, 2012).

O SP pode ser isolado da pele e membrana mucosas dos filhotes no primeiro dia de vida. A transmissão vertical da mãe para a criança, em humanos, é bem estabelecida, onde a colonização intestinal por SA na criança está fortemente associada à colonização e transporte do agente a partir da pele da mãe (Bannoehr e Guardabassi, 2012; Foster, 2009).

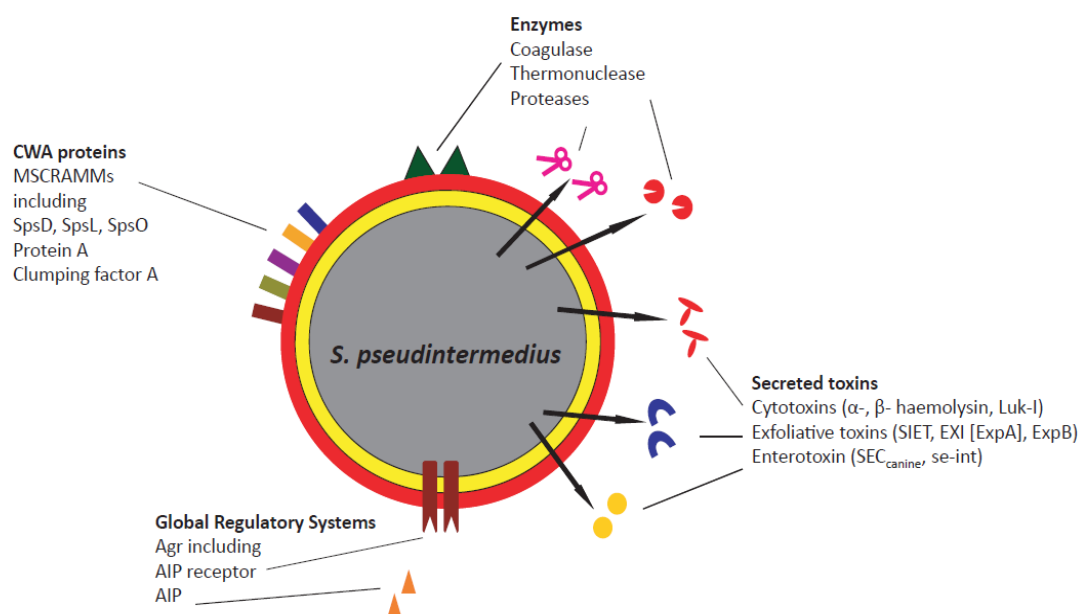
A transmissão horizontal de SP entre cães adultos é pouco estudada e os poucos trabalhos publicados concentram-se no risco de transmissão de isolados de SP resistente a meticilina (SPRM). Caso cães estejam sofrendo de manifestações clínicas de SPRM, cães saudáveis contactantes correm alto risco de colonização e o agente pode também ser isolado no ambiente onde o cão afetado habita. A transmissão entre cães infectados e outros pacientes caninos (hígidos ou não) em clínicas veterinárias também pode ocorrer. Em relação à transmissão interespecífica, o SP normalmente não coloniza humanos e, embora a transmissão entre cães afetados e seus tutores seja possível, humanos não são permanentemente colonizados, porém, podem servir de vetores mecânicos e transportar o agente transitoriamente (Bannoehr e Guardabassi, 2012; Humphries et al., 2016).

Em relação à patogenicidade, o SP é um patógeno oportunista, que reside como parte da flora bacteriana normal e não causa nenhuma doença, a menos que ocorra alguma imunodeficiência do hospedeiro, ou alterações da barreira cutânea por doenças como dermatite atópica, distúrbios disqueratóticos ou procedimentos cirúrgicos. As infecções causadas por essa bactéria geralmente não são transmissíveis por contato direto entre cães saudáveis e doentes e é provável que cães sejam infectados por cepas que carregam em seus corpos (Bannoehr e Guardabassi, 2012; Paul et al., 2013). Estudos descrevem que casos mais graves de infecções em humanos são observados na presença de comorbidades como diabetes, doenças crônicas tegumentares, neoplasias linforeticulares, sarcoidose, uso de medicações imunossupressoras como antineoplásicas ou pelo uso de fármacos anti-

rejeição, que funcionam como facilitadores da progressão da infecção estafilocócica (Starlander et al., 2014; Humpries et al., 2016; Somayaji et al., 2016).

Semelhante ao SA, o SP produz uma série de enzimas que funcionam como fatores de virulência tais como termonucleases, coagulases, proteases, proteínas de superfície como fator de aglutinação, proteína A, e toxinas como citotoxinas, toxina esfoliativa e enterotoxinas, além da sua capacidade de produzir biofilmes (Bannoehr e Guardabassi, 2012; Singh et al., 2013) (Figura 2).

Figura 2: Fatores de virulência e segregação de células do *S. pseudintermedius*. Abreviaturas: Agr, regulador de genes acessório; AIP, péptido autoinduzido; CWA, ancora de parede celular; EXI, toxina esfoliativa de *S. pseudintermedius*; ExpA e ExpB, toxina esfoliativa de *S. pseudintermedius* A e B; Luk-I, leucotoxina bicomponente; MSCRAMMs, componentes de superfície microbiana reconhecedores de moléculas da matriz adesiva; SIET, *S. pseudintermedius* toxina esfoliativa; SEC_{canina}, enterotoxina canina tipo C; se-int, *S. intermedius* enterotoxina; e Sps, proteínas de superfície.



Fonte - Adaptado de Bannoehr e Guardabassi, 2012.

A α hemolisina, β -hemolisina, a leucotoxina bicomponente a Luk-I sintetizados por este agente têm demonstrado efeito leucotóxico para células

polimorfonucleadas e hemolítico (Bannoehr e Guardabassi, 2012). A *Staphylococcus pseudintermedius* exfoliative toxin (SIET) é capaz de induzir a formação de acantócitos a partir de queratinócitos e causar intensa ação esfoliativa, geralmente associada a eritema, descamação e crostas. Um gene codificado para uma toxina esfoliativa, o EXI, foi isolada em cães e associado à lesões esfoliativas quando aplicado em camundongos neonatos. A prevalência do EXI em 43 cães com PS por SP foi de 23% porém, mais recentemente, uma segunda toxina esfoliativa foi identificada em cães, a ExpB (Lloyd, 2014).

EXI recombinante e SIET foram aplicados via intradérmica, simultaneamente em três cães num mesmo estudo, EXI e não SIET, causaram lesões clínicas erosivas na superfície epidérmica chegando até a camada granular. Além disso EXI tem efeito sobre desmogleína Dsg1 de cães, porcos e ratos mas não no Dsg1 humano e não degrada Dsg3 canina *in vitro* ou *in vivo* (Iyori et al., 2011; Bannoehr e Guardabassi, 2012).

O SP é também capaz de sintetizar a proteína A, que induz ao aumento da permeabilidade cutânea, e o ácido teicóico e peptideoglicanos que causam alterações inflamatórias na superfície tegumentar. Em adição, podem também produzir enterotoxinas (A, B, C, D, E, TSST) que atuam como “superantígenos” e induzem a intensa infiltração linfocítica tegumentar e facilitam a adesão da selectina E ao endotélio vascular (Bannoehr e Guardabassi, 2012; Singh et al., 2013).

O SA apresenta um sistema regulador genético acessório bem definido (agrD), que funciona como um sistema de detecção de quórum estafilocócico que é ativado de acordo com a densidade populacional bacteriana, o que ajuda a regular fatores de virulência estafilocócica e facilita a colonização e infecção (Foster, 2009; Bannoehr e Guardabassi, 2012). Já no SP foram identificados três alelos de agrD (Foster, 2009; Bannoehr e Guardabassi, 2012).

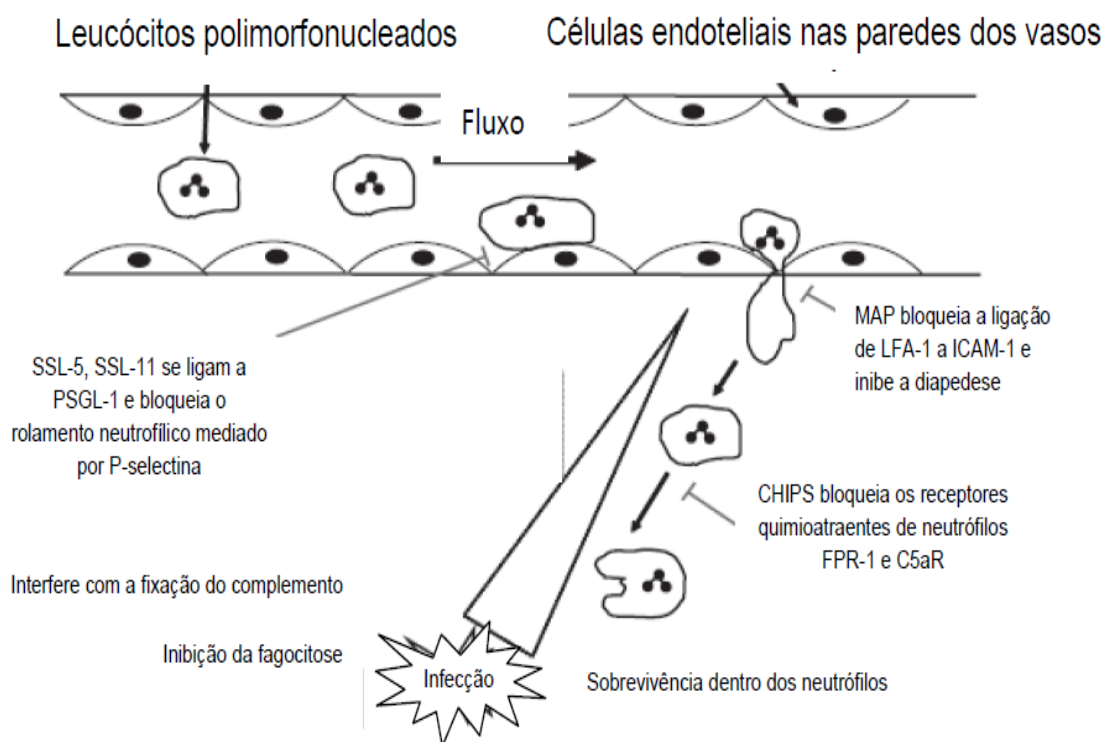
A adesão do agente na superfície das células epiteliais do cão é um pré-requisito básico para colonização e infecção. Estudos têm investigado o potencial de aderência do SP em corneócitos de cães e proteínas estafilocócicas de ancoragem na parede celular (CWA) desempenham um

papel importante nesta aderência bacteriana (Foster, 2009; Solomon et al., 2011; Bannoehr e Guardabassi, 2012).

O SA tem a capacidade de burlar a ação dos peptídeos antimicrobianos (PAM), neutralizando a carga de sua superfície celular assim como pela ação de metaloproteases sintetizadas pela bactéria (Foster, 2009).

O SA é capaz também de sintetizar uma variedade de proteínas com propriedades de bloquear de maneira específica a ativação e migração leucocitária (Foster, 2009) (Figura 3).

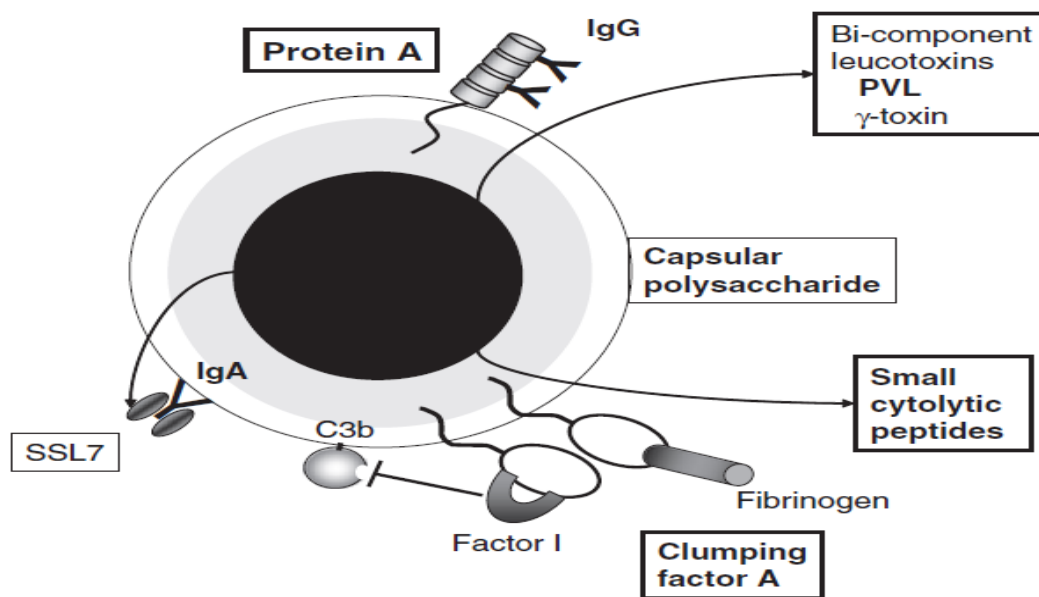
Figura 3: Inibição de migração leucocitária pelo *S. aureus*, as bactérias determinam um gradiente quimiotático que culmina com a migração leucocitária para o foco de infecção, após a rolagem dos neutrófilos pelo endotélio e posterior diapedese para o tecido circundante eles migram para infecção guiados pelo gradiente quimiotático bacteriano; o *S. aureus* secreta várias pequenas proteínas que inibem a rolagem dos neutrófilos, a diapedese e sua posterior migração em resposta aos sinais quimiotáticos.



Fonte - Adaptado de Foster, 2009.

O SA é também capaz de expressar em sua superfície uma série de proteínas anti-opsônicas e também uma cápsula polissacarídica que dificulta a opsonização bacteriana dos leucócitos e sua fagocitose (Foster, 2009) (Figura 4).

Figura 4: Fatores de superfície de inibição de fagocitose do *S aureus*, proteína A e fator de aglutinação A e cápsula polissacarídica reduzem a opsonofagocitose; o fibrinogênio ClfA oculta as opsoninas e captura fator de regulação de complemento I causando maior degradação de C3b; toxinas citolíticas interferem na função neutrofílica; a proteína SSL7 bloqueia o reconhecimento pelos neutrófilos.



Fonte - Adaptado de Foster, 2009.

Também é importante ressaltar que o SA é capaz de interferir na fusão dos endossomas no interior dos leucócitos e tem a capacidade de sobreviver no ambiente intracelular. Ainda, através das ações de enzimas, pigmento carotenoide e da proteína IsD por ele sintetizadas, este é capaz de sobreviver a ação da H₂O₂ produzida pelos leucócitos (Foster, 2009; Bannoehr e Guardabassi, 2012).

4. Predisposição

Botoni et al. (2014) comenta que as PS, de uma maneira geral, devem ser consideradas enfermidades secundárias a uma patologia primária dermatológica, metabólica ou imunológica, sendo as mais frequentes doenças alérgico-inflamatórias tegumentares, doenças disqueratinizantes e endocrinopatias. Em um estudo multicêntrico realizado com trinta cães que apresentavam piodermite recorrente (mais de três episódios de infecção no período de um ano) demonstrou-se que as doenças subjacentes mais comumente identificadas eram a DAC (60%), alergia alimentar (7%), alergia a pulgas (7%), hipotireoidismo (7%), hiperestrogenismo (7%), demodicose (4%) e dermatose responsiva ao zinco (4%), sendo que em dois cães não se identificou nenhuma causa (Besingnor e Germain, 2004).

Esta bem estabelecido que cães e humanos com dermatite atópica apresentam maior adesão e apresentam maior proliferação de estafilococos que indivíduos hígidos (DeBoer e Marsella, 2001; Simou et al., 2005; Solomon et al., 2011; Pierezan et al., 2014; Baviera et al., 2016). As razões para essa maior prevalência de colonização estafilocócica e suscetibilidade às infecções bacterianas tegumentares em pacientes com DAC não estão adequadamente esclarecidas, entretanto, algumas teorias tem sido propostas, como: defeitos genéticos na produção de ceramidas e na formação de filagrina, o que conduz a defeitos na formação final da camada córnea; hiper-reatividade imunológica da resposta Th2, o qual suprime a resposta Th17 e reduz os níveis de peptídeos antimicrobianos tegumentares (Solomon et al., 2011; Baviera et al., 2016).

Defeitos na barreira epidérmica características da dermatite atópica como adelgaçamento da camada córnea, aumento dos espaços intracelulares, redução de ceramidas e xerose acarretam em perda da função de barreira física da epiderme, o que facilita a disbiose tegumentar e a adesão bacteriana. Ademais, acredita-se que proteases exógenas produzidas pelo *Staphylococcus* spp., também causam danos à barreira epidérmica, ainda, peptídeos antimicrobianos, produzidos principalmente pelos queratinócitos, fazem parte

de um sistema primário de defesa antimicrobiana nos espaços intercelulares e superfície da pele. Dentre os peptídeos conhecidos por ação antimicrobianas destacam-se as catelecidinas e β -defensinas (DeBoer e Marsella, 2001; Simou et al., 2005; Solomon et al., 2011; Baviera et al., 2016). Em indivíduos normais sua expressão aumenta na presença de bactérias, porém, em indivíduos com dermatite atópica, a presença destes peptídeos está reduzida e sua formação diante do desafio infeccioso está suprimida pela excessiva resposta Th2, o que resulta na diminuição da barreira antimicrobiana tegumentar e a maior suscetibilidade as infecções bacterianas (Leonard et al., 2012).

Mais de 68% dos cães com DAC desenvolvem infecções estafilocócicas, principalmente associadas ao SP e aproximadamente 90% dos pacientes humanos com dermatite atópica são colonizados por SA (Solomon et al., 2011; Baviera et al., 2016). Em relação a PS causado por SPRM, um estudo realizado demonstrou uma prevalência de 7% de SPRM em cães com doenças inflamatórias na pele comparado com 2% de prevalência em cães hígidos (Cain, 2013).

Em cães seborreicos, em função de redução do tempo de epidermopoiese, defeitos no processo de queratinização, aumento do pH na superfície da pele, a perda de água transepidermica, falta de coesão celular, disfunção das glândulas sebáceas, aumento do numero de células mortas e da untuosidade da pele pode favorecer o crescimento e proliferação de microbiana e disbiose tegumentar e infecções estafilocócicas recorrentes (Lucas R., 2016).

Endocrinopatias também podem favorecer o crescimento ou proliferação bacteriana na epiderme de cães, como o hiperadrenocorticism, que na sua forma primária está associado a alterações no eixo hipotálamo – hipófise – adrenais, o que leva à superprodução de glicocorticoides. A forma exógena ou iatrogênica resulta normalmente da administração excessiva de corticoides sistêmicos ou tópicos. O excesso de glicocorticoides está associado à imunodepressão e a alterações tegumentares de caráter degenerativo e atrofogênico, o que conduz ao adelgaçamento da pele, redução da elasticidade cutânea, descamação e úlceras de decúbito (Gross et al., 2009; DeMarco, 2016).

Em cães com hipotireoidismo, a doença é causada na maioria das vezes pela perda progressiva do tecido tireoidiano funcional, devido à disfunção primária e adquirida da glândula, com consequente redução dos níveis séricos de tiroxina circulante. O hormônio tireoidiano é imprescindível para o crescimento, desenvolvimento e funções metabólicas, estimula a síntese proteica plasmática e incrementa o consumo de oxigênio pelos tecidos (Scott-Moncrieff, 2007; Jericó, 2016). O hipotireoidismo pode levar a distúrbios de queratinização epidermal e folicular, alterações na lipogênese e redução da produção de ácidos graxos cutâneos, os quais são fundamentais para a integridade, hidratação e permeabilidade da epidérmica, além de causar redução de PGF2 e leucotrienos, o que resulta em hiperproliferação de queratinócitos. Ao menos 60% dos cães com hipotireoidismo manifestam sintomas cutâneos como, disqueratoses, alopecia, hiperpigmentação, comedos, descamação, pelame baço e facilmente epilável, ausência de repilação pós-tosa, e infecções fúngicas e bacterianas de caráter recorrente (Gross et al., 2009; Nuttall et al., 2010; DeMarco, 2016).

Outra importante morbidade tegumentar associada à infecções estafilocócicas de caráter recorrente é a dermatite actínica. A agressão solar constante causa liberação de mediadores inflamatórios e hiperqueratose epidermal e folicular, dilatação dos folículos pilosos, formação de comedões, oclusão folicular, fibrose e elastose da derme e o desenvolvimento de foliculite e furunculose devido ao rompimento dos comedões, o que favorece o estabelecimento de infecções de repetição (Gross et al., 2009).

Fatores psicogênicos podem também atuar favorecendo à recorrência de PS em cães. Pacientes que apresentam comportamento compulsivo oral podem se lambar e mordiscar, o que causa lesões na epiderme e alterações na barreira cutânea, facilitando a recorrência das PS (Nagata e Shibata ,2004; Ramos ,2016).

5. Piodermite superficial

A PS é caracterizada por infecção do folículo piloso e da região interfolicular e o SP é seu agente etiológico mais frequente em cães. A apresentação clínica das PS é variável em função de diferenças individuais (raças, resposta individual ao SP) e diferenças intrínsecas à virulência bacteriana, podendo ser classificadas em impetigo, foliculite, piodermite esfoliativa e mucocutânea. O impetigo é muito frequente em cães, acomete a pele glabra, e geralmente é associado à pápulas, pústulas, colarinhos epidérmicos, crostas melicéricas, eritema e hiperpigmentação centro-lesional. O prurido associado à infecção é variável e geralmente associado à causa de base (Nuttall et al., 2010; Loeffler et al., 2013; Botoni et al., 2014; Dlujnewsky, 2014) (Figura 5).

Em geral, a apresentação clínica mais comum da PS é a foliculite. Esta é caracterizada por frágeis pústulas foliculares, de natureza transitória, que se rompem facilmente originando lesões pápulo crostosas hemáticas e melicéricas (Gross et al., 2009; Hillier et al., 2014). A inflamação folicular causa eriçamento piloso e as pústulas foliculares causam prostração dos pelos centrais, o que causa alopecia de configuração variada e multifocal (Gross et al., 2009). Eritema, exsudação, erosão, crostas aos pelos, os quais são facilmente epiláveis é um achado frequente, além de alopecia e hiperpigmentação multifocal (Nuttall et al., 2010; Solomon et al., 2011, Larsson Junior, 2016) (Figura 6).

Figura 5 – Impetigo: pústula em região de pele glabra, em cão macho da raça Yorkshire Terrier, de seis meses de idade.



Figura 6 – Folliculite: lesões alopécicas circulares em decorrência de folliculite em região com cobertura pilosa em flanco direito de um cão da raça Dachshund, fêmea com cinco anos de idade.



Uma outra apresentação clínica da PS em cães é a piodermite superficial disseminada ou piodermite esfoliativa a qual é caracterizada pela presença de pústulas e grandes colaretes epidérmicos com bordas eritematosas e úmidas, podendo evoluir para grandes áreas de esfoliação. A toxina esfoliativa expressa pelos *Staphylococcus* spp. Parece ser a responsável pela lesão esfoliante (Nuttall et al., 2010; Bannoehr e Guardabassi, 2012; Larsson Junior, 2016) (Figura 7).

Figura 7 – Piodermite disseminada ou esfoliativa: lesão alopécica com descamação e esfoliação epidérmica dorsal a articulação coxo-femural direita em cão da raça Pinscher, fêmea de 11 anos de idade.



Na piodermite mucocutânea, as lesões apresentam distribuição topográfica em regiões mucocutâneas como lábios, leito ungueal, genitália externa e períneo, e se caracterizam por eritema, exsudação sero- purulenta, erosões e úlceras encimadas por crostas hemáticas ou melicéricas, prurido, dor e odor. Esta forma de piodermite é mais frequentemente encontrada em cães da raça Pastor alemão, Cocker spaniel, Shi Tzu, Lhasa apso e costuma ter caráter recorrente (Nuttall et al., 2010; Larsson Junior, 2016) (Figura 8)

Figura 8 – Piodermite mucocutânea: lesões erodo-ulceradas peri-lábiais e em região mentoniana, eritematosas e com secreção sero-purulenta em cão, macho da raça Maltês com seis anos de idade.



6. Resistência estafilocócica

Em animais com PS, o tratamento com antibioticoterapia sistêmica empírica pode impulsionar o processo de seleção de bactérias resistentes à antibióticos. Assim, idealmente, a terapia empírica só pode ser recomendada caso a infecção promova risco de morte ao paciente ou esteja causando dor e desconforto e se o atraso no tratamento pode afetar adversamente os resultados clínicos. Em adição, exposições repetidas das bactérias a sub-doses de antibióticos e tratamentos com antibióticos com duração menor do que a recomendada favorecem o aparecimento de resistência bacteriana a antibióticos (Botoni et al., 2014; Figueiredo, 2014). A pulsoterapia empregada frequentemente na dermatologia veterinária pode proporcionar controle clínico nos casos de piodermite recidivante, porém pode favorecer o aparecimento de resistência bacteriana (Solomon et al., 2011; DeBoer, 2016). Essa resistência pode ocorrer por mutação espontânea ou pela incorporação de genes de resistência de outras bactérias através de plasmídeos e transferência de material genético (Botoni et al., 2014)

Um dos principais mecanismos de resistência a antibióticos é a produção de enzimas beta-lactamases capazes de hidrolisar o anel beta-lactâmico de penicilinas, cefalosporinas entre outros, inativando-as. As beta-lactamases são produzidas por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (Cain, 2013; Botoni et al., 2014).

Várias bactérias apresentam plasmídeos (pequenas moléculas de DNA circular que carregam genes não essenciais para a vida). Os plasmídeos podem ser transferidos de uma bactéria para outra transferindo características genéticas e por consequência genes que conferem resistência a antibióticos (Cain, 2013, Figueiredo, 2014) .

Os *Staphylococcus spp.* resistentes a meticilina/oxacilina podem ser portadores do gene *mecA*, responsável pela transcrição da proteína que se liga a penicilina PBP2a (Penicilina Ligante a Proteína) que reduz a suscetibilidade dessas bactérias a todos os antibióticos beta lactâmicos e seus derivados. Historicamente os *Staphylococcus spp.* resistentes a antibióticos beta lactâmicos são denominados “meticilinas resistentes” uma vez que a meticilina era o antibiótico de eleição para usar em antibiogramas, entretanto, o termo “oxacilina resistente” é o mais indicado, uma vez que a oxacilina utilizada nos testes tem maior probabilidade de detectar resistência bacteriana do que os testes que utilizam meticilina (Cain, 2013; Botoni et al., 2014; Figueiredo, 2014).

Pode-se suspeitar de resistência bacteriana quando o paciente apresenta:

a- menos de 50% de redução das lesões após duas semanas de tratamento; b- em casos onde apareçam novas lesões como pápulas, pústulas e colarinhos na vigência do uso de antibióticos; c- em pacientes com lesões residuais de foliculite após seis semanas de antibióticoterapia; d- presença de cocos no exame citológico em cães utilizando antibióticos; e- casos onde se evidencia presença de bactérias intracelulares e históricos de animais contactantes colonizados com bactérias resistentes e f- aparecimento de lesões consistentes com furunculose e celulite como nódulos, vesículas hemorrágicas e fistulas na

vigência da antibioticoterapia (Cain, 2013; Botoni et al., 2014; Figueiredo, 2014; Moreira, 2015; Guardabassi, 2016).

A prevalência de infecções por SP resistente a metilina tem crescido substancialmente desde a década passada em diferentes regiões geográficas do planeta (Cain, 2013). Um estudo japonês relatou uma prevalência de 66,7% de SP resistentes à metilina em cães com piodermite (Cain, 2013)

Vários casos de linhagens de SPRM têm sido identificados, além disso a epidemia de clones de cepas resistentes podem se diferenciar de acordo com a região geográfica, sugerindo que múltiplas estirpes de SP sensíveis a metilina adquiriram o gene *mecA* e proliferaram com sucesso na população canina (Cain, 2013). A maioria dos SPRM isolados na América do Norte tem sido classificados como linhagem clonal SI68, enquanto na Europa, a maior parte dos SPRM isolados são da linhagem clonal SI71 (Cain, 2013).

Em humanos, o SA é a principal causa de infecções de pele e de tecidos moles, já que este coloniza cerca de 30% da população humana mundial. Apesar da colonização por SA em cães ser reportada, a prevalência é menor do que aquela do SP. Porém, a existência de transmissão zoonótica do SA resistente a metilina (SARM) entre cães e seres humanos (Guardabassi et al., 2004) tem sido bem documentado na literatura, o que sugere que as PS em cães podem atuar como reservatórios de bactérias multirresistentes para o ser humano (Pottumarthy et al., 2004).

7. Diagnóstico

O diagnóstico da PS canina é realizado baseado nos seus sinais clínicos e subsidiado nos exames citopatológicos. A avaliação do agente etiológico envolvido da piodermite e seu perfil de sensibilidade é avaliado pelos exames de cultura e antibiograma (Figueiredo, 2014). Uma investigação criteriosa no diagnóstico de uma doença de base ou subjacente deve sempre ser realizado, pois, na maioria das vezes as piodermes têm caráter secundário (Figueiredo, 2014).

O exame citopatológico é um método diagnóstico de fácil realização, relativamente barato e rápido, e deve ser realizado em qualquer cão com lesão tegumentar suspeita de piodermite. Este pode ser realizado com auxílio de uma zaragatoa estéril, a partir de uma esfoliação e por impressão direta do conteúdo de pústulas intactas, crostas, de áreas subjacentes a colarinhos epidérmicos ou também em áreas eritematosas e úmidas, geralmente avaliação citopatológica das piodermites pode demonstrar a presença de cocos, intra ou extracelulares, associados a um infiltrado neutrofílico ou piogranulomatoso, podendo também ser achado eosinófilos em pacientes com furunculose, dermatopatias alérgicas ou parasitárias (Bloom, 2014; Figueiredo, 2014). Embora a citologia não permita a identificação exata do microrganismo, ela permite o diagnóstico de piodermite, na medida que a visualização de um número elevado de cocos associados a neutrófilos indica uma infecção ativa (Hensel, 2017).

Cultura e antibiograma são indicados, mormente em casos de piodermite recorrente, em função do crescimento de casos de resistência bacteriana. A amostra ideal é obtida a partir do conteúdo de pústulas intactas, porém, quando estas são ausentes, faz-se necessário o uso de zaragatoa para colheita de material de outras lesões com colarinhos epidérmicos e crostas melicéricas (Botoni et al., 2014; DeBoer, 2016).

Estudos sugerem pelo menos cinco situações onde torna-se obrigatório a realização de cultura e antibiograma, sendo estas, quando ocorre redução menor que cinquenta por cento nas lesões no decorrer de duas semanas de tratamento com antibióticos, quando surgem novas lesões como pápulas, pústulas, colaretes em duas semanas ou mais após o início do tratamento antimicrobiano, presença de bactérias intracelulares na citologia, identificação de restos ou resíduos de lesão de foliculite após seis semanas de tratamento em associação a presença de cocos na citologia, e existência de histórico de resistência bacteriana em animais contactantes ao cão tratado (Nuttall et al., 2010; Figueiredo, 2014; Moreira, 2016).

Histopatologicamente, a PS caracteriza-se por formação de pústulas no interior do infundíbulo e ao longo do epitélio dos folículos pilosos. Essas

pústulas são compostas por neutrófilos e um número variável de eosinófilos, podem estender-se da abertura do folículo piloso até a parede folicular, à epiderme superficial adjacente e até a epiderme sob o estrato córneo. Acantólise leve a moderada pode ser identificada, inflamação, edema, e fibrose perifolicular podem ser encontradas (Gross et al., 2009).

8. Tratamento

O tratamento das PS é multifatorial e envolve o controle de comorbidades, terapia antisséptica tópica e, quando necessário, antibiótica sistêmica (Hillier, 2014; Mesman, 2016).

O tratamento tópico das infecções bacterianas tegumentares em cães, apesar de ser regularmente indicado, tem sido muitas vezes relegado como adjuvante e o tratamento com antibióticos sistêmicos posicionado como terapia primária. O surgimento de infecções resistentes exigiu uma mudança de postura no uso de antibióticos sistêmicos e tem aumentado a necessidade de uma nova abordagem para tratamento das piodermites em cães (Jeffers, 2013).

Em Dermatologia veterinária, antibioticoterapia sistêmica pode ser substituída por antissépticos tópicos, que podem ter eficácia terapêutica comparável a antibioticoterapia sistêmica e não seleciona a resistência na microbiota comensal fora do local de aplicação, especialmente no intestino onde residem a maioria das bactérias e patógenos oportunistas (Guardabassi, 2016).

O aumento alarmante das infecções tegumentares superficiais em cães causadas por SPRM e SARM, e o reconhecimento do potencial zoonótico dessas infecções, destaca a necessidade urgente de desenvolver estratégias para limitar ainda mais aparecimento de cepas resistentes (Clark et al., 2015).

Embora estirpes de SPRM não sejam necessariamente mais virulentas que cepas de SP sensível a meticilina (SPSM), o tratamento de infecções por SPRM apresenta um desafio clínico e terapêutico em função da resistência a vários fármacos antimicrobianos (Cain, 2013).

Altos índices de resistência à não-beta lactâmicos , incluindo macrolídeos. lincosaminas, tetraciclina, fluorquinolonas e sulfonamidas potencializadas, são descritos em varias regiões do planeta. Entre os antimicrobianos para qual esses SPRM isolados muitas vezes demonstram suscetibilidade encontram-se, o ácido fusídico, a mupirocina, além de amicacina, rifampicina, vancomicina, linezolida e teicoplanina. A suscetibilidade ao cloranfenicol é variável e muitos SPRM isolados no continente Europeu são resistentes ao cloranfenicol, enquanto boa suscetibilidade tem sido relatada nos Estados Unidos (o que pode variar nas diferentes regiões do país) (Cain, 2013; Clark et al., 2015). Tal acontecimento renovou o interesse na terapêutica antibacteriana tópica para infecções da pele no contexto da prescrição veterinária responsável (Cain, 2013; Jeffers, 2013; Clark et al., 2015)

A haste distal dos pelos pode funcionar como uma armadilha para bactérias no ambiente e tem sido demonstrado que muitas bactérias podem ser isoladas a partir desta. Assim, é possível que a presença residual de agentes antimicrobianos tópicos nos pelos possa inibir a infecção e reprodução bacteriana e colaborar na prevenção a reinfecção bacteriana (Mesman et al., 2016).

Em cães pulverizados com soluções tópicas (spray) contendo clorexidina, seus pelos mantêm o principio ativo com ação inibitória do crescimento de SP pelo menos até 10 dias após a aplicação do produto (Mesman et al., 2016). Outro trabalho comparando tratamento tópico com clorexidina 4% (xampu e solução tópica) com amoxicilina com clavulanato sistêmica, com um N de 51 cães com PS (onde 31 cães foram tratados com clorexidina tópica e 20 com amoxicilina com clavulanato sistêmica), demonstrou que o tratamento tópico com a clorexidina foi tão eficaz quanto o tratamento sistêmico em cães com piodermite bacteriana superficial, esta constatação apoia as recomendações atuais para usar anti-sépticos tópicos sozinhos para a gestão de PS em cães (Borio et al., 2015).

A clorexidina é uma biguadina sintetizada na década de 40 e lançada no mercado em 1954 que apresenta ações antisséptica e desinfetantes, e atua em bactérias gram-positivas e negativas incluindo *Staphylococcus spp.*

Caracterizada por ser um detergente catiônico, disponível nas formas de acetato, hidrócloro e digluconato, sendo esta última mais comumente utilizada em fórmulas ou produtos tópicos (Larsson Junior, 2016). A clorexidina é um antisséptico e um bactericida de amplo espectro no controle de bactérias gram-positivos, gram-negativos, e fungos, além de ser um excelente bacteriostático, impedindo que bactérias se proliferem possui duas principais formas de atuação, proveniente de dois tipos de sais: como digluconato, e um antimicrobiano de características desinfetantes e sanitizantes, eficaz contra *Salmonella spp.*, *Listeria spp.*, *Clostridium spp.*, *E.coli*, *Staphylococcus spp.* e *Pseudomonas spp.*; como hidrócloro, age por contato na parede do intestino, recuperando e estabilizando a integridade da flora intestinal, para melhorar a absorção de nutrientes e proporcionar melhor desempenho produtivo (Rocha, 2009)

Em outro estudo piloto de comparação *in vitro* da eficácia de xampus antimicrobianos, onde foram testados clorexidina, peróxido de benzoíla, etil lactato, clorexileno associado ao ácido bórico e ácido acético, concluiu-se que a clorexidina foi o biocida tópico mais eficaz e o SPRM não foi mais resistente que microrganismos sensíveis a antibióticos (Young et al., 2011). Entretanto, a eficácia dos antissépticos tópicos é fortemente influenciada pelo tempo de contato e é requerido pelo menos cinco minutos de fricção dos xampus e contato com a espuma (Nuttall, 2017).

As baixas concentrações inibitórias mínimas de clorexidina *in vitro* para os estafilococos isolados de cães fornecem um forte apoio para a sua utilização tópica em casos de piodermite superficial, incluindo as cepas bacterianas resistentes à metilina (Clark, 2015).

Xampus ou outros produtos tópicos que contenham clorexidina na concentração de 2% a 4% são especialmente úteis para prevenir o desenvolvimento de novas lesões quando usados uma a duas vezes por semana. Assim, qualquer paciente com histórico de piodermite recorrente, mesmo que tome banhos raramente, deve usar um xampu à base de clorexidina. Outros ingredientes, tais como peróxido de benzoíla, embora

eficazes, tendem a ser irritantes e causar eritrodermias descamativas com uso prolongado (DeBoer, 2016).

A mupirocina é um antibiótico tópico obtido pela fermentação de *Pseudomonas fluorescens* e atua por inibição de síntese proteica bacteriana, o que lhe confere ótima ação antimicrobiana. Sua apresentação farmacêutica é na forma de pomada à 2% (20mg/g) e é indicada para tratamento tópico de infecções tegumentares como, impetigo, foliculite, furunculose causadas por microrganismos sensíveis. A posologia para crianças, adultos e idosos é a aplicação da pomada na área afetada até três vezes ao dia por no máximo dez dias, de acordo com a resposta (Larsson Junior, 2016).

Em um trabalho realizado com profissionais de enfermagem, foram coletadas amostras de 356 profissionais e realizadas as culturas e antibiogramas, que resultaram em crescimento de *Staphylococcus spp.* em 158 amostras, sendo 24 meticilina resistente e 134 sensíveis a meticilina e 19% (30\158) se mostrou resistente a mupirocina, sendo destes, 17 resistentes a meticilina e 13 sensíveis (Moura et al., 2010).

Destarte, a mupirocina é um antibiótico tópico eficaz e uma opção empregada na medicina, onde é usado também para descolonizar as mucosas nasais e infecções cutâneas de pacientes e profissionais de saúde, na busca de limitar a disseminação de agentes microbianos nos serviços de saúde (Moura et al., 2010; Figueiredo, 2014).

A mupirocina como solução spray foi utilizada no tratamento de PS em cães de caráter recorrente, com boa resposta terapêutica, o que suscitou que esta pode ser eficaz em apresentações farmacológicas desenvolvidas para utilização na pele e pelagem destes. Esta foi utilizada na concentração de 30g de mupirocina em 60ml de água, o que compõe uma solução a 1%. Após reconstituída, soluções de mupirocina mantém sua eficácia por um mês (Jeffers, 2013).

Clinicamente a frequência de resistência estafilocócica à mupirocina se mantém baixa e essa substância é recomendada para tratamento de infecções tegumentares estafilocócicas agudas. Porém o uso desses antibióticos tópicos para tratamento de infecções cutâneas crônicas e recorrentes pode não estar

indicado devido a possibilidade de desenvolvimento de resistência bacteriana (Jeffers, 2013; Bloom, 2014), e há autores que defendam o uso da mupirocina na medicina veterinária apenas em lesões localizadas e especialmente em casos de SRM (Nuttall, 2017).

Deste modo, a terapia antibacteriana tópica serve como o ponto de referência para a prevenção de futuras infecções tegumentares e também para melhorar a eficácia do controle das piodermites superficiais em cães, minimizando simultaneamente a pressão de seleção para a resistência antimicrobiana tanto entre bactérias patogênicas como nas comensais (Jeffers, 2013; Larsson Junior, 2016; Uri et al., 2016).

No que tange o tratamento com antibioticoterapia sistêmica, esta é baseada na disponibilidade, segurança, custo, prevalência local de estafilococos resistentes e fatores intrínsecos ao paciente (como enfermidades concomitantes, administração de medicamentos, reações medicamentosas anteriores, etc.) (Hillier et al., 2014).

Até recentemente, bons resultados eram normalmente atingidos no tratamento da PS utilizando beta-lactâmicos como cefalexina ou amoxicilina potencializada, entretanto o aumento do diagnóstico de SPRM é diretamente proporcional ao decréscimo da eficiência dos beta-lactâmicos (Bloom, 2014); um recente estudo apontou que mais de 90% das cepas de SPRM eram resistentes a múltiplos fármacos e também que o uso empírico de antibióticos sistêmicos no tratamento da PS está associado ao aparecimento de cepas multirresistentes (Bloom, 2014; Hillier et al., 2014).

O tempo de tratamento com antibioticoterapia sistêmica recomendado para PS é de pelo menos três semanas, normalmente nas primeiras duas semanas ocorre uma melhora rápida, mas a resolução do quadro e prevenção de recidivas exige pelo menos três semanas, havendo casos que necessitem de seis semanas; indica-se continuação do tratamento por sete dias após a resolução clínica das lesões (Bloom, 2014; Hillier et al., 2014; Morris et al., 2017).

No caso de infecções resistentes é imprescindível a realização de cultura bacteriana e antibiograma para eleição do antimicrobiano sistêmico

mais eficaz; entretanto a identificação de resistência bacteriana usualmente limita as opções terapêuticas de antibióticos sistêmicos e assim torna-se importante a associação de terapias tópicas a terapia sistêmica ou uso dessas terapias tópicas como monoterapia para melhor manejo das PS causadas por cepas bacterianas resistentes (Nuttall et al., 2010; Jeffers, 2013; Botoni et al., 2014; Figueiredo, 2014; Moreira, 2016).

Ressalta-se que na maioria dos casos de multirresistência bacteriana em cães a terapia tópica tem sido eficaz (Figueiredo, 2014).

REFERÊNCIAS CAPÍTULO 1

Bannoher J, Guardassi L. *Staphylococcus pseudintermedius* in dog: taxonomy, diagnostics, ecology, epidemiology and pathogenicity. Veterinary Dermatology. 2012; 23(4): 253 – e52.

Baviera G, Maiello N, Galli E. *Staphylococcus aureus* and atopic dermatitis: which came first, the chicken or the egg? European Medical Journal – Dermatology. 2015; 3(1): 92 - 97.

Bensignor E, Germain PA. Canine recurrent pyoderma: a multicenter prospective study. Veterinary Dermatology. 2004; 15(1): 41 - 69.

Bloom P. Canine superficial bacterial folliculitis: Current understanding of its etiology, diagnosis and treatment. The Veterinary Journal. 2014; 199(2): 217 - 222.

Borio S, Colombo S, Rosa GL, Lucia MD, Damborg P, Guardabasi L. 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. 2015; 26(5): 339 - e72.

Botoni LS, Filho NR, Scherer CB, Leme FOP , Bicalho APC. Piodermite superficial canina por *Staphylococcus pseudointermedius* resistente à meticilina (MRSP). MedVepDermato. 2014; 10(3): 270 - 277.

Cain CL. Antimicrobial Resistance in Staphylococci in Small Animals. Vet Small Animals. 2013; 43(1): 19 - 40.

Clark SM, Loeffler A, Bond R. Susceptibility *in vitro* of canine methicillin-resistant and susceptible spaphylococcal isolates to fusidic acid, chlorhexidine

and miconazole: opportunities for topical therapy of canine superficial pyoderma. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015; 70(7): 2048 - 2052.

DeBoer DJ. Managing Recurrent Pyoderma. *Proceeding of the Continuing Education Program – 8ª World Congress of Dermatology and World Association for Veterinary Dermatology*; 31 de maio a 4 de junho de 2016; Bordeaux, França. p. 100 - 103.

DeBoer DJ, Marsella R. The ACVD Task Force on canine atopic dermatitis (XII): The relationship of cutaneous infections to the pathogenesis and clinical course of canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2001; 81(3): 239 - 249.

De Marco V. Hiperadrenocorticismo. In: Larsson CE, Lucas R. (Eds), *Tratado de Medicina Externa: Dermatologia Veterinária*. Interlivros: São Paulo; 2016. p. 575-591.

Dlujnewsky J. Folliculitis bacteriana el enfoque clinico correcto para um problema frecuente. *MedVetDermato*. 2014; 8(3): 139 - 140.

Figueiredo ACB. Folliculite superficial primária em cães com ênfase em resistência bacteriana. *MedVet Dermato*. 2014; 11(3): 372 -381.

Foster TJ. Colonization and infection of the human host by staphylococci: adhesion, survival and immune evasion. *Veterinary Dermatology*. 2009; 20(5): 456 - 470.

Gross TL, Ihrke PJ, Walder E, J, Affolter VK. *Doenças de Pele do Cão e do Gato*. 2ª Ed. Roca, São Paulo. 2009: p. 392 – 396.

Guardabassi L. Rational Antimicrobial use: Critical Steps in Decision Making. *Proceeding of the Continuing Education Program – 8ª World Congress of*

Dermatology and World Association for Veterinary Dermatology; 31 de maio a 4 de junho de 2016; Bordeaux, França. p. 96 – 99.

Guardabassi L, Loeber M, Jacobson A. Transmission of multiple antimicrobial-resistant *Staphylococcus intermedius* between dogs affected by deep pyoderma and their owners. Veterinary Microbiology. 2004; 98 (1): 23 – 7

Hensel P. What's new in diagnostic procedures? What all can we use the microscope for?. 29TH Annual Congress of the ESVD-ECVD - Proceedings book; 7 - 9 de setembro de 2017; Lausanne, Suíça. p. 24 – 25.

Hillier A, Lloyd DH, Weese S, Blondeau JM, Boothe D, Breitschwerdt E, Guardabassi L, Papich MG, Rankin S, Turnidge J, D, Sykes JE. 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. 2014; 25(3): 163 - e43.

Hoffmann RA. The cutaneous ecosystem: the roles of the skin microbiome in health and its association with inflammatory skin conditions in humans and animals. Veterinary Dermatology. 2017; 28(1): 60 - e15.

Hoffmann RA, Patterson AP, Diesel A, Lawhon SD, Ly HJ. The Skin Microbiome in Healthy and Allergic Dogs. PLoS ONE. 2014; 9(1): 1 - 12.

Humphries RM, Wu MT, Westblade LF, Robertson AE, Burnham Carey-An D, Wallace MA , Burd EM, Lawhon S, Hindler JA. *In Vitro* Antimicrobial Susceptibility of *Staphylococcus pseudintermedius* Isolates of Human and Animal Origin. Journal of Clinical Microbiology. 2016; 54(5):1391 – 1394.

Jeffers JG. 2013. Topical Therapy for Drug-Resistant Pyoderma in Small Animals. Veterinary Clinics Small Animals practice. 2013; 43 : 41 – 50

Jericó MM. Hipotireoidismo. In: Larsson CE, Lucas R. (Eds), Tratado de Medicina Externa: Dermatologia Veterinária. Interlivros: São Paulo; 2016. p. 561-573.

Larsson Junior CE. Piodermítes. In: Larsson CE, Lucas R. (Eds), Tratado de Medicina Externa: Dermatologia Veterinária. Interlivros.: São Paulo; 2016. p. 429-464.

Leonard BC, Affolter VK, Bevins CL. Antimicrobial peptides: agents of border protection for companion animals. *Veterinary Dermatology*. 2012; 23(3): 177–e36.

Lloyd DH. The role of bacterial agents in the pathogenesis of canine atopic dermatitis. In: Noli C., Foster A, Rosenkrantz W. *Veterinary Allergy*. Wiley Blackwell, West Sussex, UK; 2014. p. 51-57.

Loeffler A, McCarthy A, Harrison E, Lloyd DH, Lindsay AJ. Genetic insights into emergence of multidrug resistance in methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. 26th Annual Congress of the ECVD-ESVD, 19-21 de setembro de 2013, Valencia, Espanha. *Veterinary Dermatology*. 2013; 24(4), p.386. (Resumo) .@

Lucas R. Disqueratinização e seborreia. In: Larsson CE, Lucas R. (Eds), Tratado de Medicina Externa: Dermatologia Veterinária. Interlivros: São Paulo; 2016. p.649-672.

Mesman ML, Kirby AL, Rosenkrantz WS, Griffin CE. Residual antibacterial activity of canine hair treated with topical antimicrobial sprays against *Staphylococcus pseudintermedius* in vitro. *Veterinary Dermatology*. 2016; 27(4): 261 – e61.

Moreira MAB. Diagnostico bacteriológico. In: Larsson CE, Lucas R. (Eds), Tratado de Medicina Externa: Dermatologia Veterinária. Interlivros: São Paulo; 2016. , p. 75-85.

Moura P, Gir E, Rosa JO, Rodrigues FB, Cruz EDA, Oliviera ACA, Pimenta FC. Resistência à mupirocina entre isolados de *Staphylococcus aureus* de profissionais de enfermagem. Acta Paulista de Enfermagem. 2010; 23(3): 399-403.

Morris DO, Loeffler A, Davis MF, Guardabassi L, Weese S. Recommendations for approaches to meticillin-resistant staphylococcal infections of small animals: diagnosis, therapeutic considerations and preventative measures. Clinical Consensus Guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology. Veterinary Dermatology. 2017; 28(3): 304-e69.

Nagata M, Shibata K. Importance of psychogenic factors in canine recurrent pyoderma. Veterinary Dermatology. 2004; 15(1): 41 – 69.

Nuttall TJ. Microbiome of dog and cat – what do we know? In: Veterinary Dermatology. 2016; 27(1): 13 – 14.

Nuttall T, Harvey R, McKeever PK. Enfermedades cutáneas del perro y el gato. Servet, Zaragoza. 2010; p.146 – 153.

Nuttall T. What's new in antibacterial therapy. 29TH Annual Congress of the ESVD-ECVD - Proceedings book; 7 a 9 de setembro de 2017; Lausanne, Suíça. p. 42 – 45.

Paul CN, Latronoco F, Moodley A, Nielsen SS, Damborg P, Guardabassi L. In vitro adherence of *Staphylococcus pseudintermedius* to canine corneocytes is influenced by colonization status of corneocyte donors. Veterinary Research. 2013; 44(52): 1 – 5.

Pierezan F, Olivry T, Pabst JS, Lawthorn SD, Wu J, Steiner JM, Suchodolski J S, Hoffmann AR. The skin microbiome in allergen-induced canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*. 2016; 27(5): 332 – e82.

Pottumarthy S, Schapiro J, Prentice J, Houze Y, Swanzy S, Fang F, Cookson B. Clinical isolates of *Staphylococcus intermedius* masquerading as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Clinical Microbiology*. 2004; 42 (12) 5881 – 5884.

Ramos D. Dermatites Psicogênicas. In: Larsson CE, Lucas R. (Eds), *Tratado de Medicina Externa: Dermatologia Veterinária*. Interlivros: São Paulo; 2016. p. 701-716.

Rocha AM. Eficácia do Digluconato de Clorexidine frente a suspensões de *Staphylococcus aureus* em diferentes líquidos biológicos, Rio Grande do Sul (Trabalho de conclusão do Curso de Bacharel em Química). Canoas, RS: Centro Universitário La Salle; 2009.

Scott-Moncrieff JC. Clinical signs and concurrent diseases of Hypothyroidism in dogs and cats. *Veterinary Clinics Small Animals Practice*. 2007; 37 (4): 709 – 722.

Simou C, Thoday KL, Forsythe PJ, Hill PB. Adherence of *Staphylococcus intermedius* to corneocytes of healthy and atopic dogs: effect of pyoderma, pruritus score, treatment and gender. *Veterinary Dermatology*. 2005; 16(6): 385 – 391.

Singh A, Walker M, Rousseau J, Weese J.S. Characterization of the biofilm forming ability of *Staphylococcus pseudintermedius* from dogs. *Veterinary Research*. 2013; 9(93): 1-6.

Solomon SEB, Farias MR, Pimpão CT, Myasava S, Oliveira TV. Piodermite bacteriana em cães com dermatite atópica- Revisão de literatura. MedVepDermato. 2010; 1(1): 57-62.

Somayaji R, Rubin JE, Priyantha MAR. Church, D.. Exploring *Staphylococcus pseudintermedius*: an emerging zoonotic pathogen? Future Microbiology. 2016; 11(11): 1371-1374.

Young R, Buckley L, McEwan N, Nuttall T. Comparative in vitro efficacy of antimicrobial shampoos: a pilot study. Veterinary Dermatology. 2011; 23(1): 36 – e8.

Uri M, Buckley LM, Marriage L, McEwan N, Schmitdt VM. A pilot study comparing in vitro efficacy of topical preparations against veterinary pathogens. Veterinary Dermatology. 2016; 27(3): 152 – e39.

Weese JS. The canine and feline skin microbiome in health and disease. Veterinary Dermatology. 2013; 24(1): 137 – e31.

Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, Pediatric Dysbiosis, and Disease. Cell Host Microbe. 2015; 17(5): 553 – 564.

CAPÍTULO 2

(Artigo científico a ser submetido para publicação no periódico Pesquisa Veterinária Brasileira)

Avaliação comparada da clorexidina, mupirocina e cefalexina no tratamento da piodermite superficial em cães ¹

Raniere Gaertner^{2*}, Marconi Rodrigues de Farias³

ABSTRACT.- Raniere G., Farias M.R. 2018. (**Comparative evaluation of chlorexidine, mupirocine and cefalexin in the treatment of superficial pyoderma in dogs**) The superficial pyoderma is a frequent tegument infection in dogs, usually caused by *Staphylococcus pseudintermedius*. This morbidity is usually treated with systemic antibiotic therapy but is common to inadequate response to treatment, recurrences and development of bacterial resistance. The topical treatment, although recommended, has been denied an adjuvant role in treatment, although it is less associated with side effects and selection pressure on bacterial strains. The present study aimed to evaluate the comparative efficacy and safety of monotherapies with 0.2% mupirocin, 4% chlorhexidine and cephalexin in the treatment of superficial pyoderma. For its development, 31 dogs with superficial pyoderma, screened from clinical examination and bacterial culture, were divided into three groups. Group 1 (n = 12) was topically treated with a spray solution of 0.2% mupirocin (BID); group 2 (n = 10) was treated topically with 4% chlorhexidine mousse (BID) and group 3 (n = 9) was treated with cephalexin 30 mg / kg / 12h / day, all for 21 days. An injury score was established on a 0-6 scale, and the degree of pruritus determined by the VAS scale modified by Rybnicek et al. (2009) at moments 0, 1, 2 and 3 (treatment days respectively 1, 7, 13 and 21) and compared using generalized mixed models and significance level of $p \leq 0.05$. *Staphylococcus spp.* was isolated from 31 dogs, six (19,35%) of oxacillin resistant strains (SPRO). No significant differences were observed between topical monotherapies with mupirocin, chlorhexidine and oral use of cephalexin on symptom and lesion improvement during the study period ($p \leq 0.05$). These results support the efficacy of topical antiseptics and antibiotics in the treatment of superficial pyoderma in dogs as an alternative to systemic treatment, with a lower probability of exerting selection pressure of resistant and multiresistant bacteria and with less adverse effects than systemic therapy.

INDEX TERMS: *Staphylococcus spp.*, bacterium, resistance, superficial pyoderma, dogs.

RESUMO.- A piodermite superficial é uma frequente infecção tegumentar em cães, geralmente causada pelo *Staphylococcus pseudintermedius*. Esta morbidade geralmente é tratada com antibioticoterapia sistêmica porém é comum à resposta inadequada ao tratamento, recorrências e o desenvolvimento resistência bacteriana. O tratamento tópico embora recomendado, tem sido renegado a um papel adjuvante no tratamento, apesar de ser menos associado a efeitos colaterais e

¹ Recebido em.....

Aceito para publicação em.....

² Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal (PPGCA) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Rua Imaculada Conceição, 1115 Prado Velho, Curitiba, Paraná, 80215-901, Brasil. Pesquisa de Mestrado.* Autor para correspondência: ranierivet@hotmail.com

³ Professor Adjunto III do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal (PPGCA) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Rua Imaculada Conceição, 1115 Prado Velho, Curitiba, Paraná, 80215-901, Brasil.

à pressão de seleção sobre cepas bacterianas. O presente trabalho teve por objetivos avaliar a eficácia e segurança comparadas das monoterapias com mupirocina 0,2%, clorexidine a 4% e cefalexina no tratamento da piodermite superficial. Para seu desenvolvimento, 31 cães com piodermite superficial, triados a partir do exame clínico e cultura bacteriana, foram divididos em três grupos. O grupo 1 (n = 12) foi tratado topicamente com uma solução spray de mupirocina 0,2% (BID); o grupo 2 (n = 10) foi tratado topicamente com mousse de clorexidina 4% (BID) e grupo 3 (n = 9) foi tratado com cefalexina 30 mg/kg/12h/vo, todos durante 21 dias. Um escore lesional foi estabelecido em uma escala de 0-6, e o grau de prurido determinado pela escala VAS modificada por Rybniceck et al. (2009) nos momentos 0, 1, 2 e 3 (respectivamente dias 1,7,14 e 21 de tratamento) e comparados usando modelos mistos generalizados e nível de significância de $p \leq 0,05$. *Staphylococcus spp.* foi isolado dos 31 cães, sendo seis (19,35%) cepas resistentes à oxacilina (SPRO). Não foram observadas diferenças significativas entre as monoterapias tópicas com mupirocina, clorexidine com o uso oral de cefalexina na melhora sintomato- lesional e do prurido durante o período do estudo ($p \leq 0,05$). Estes resultados suportam a eficácia de antissépticos e antibióticos tópicos no tratamento da piodermite superficial em cães de forma alternativa ao tratamento sistêmico, com menor probabilidade de exercer pressão de seleção de bactérias resistentes e multirresistentes e com menos efeitos adversos que a terapia sistêmica.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: *Staphylococcus spp.*, bactéria, resistência, piodermite superficial, cães .

1. Introdução

As infecções bacterianas tegumentares superficiais são uma das dermatopatias mais frequentes em cães e caracterizam-se pela infecção da epiderme, folículos pilosos e anexos, tendo geralmente caráter secundário a doenças alérgico-inflamatórias tegumentares como a dermatite atópica, as dermatopatias parasitárias, disqueratóticas, displásicas e de origem endócrina (Botoni et al. 2014). Devido a alta capacidade de adesão ao corneócito dos cães, o *Staphylococcus pseudintermedius* (SP) é o principal causador das piodermites superficiais (PS) nesta espécie (Devriese et al. 2005, Solomon et al. 2011) porém, vale ressaltar que, infecções pelo *Staphylococcus aureus* (SA) e *Staphylococcus schleiferi* têm aumentado em pacientes com infecções recorrentes (Hillier et al. 2006, Pianta et al. 2006, Morris et al., 2017).

Essas infecções tegumentares comumente são tratadas com antissépticos tópicos e antibioticoterapia sistêmica e, em casos de recorrência, a terapia antibiótica profilática é indicada por alguns clínicos veterinários (Deboer & Marsella 2001, Olivry et al. 2010). A cefalexina está entre os antibióticos sistêmicos considerados como primeira escolha, junto com amoxicilina e ácido clavulânico e clindamicina no tratamento empírico da PS (Borio et al. 2015). Entretanto, a administração empírica, frequente e indiscriminada de antibióticos promove uma seleção de populações bacterianas e favorece o surgimento de resistência, em infecções causadas por *Staphylococcus spp.*, já que o gene de resistência à meticilina (*mecA*) produzido por estas espécies favorece o aparecimento de cepas resistentes (Weese et al. 2010, Santoro et al. 2015).

Em adição, o SP apresenta virulência e resistência antimicrobiana (em isolados de animais e humanos) similares aos do SA, e isolados de *Staphylococcus pseudintermedius* resistente à meticilina (SPRM) são cada vez mais frequentes em todo mundo (Somayaji et al. 2016). Starlander et al. (2014) descreveram quatro casos de infecção humana por SPRM em um hospital geriátrico e McCarthy et al. (2015) demonstraram que animais de estimação podem ser reservatórios importantes de bactérias resistentes a meticilina, incluindo patógenos com potencial zoonótico, já que eles são frequentemente medicados com as mesmas classes de antibióticos que os humanos, o que pode proporcionar o desenvolvimento de seleção de cepas resistentes e multirresistentes, e sua transmissão a seus tutores.

O uso de terapias tópicas nas PS em cães tem sido relegada a segundo plano, devido à impressão que esta será de difícil aplicação, pouca adesão dos proprietários e de pouca eficácia. Entretanto uma série de vantagens como: a- resolução mais rápida do quadro lesional (quando associada ao tratamento sistêmico); b- menos efeitos colaterais; c- ação mecânica na remoção de agentes microbianos da pele; d- a possibilidade de menos órgãos e sistemas do organismo animal ser submetido a ação dos antimicrobianos (reduzindo o potencial de aparecimento de cepas resistentes) favorecem a prescrição das terapias tópicas (Hillier et al. 2014); e- a resistência a altas concentrações de antissépticos e antibióticos tópicos ser menos frequente do que a observada aos antibióticos, tem feito com que a terapia antimicrobiana tópica, seja como monoterapia ou como parte de um tratamento multifatorial, seja um componente essencial do manejo da PS em cães (Bloom 2014).

A mupirocina é um antibiótico tópico produzido pela fermentação da *Pseudomonas fluorescens*. Esta inibe a isoleucil t-RNA sintetase e impede a síntese protéica bacteriana, agindo assim como bacteriostática em concentrações inibitórias mínimas e bactericida em concentrações mais altas, que são alcançadas quando aplicada localmente. É um agente antibacteriano com atividade *in vivo* contra SA (incluindo cepas resistentes a metilicina), porém seu espectro de ação inclui bactérias aeróbias gram-positivas (*Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp*) e aeróbias gram-negativas, sendo também ativa contra determinados microorganismos gram-negativos ocasionalmente associados com infecções cutâneas como *Eschericia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhea*, *Pasteurella multocida*. A mupirocina é fracamente absorvida através da pele intacta, porém, no caso de absorção pela pele lesionada, é rapidamente convertida ao metabólito ácido mônico e excretado principalmente por via renal. A mupirocina, em seres humanos, apresentou eficácia clínica de 97% quando utilizada em pacientes com infecções cutâneas primárias (impetigo, foliculite, furunculose) e 89% em pacientes com infecções secundárias em lesões eczematosas. Porém, já existem relatos de cepas de SAMR resistentes à mupirocina e uma vez que este antimicrobiano tópico é utilizado para descolonizar seres humanos portadores de SAMR seu uso deve ser feito com muito critério e cuidado na medicina veterinária, para prudentemente evitar ou minimizar o desenvolvimento de resistência bacteriana a esse fármaco (Moura et al. 2010, Jeffers 2013, Bloom 2014).

Em medicina veterinária, a mupirocina tem sido usada com sucesso no tratamento de infecções localizadas e, sua formulação em spray, para uso em lesões disseminadas em cães com piodermite (Jeffers 2013). Ressalta-se, porém, que há poucos estudos publicados sobre a eficácia da mupirocina para o tratamento de infecções estafilocócicas em animais, especialmente com isolados resistentes a metilicina ou oxacilina (Fulham et al. 2011).

A clorexidina é um principio ativo eficaz no tratamento da PS, de eficácia comparada ao tratamento sistêmico com antimicrobianos (Bloom 2014, Hillier et al. 2014, Borio et al. 2015, Clark et al. 2015). Esta é uma biguadina detergente catiônica que apresenta ações antissépticas e desinfetantes, ela estabelece uma interação iônica com a bactéria e, em seguida, ocorre lesão primária na membrana semipermeável com extravasamento de importantes constituintes orgânicos e inorgânicos das células microbianas, tendo importante espectro de ação contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, incluindo *Staphylococcus spp.* (Banovic 2013, Larsson Junior 2016, Clark et al. 2015).

Embora existam estudos comprovando a eficiência do tratamento tópico com clorexidina em comparação com fármacos antimicrobianos sistêmicos (Borio et al. 2015), não existem estudos nacionais comparando a eficácia e segurança de formulações tópicas alternativas de mupirocina e de clorexidina com antibioticoterapia sistêmica com cefalexina no controle de PS em cães e no tratamento de infecções bacterianas resistentes e multirresistentes, sendo esses os objetivos do presente trabalho, assim como avaliar a facilidade de aplicação dessas formulações tópicas sob a perspectiva dos proprietários.

2. Material e métodos

O presente estudo foi submetido à Comissão de Ética no Uso de Animais da PUCPR, e aprovado sob o nº de registro 01108/2016-01108 A/2016-2ª versão (ANEXO 1).

Somente foram incluídos no estudo, animais em que os proprietários anuíram com os procedimentos e assinaram o termo de consentimento de uso animal (TCUE) (ANEXO 2).

O estudo realizado teve caráter longitudinal, controlado, aleatorizado e cego.

2.1. Grupos experimentais

Para avaliação da eficácia e segurança dos tratamentos tópicos foram selecionados 41 cães com diagnóstico de PS, pacientes da Clínica Veterinária Pet Center – Bal. Camboriú – SC, os quais foram divididos em três grupos experimentais:

A- Grupo 1- Composto por 14 cães com PS que foram tratados exclusivamente com mupirocina na forma de solução spray a 0,2%⁴. O spray aquoso de mupirocina a 0,2% é composto por mupirocina 2%, creme polawax 10%, veículo spray aquoso com silicone e acondicionado em embalagem com válvula de 250 ml. A manipulação do spray de mupirocina inicia-se pesando a mupirocina que é triturada e misturada com emulsionante em gral de porcelana, em seguida adiciona-se spray aquoso lentamente até completa incorporação do ativo, transfere-se a solução para um cálice graduado e completa-se o volume a ser atingido com spray aquoso, logo após corrige-se o pH (para 5,5 a 6,5 se necessário) e embala-se em frasco spray. Cada borrifada do spray equivale a um ml e meio do produto.

B- Grupo 2- Composto por 14 cães com PS que foram tratados exclusivamente com clorexidina na forma de mousse a 4%⁵. O mousse de clorexidina a 4% é acondicionado em embalagem frasco espumante de 100 a 200ml dependendo do tamanho do paciente. Em sua manipulação a clorexidina é medida em proveta, transferida para um cálice graduado onde adiciona-se o mousse, faz-se a homogeneização com bastão de vidro em seguida corrige-se o pH (5,5 a 6,5 se necessário) e embala-se em frasco espumante. Uma pulsação ou spray pump na embalagem equivale à meio ml do produto.

C- Grupo 3 (Grupo terapia sistêmica)- Composto por 13 cães com PS que foram tratados exclusivamente com cefalexina oral⁶ 30mg/kg/BID por via oral.

A aleatorização dos cães nos grupos foi feita de acordo com a inclusão do animal no experimento, ou seja, o primeiro animal que entrou foi incluído no grupo 1, o segundo no 2, o terceiro no 3, o quarto no grupo 1, e assim sucessivamente.

Foram incluídos nos grupos experimentais:

- Cães com PS, independente da raça, gênero, da doença dermatológica primária e com idade superior a seis meses, sendo o diagnóstico subsidiado pela observação clínica de pústulas, crostas melicéricas, colarinhos epidérmicos associados à eritema em regiões abdominal, inguinal e axilar (impetigo); ou cães com pápulas, pústulas ou pápulo- crostas foliculocêntricas, hipotricose e ou alopecia e prurido variável (foliculite), conjugado aos achados citopatológicos.

- Todos os cães incluídos no experimento foram submetidos ao exame de cultura bacteriana e antibiograma (Lab. Veterinário Vetanálises – Camboriú - SC) a partir do conteúdo de pústulas íntegras, na ausência de pústulas intactas, foi coletado material de colarinhos epidérmicos, ou crostas melicéricas.

Foram excluídos dos grupos experimentais:

- Cães na vigência de uso de antissépticos tópicos e antibióticos sistêmicos, ou que fizeram uso recente até o prazo de uma semana antes do protocolo experimental;

⁴ DROGAVET – Farmácia de Manipulação Veterinária.

⁵ DROGAVET – Farmácia de Manipulação Veterinária.

⁶ Lexin 300 – Laboratório Duprat.

- Cães com comorbidades dermatológicas que necessitaram de instituição de terapia sistêmica associada;

- Cães em que não ocorreu a adesão do(a) proprietário(a) aos tratamentos.

Todos os cães incluídos no experimento foram submetidos a completo exame clínico para avaliação do estado geral. Todos os dados foram coletados e registrados em uma ficha clínica padronizada para o experimento (ANEXO 3).

Os antibióticos testados nos antibiogramas e as respectivas concentrações nos discos foram:

- β -Lactâmicos: Amoxicilina com ácido clavulânico (10 μ g) , Ampicilina + sulbactam (10 μ g), Cefalexina (30 μ g), Cefovecina (30 μ g), Oxacilina (1 μ g) , ceftriaxona (30 μ g) , Imipenem (10 μ g);

- Aminoglicosídeos: Amicacina (30 μ g) , Gentamicina (10 μ g) , Neomicina(30 μ g).

- Lincosaminas: Clindamicina (2 μ g) , Azitromicina (15 μ g);

- Macrólidos: Eritromicina (15 μ g);

- Quinolonas: Ciprofloxacino (5 μ g) , Enrofloxacino (5 μ g) , Marbofloxacina (5 μ g) e Norfloxacina (10 μ g);

- Tetraciclina: Doxiciclina (30 μ g);

- Sulfas: Sulfazotrim (25 μ g).

As bactérias foram consideradas multirresistentes quando demonstraram resistência "*in vitro*" á pelo menos três classes de antibióticos, além dos β -lactâmicos (incluída a Oxacilina ou Meticilina) (McCarthy et al. 2015).

2.2. Protocolo experimental

Após o exame clínico completo e documentação lesional dos pacientes em uma ficha específica (ANEXO 3), todos os cães foram subdivididos em seus grupos experimentais.

Todos os cães incluídos no Grupo 1 foram submetidos a tratamento exclusivo com uma solução spray aquosa de mupirocina, na concentração de 0,2%, a cada 12 horas, por 21 dias.

Os cães incluídos no Grupo 2 foram tratados exclusivamente com clorexidina a 4%, na forma de mousse, a cada 12 horas, também por 21 dias.

A aplicação dos produtos tópicos nos grupos 1 e 2 foram realizadas manualmente em quantidade suficiente para espalhar por toda área do corpo do paciente, massageando suavemente até que o produto atingisse toda pele, tomando sempre especial cuidado com região dos olhos e boca. As aplicações foram realizadas inicialmente pela equipe responsável pelo estudo, a qual orientou os tutores (as) que continuaram as aplicações a cada 12 horas em seus respectivos cães, durante o período de observação de 21 dias. Os tutores foram sempre orientados a:

- a- Tosarem seus animais ou deixarem o pelo baixo;
- b- Usarem luvas para evitar contato com os produtos antimicrobianos tópicos;
- c- Umedecerem completamente toda a pelagem e pele do paciente com os produtos tópicos,
- d- Aplicarem os produtos contrariamente ao sentido de crescimento dos pelos para facilitar a dispersão dos produtos na pele, e na região da cabeça aplicar inicialmente o produto tópico em uma gaze ou na luva e então fazer a aplicação suavemente na região evitando contato dos produtos tópicos com a mucosa oral e ocular.

Todos os cães foram reavaliados a cada sete dias, o que fez quatro momentos: dia 1 (momento 0), dia 7 (momento 1), dia 14 (momento 2) e dia 21 (momento 3).

Já os cães incluídos no Grupo 3 (terapia sistêmica padrão) não receberam tratamento tópico, e foram tratados exclusivamente com cefalexina oral, na dose de 30mg/kg/BID\VO a cada 12 horas, por 21 dias e também reavaliados a cada sete dias.

Semanalmente quando os animais eram reavaliados por exame clínico, seus proprietários eram questionados com relação ao prurido e a saúde geral do paciente. Em seguida eram instruídos a marcar um valor na escala visual análoga (VAS – visual analog scale), para avaliação do prurido, padronizada por Rybniceck et al. (2009) (ANEXO 4).

A cada semana se avaliava a presença de pápulas, pústulas, eritemas, hipotricose, alopecia, colarinhos epidérmicos e crostas melicéricas. As lesões dermatológicas foram registradas e um escore lesional numérico, modificado de Solomon et al. (2016), estabelecido em cada momento. Este escore total de cada semana foi obtido através da somatória de escores em três locais específicos (região crânio-cervical, tronco e membros) e variou de 0 a 6, sendo: escore de 0 a 6 (0= sem lesões; 1= 1 a 2 lesões; 2= 3 a 4 lesões; 3= 5 a 6 lesões; 4= 7 a 8 lesões; 5= 9 a 10 lesões e 6= mais de 10 lesões).

Na avaliação de segurança avaliou-se o aparecimento de eritema, eritrodermia, prurido, escoriações, crostas e inquietude após a utilização dos tratamentos tópicos. Quanto à facilidade de aplicação os proprietários (as) responderam se a aplicação dos produtos tópicos foi fácil, moderadamente fácil, moderadamente difícil ou difícil. Em relação aos aspectos cosméticos do pelo e da pele os proprietários (as) responderam se a pele e/ou a pelagem após o tratamento tópico se apresentavam normais, oleosas ou secas na mesma ficha para avaliação (ANEXO 5).

3. Análise estatística

Os dados demográficos dos animais incluídos no estudo, bem como os resultados dos cultivos microbiológicos e respectivos perfis antimicrobianos foram apresentados descritivamente em percentual e média. As variáveis incluídas foram raça, idade, gênero, doenças concomitantes, bactérias isoladas em cultivo microbiológico e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos testados.

A comparação da eficácia terapêutica aos fármacos foi avaliada por meio de modelos mistos para análise de medidas repetidas, tendo como variável explanatória os fármacos testados e como variável de resposta os dados ordinais das escalas lesionais e de prurido, ao longo do tempo de tratamento, tendo a unidade animal como variável na qual os dados se repetem. Os dados foram expostos em medias, considerando estatisticamente os intervalos de confiança de 95% sem sobreposição entre dados repetidos analisados.

Para comparação da eficácia dos fármacos entre si, considerando todos os aspectos observados por meio de média dos escores, ao longo do tratamento, foi utilizado modelo generalizado linear misto, considerando estatisticamente os intervalos de confiança de 95% sem sobreposição entre dados repetidos analisados.

Em ambos modelos usados neste estudo, os efeitos fixos foram tratamento estipulado, tempo em avaliação e a interação entre estas duas variáveis. Os animais avaliados foram incluídos no modelo como efeito aleatório.

Os dados relacionados a perspectiva do tutor em relação a terapia tópica aplicada foram apresentados descritivamente através de percentuais, e comparação entre os grupos por meio do teste de Chi-quadrado ($p < 0.05$).

O software utilizado foi o STATA versão 14, College Station, Texas, USA.

4. Resultados

4.1. Dados demográficos e epidemiológicos

Em todos os grupos ocorreram desistências por parte dos proprietários, sendo dois no Grupo 1 (14,3%), dois no Grupo 2 (14,3%) e quatro no Grupo 3 (30,8%). Nas desistências dos grupos 1, 2 e 3 os tutores informaram após contato telefônico a impossibilidade de estarem presentes nos momentos de avaliação dos protocolos de tratamento, e afirmaram que estava ocorrendo melhora do quadro e continuariam os tratamentos em seus domicílios. Porém somente no Grupo 2, tratado com mousse de clorexidine a 4%, dois animais (14,3%) foram retirados do grupo experimental em função das reações adversas como prurido e inquietude. Assim, permaneceram no estudo 31 cães, sendo 12 no Grupo 1, 10 no Grupo 2 e nove no Grupo 3.

Dos 31 cães envolvidos no estudo 30 tinham raça definida, 11 eram machos e 20 fêmeas, com idade média de 8,17 anos, 30 eram intradomiciliados e 24 tinham dermatite atópica, como demonstrado no quadro 1.

Quadro 1: Dados demográficos e epidemiológicos dos 31 cães com piodermite superficial incluídos no presente estudo.

Características	n (%)
Raça	
Yorkshire terrier	10 (32,2%)
Shi Tzu	7 (22,6%)
Poodle	3 (9,7%)
Maltês terrier	3 (9,7%)
Outros*	8 (25,8%)
Sexo	
Macho	11 (35,5%)
Fêmea	20 (64,5%)
Idade	Média da idade
Anos	8,17
Doença concomitante	
Dermatite atópica canina	24 (77,4%)

*Outras raças: Sem raça definida, Lhasa apso, Bulldog francês Bulldog inglês, bichon frise, Pinscher, Schnauzer, Chow-chow.

4.2. Cultura bacteriana.

Em todos cães incluídos no estudo foi isolado a bactéria *Staphylococcus spp.* como agente etiológico associado à piodermite.

4.3. Perfil de sensibilidade antimicrobiana

A sensibilidade estafilocócica aos antibióticos testados observa-se no quadro 2.

Quadro 2. Perfil de sensibilidade dos 31 isolados de *Staphylococcus spp.* obtidos dos pacientes incluídos no estudo

Antimicrobianos	n(% de sensibilidade)	Antimicrobianos	n(% de sensibilidade)
Beta-lactâmicos		Aminoglicosídeos	
Cefalexina	21(31) (67,7%)	Amicacina	27(27) (100%)
Cefovecina	11(17) (64,7%)	Gentamicina	22(30) (73,3%)
Ceftriaxona	25(31) (80,6%)	Neomicina	17(20) (85%)
Oxacilina	20(20) (68,9%)	Quinolonas	
Imipenem	13(19) (68,4%)	Ciprofloxacina	9(10) (90%)
Beta-lactâmicos assoc		Enrofloxacina	25(31) (80,6%)
Amoxicilina\ac. clav.	22(29) (75,9%)	Norfloxacina	13(20) (65%)
Ampicilina\sulbactam	20(28) (71,4%)	Marbofloxacina	25(31) (80,6%)
Lincosaminas		Tetraciclina	
Clindamicina	15(29) (51,7%)	Doxiciclina	29(30) (96,6%)
Azitromicina	7(12) (58,3%)	Sulfas	
Eritromicina	16(30) (53,3%)	Sulfatrimetoprim	18(30) (60%)

4.3.1. Resistência estafilocócica

Das 31 cepas estafilocócicas isoladas dos cães do presente estudo, 22 (70,97%) eram sensíveis à oxacilina, sete no Grupo 1 (22,6%), sete no Grupo 2 (22,6%) e oito no Grupo 3 (25,8%) e nove (29,03%) apresentaram resistência à oxacilina, onde seis (19,35%) foram resistentes à oxacilina e três (9,67%) eram multirresistentes. Os três casos de multirresistência estavam no Grupo 1 e os casos de resistência à oxacilina estavam divididos em dois no Grupo 1, três no Grupo 2 e um no Grupo 3.

4.4. Avaliação da eficácia do *spray* aquoso de mupirocina a 0,2%.

Após a utilização do *spray* aquoso de mupirocina a 0,2% foi observado uma involução significativa do quadro lesional ($p \leq 0,05$) (Figuras 1 a 2) (Gráfico 4), caracterizado por uma redução clínica no número de pápulas, pústulas, crostas melicéricas, colarinhos epidérmicos e eritema a partir da primeira semana. Em relação a hipotricose e alopecia não houve involução significativa no período de tratamento.

Na avaliação do prurido pela escala visual análoga (VAS – visual analog scale) padronizada por Rybniceck et al. (2009), observou-se redução significativa ($p \leq 0,05$) a partir da primeira semana de tratamento em relação ao momento 0 (Gráfico 1).

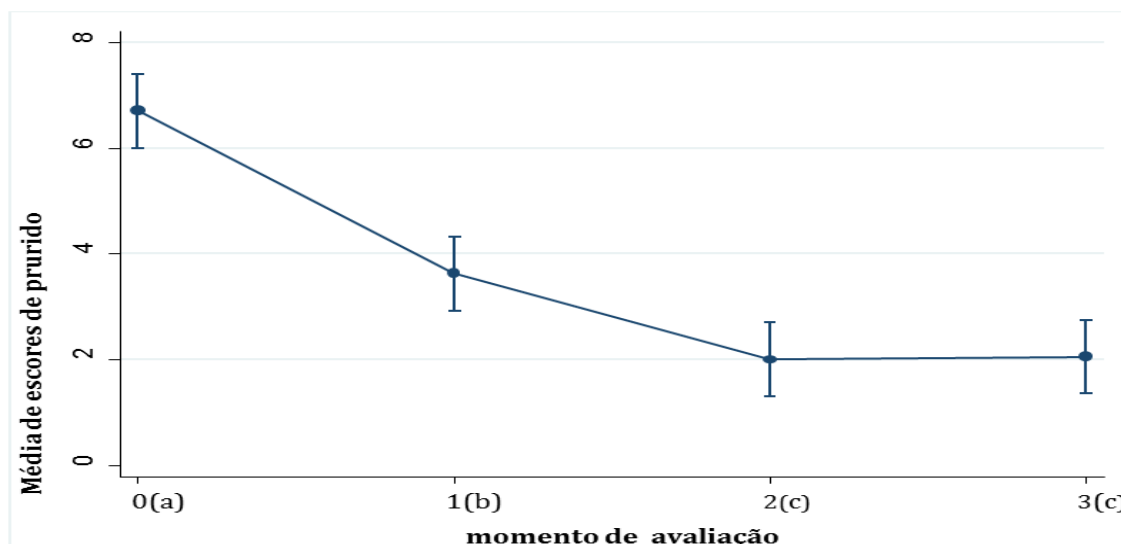


Fig.1. Comparação das lesões nos momentos 0 e 3, após o uso do spray aquoso de mupirocina 0,2%, em um cão da S.R.D, macho, 12 anos de idade.



Fig.2. Comparação das lesões nos momentos 0 e 3, após o uso do spray aquoso de mupirocina 0,2%, em um cão da raça Pinscher, fêmea, 11 anos de idade.

Gráfico 1. Predisposição linear das médias dos escores de prurido do momento 0 ao momento 3 ao longo do tratamento por spray aquoso de mupirocina à 0,2%.
Letras iguais = sem diferença significativa, $p > 0,05$. Diferentes = diferença significativa, $p < 0,05$.



Em relação à eficácia em cepas resistentes e/ou multirresistentes, todos os pacientes apresentaram boa recuperação com o tratamento tópico com spray aquoso de mupirocina 0,2% sem diferença estatística em relação aos pacientes com cepas sensíveis à oxacilina.

4.5. Avaliação da eficácia do mousse de clorexidine a 4%.

Quanto ao quadro sintomato-lesional, observou-se significativa involução ($p \leq 0,05$) durante o período de tratamento, onde pústulas e crostas melicéricas reduziram de forma importante a partir da primeira semana de tratamento, os colarinhos epidérmicos, as pápulas e eritemas tiveram redução significativa a partir da segunda semana de tratamento (Figuras 3 a 4) (Gráfico 4). As lesões hipotricóticas não mostraram involução estatisticamente significativa em relação ao pré-tratamento, o Grupo 2 não apresentou lesões alopecicas .

Na avaliação do prurido pela escala visual análoga (VAS – visual analog scale) desenvolvida por Rybniceck et al. (2009), observou-se redução significativa ($p \leq 0,05$) a partir da primeira semana de tratamento em relação ao momento 0 (Gráfico 2).

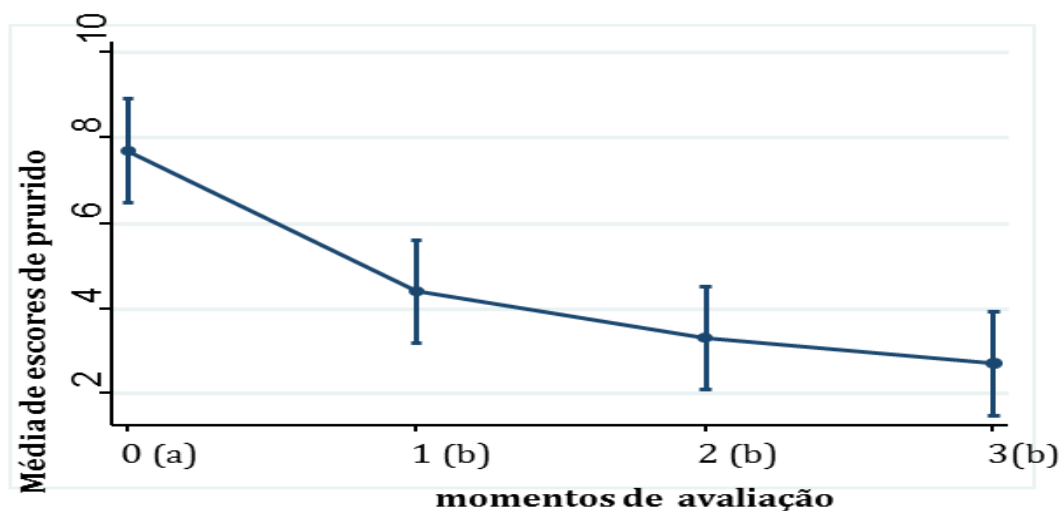


Fig.3. Comparação das lesões nos momentos 0 e 3, após o uso do mousse de clorexidine à %, em um cão da raça bull dog inglês , fêmea, 11 anos de idade.



Fig.4. Comparação das lesões nos momentos 0 e 3, após o uso do mousse de clorexidine à 4%, em um cão da raça bichon frise , fêmea, três anos e meio de idade

Gráfico 2. Predisposição linear das médias dos escores de prurido do momento 0 ao momento 3 ao longo do tratamento por mousse de clorexidine a 4%.
 Letras iguais = sem diferença significativa, $p>0,05$. Diferentes = diferença significativa, $p<0,05$.



Em relação à eficácia em cepas resistentes, todos os pacientes apresentaram boa recuperação com o tratamento tópico com mousse de clorexidine a 4% sem diferença estatística em relação aos pacientes com cepas sensíveis à oxacilina.

4.6. Avaliação da eficácia da cefalexina.

Quanto ao quadro sintomato-lesional, observou-se uma involução significativa ($p\leq 0,05$) das pápulas, pústulas, eritemas e crostas melicéricas a partir da primeira semana de tratamento e dos colarinhos epidérmicos na segunda semana de tratamento (Figuras 5 a 6) (Gráficos 4). Em relação a hipotricose e alopecia não houve efeito estatisticamente significativo durante o tempo de tratamento.

Na avaliação do prurido pela escala visual análoga (VAS – visual analog scale) desenvolvida por Rybnicek et al. (2009), registrou-se redução significativa ($p\leq 0,05$) a partir da primeira semana de tratamento em relação ao momento 0 (Gráfico 3).



Fig.5.Comparação das lesões nos momentos 0 e 3, após o uso de cefalexina , em um cão da raça shi tzu , macho, quatro anos de idade.

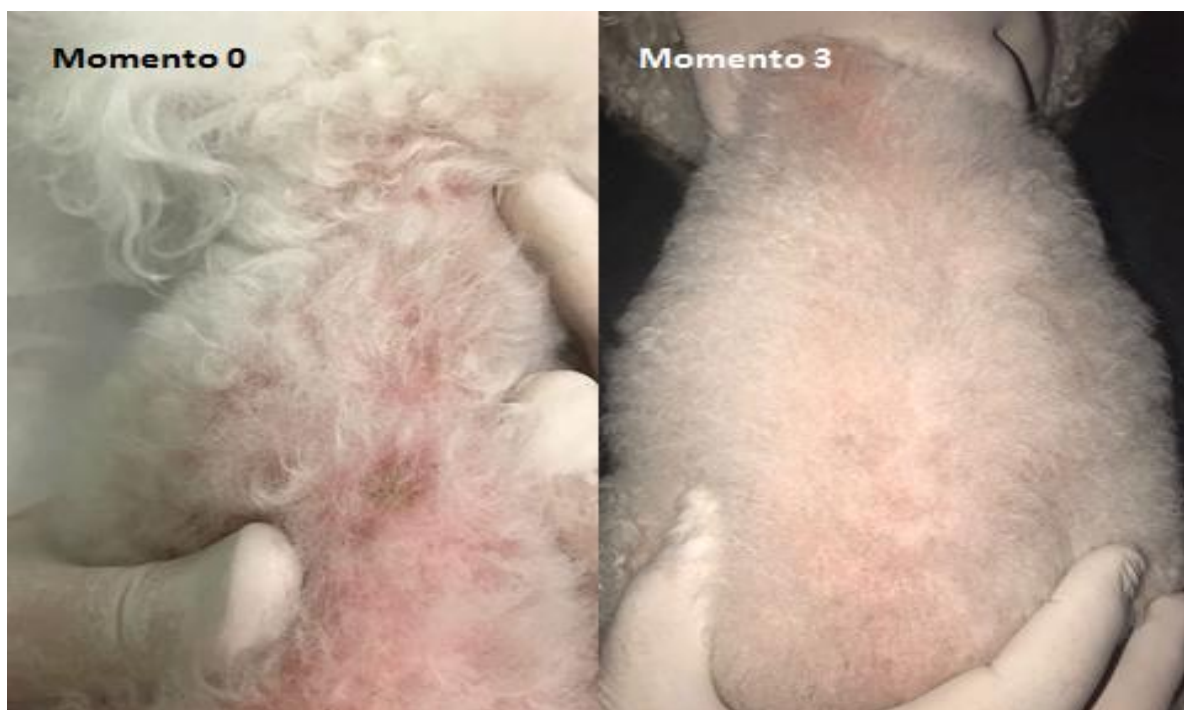
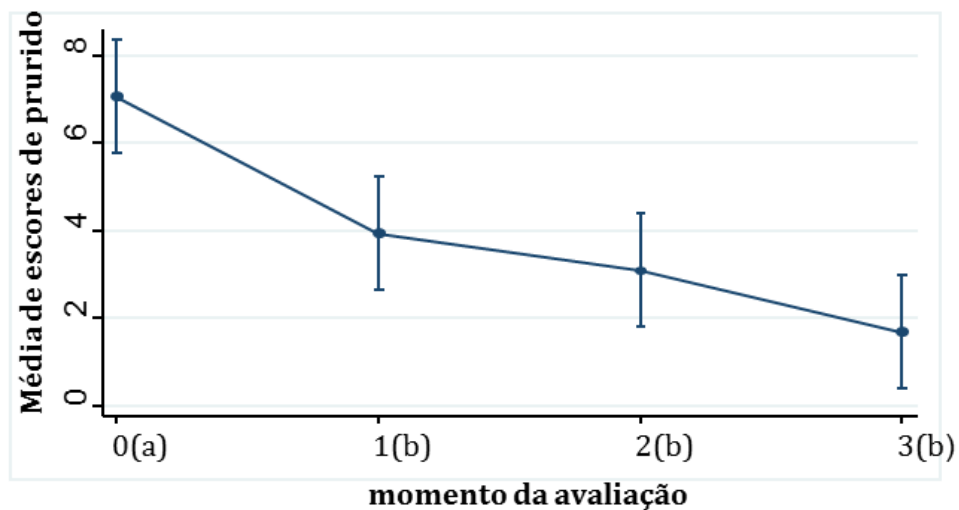


Fig.6.Comparação das lesões nos momentos 0 e 3, após o uso de cefalexina , em um cão da raça poodle , macho, 13 anos de idade

Gráfico 3. Predisposição linear das médias dos escores de prurido do momento 0 ao momento 3 ao longo do tratamento com cefalexina 30mg/kg/VO/BID.

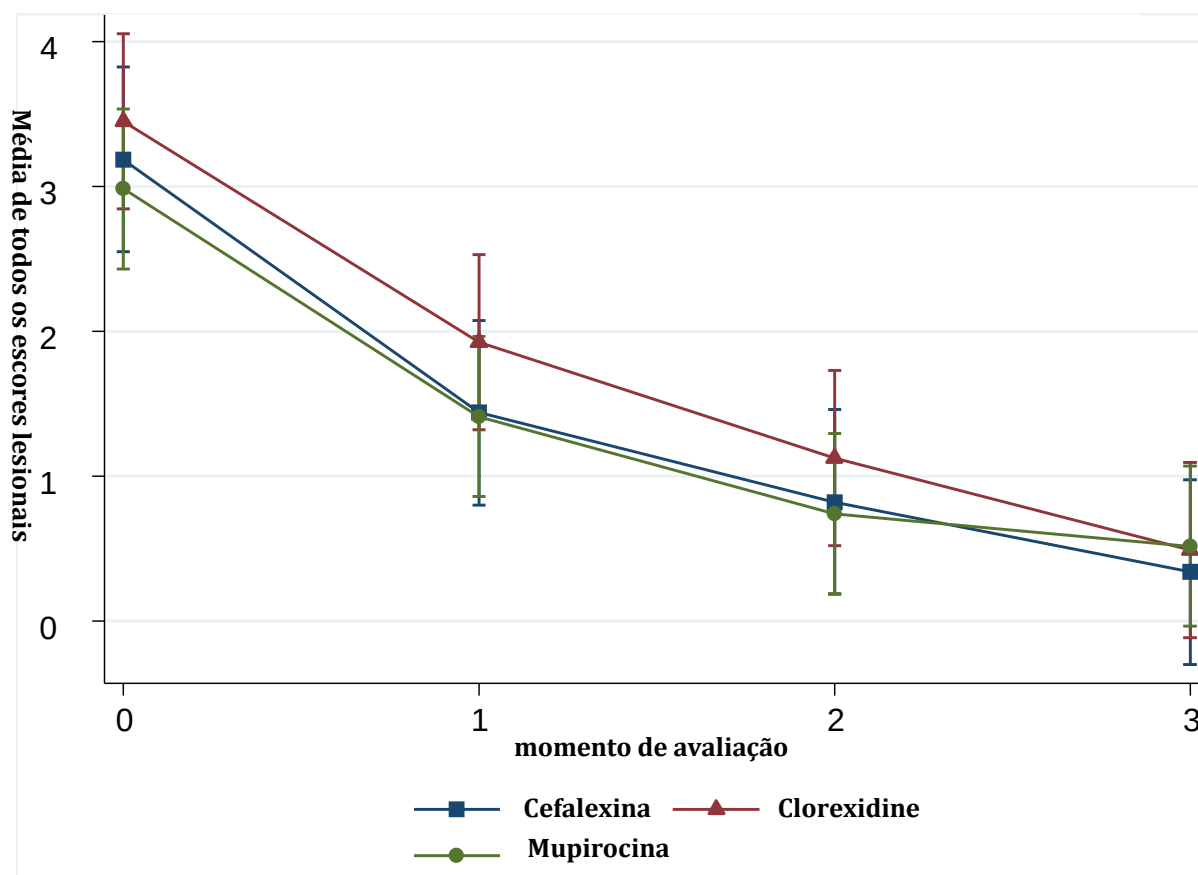
Letras iguais = sem diferença significativa, $p > 0,05$. Diferentes = diferença significativa, $p < 0,05$.



4.7. Comparação entre os grupos

Todos os tratamentos foram eficazes em reduzir as lesões ao longo dos quatro momentos de observação (M0, M1, M2, M3; respectivamente dia 1, dia 7, dia 14 e dia 21 de tratamento) e não houve diferença estatística significativa entre eles (Gráfico 4).

Gráfico 4. Comparação da distribuição linear das médias de todos os escores lesionais e prurido correspondente intervalo de confiança (95%) perante o tempo de tratamento pelos três fármacos estudados.



4.8. Avaliação da Segurança

De acordo com as avaliações dos proprietários (as) os pacientes do Grupo 1 não apresentaram nenhum efeito colateral após o tratamento. No Grupo 2, dois (16,7%) pacientes portadores de DAC apresentaram inquietude, prurido logo após a aplicação do produto tópico e esses pacientes foram retirados do protocolo experimental e devidamente medicados. No Grupo 3 (tratado com cefalexina oral) não ocorreu nenhum efeito adverso, nem mesmo alterações gastrintestinais.

4.9. Avaliação da facilidade de aplicação e dos aspectos cosméticos dos produtos tópicos

Em relação à facilidade de aplicação das medicações tópicas segundo as impressões dos proprietários e eventuais alterações cosméticas (ANEXO 5), a maioria considerou fácil (75% no Grupo 1 e 50% no Grupo 2) ou moderadamente fácil (25% no Grupo 1 e 50% no Grupo 2) a aplicação dos produtos tópicos (Quadro 3). Quanto a eventuais alterações cosméticas na pelagem ou pele (ANEXO 5), a maioria considerou que a pele permaneceu normal (75% no Grupo 1 e 80% no Grupo 2) após aplicação dos produtos tópicos, e em relação ao pelo, mais alterações cosméticas (40% oleoso e 20% seco) foram descritas no Grupo 2 tratado com mousse de clorexidine a 4% (Quadro 3).

Quadro 3. Percentual de respostas segundo as impressões dos tutores em relação a facilidade de aplicação, segurança e efeitos cosméticos dos produtos tópicos utilizados.

	Mupirocina n (12)	Clorexidine n (10)
Facilidade		
Fácil	75%	50%
Moderadamente fácil	25%	50%
Moderadamente difícil	0	0
Difícil	0	0
Segurança		
Eritema	0	0
Eritrodermia	0	0
Prurido	0	16,7%
Escoriação	0	0
Crosta	0	0
Inquietude	0	16,7%
Cosmético		
Pelo		
Oleoso	41,70%	40%
Seco	0	20%
Normal	58,30%	40%
Pele		
Oleoso	25%	10%
Seco	0	10%
Normal	75%	80%

*não houve diferença estatística significativa ($P>0,05$) nas respostas dos tutores perante colateralidades entre os dois grupos.

5. Discussão

Nos 31 pacientes selecionados para participar do presente estudo, todos tiveram cultura positiva para *Staphylococcus spp.*, 90 % dos estafilococos isolados em cães, portadores são ou com PS, são SP (Bannoehr & Guardabassi 2012, Cain 2013, Bloom 2014). Porém, para confirmação precisa do agente etiológico, faz-se necessária avaliação molecular das cepas isoladas, o que não foi realizado no presente trabalho.

O SP é a bactéria mais isolada das piодermite superficial em cães provavelmente pela sua alta especificidade ao corneócito canino e por ser um habitante da superfície tegumentar e junções mucocutâneas destes animais. Outro fator que favorece a colonização, ao supercrescimento e infecção tegumentar nos cães do presente estudo é a presença de dermatopatias concomitantes, como a DAC, que favorece à disbiose tegumentar, que foi observada na maioria dos pacientes. Esta morbidade em função das alterações na barreira epidérmica e resposta imunológica favorece a adesão, infecção e proliferação estafilocócica, também é sabido que a microbiota tegumentar de cães com DAC tendem a ser menos variada e diversificada e esta alteração de microbiota favorece o crescimento de agentes oportunistas como o SP (DeBoer & Marsella 2001, Simou et al.,2005, Solomon et al. 2011, Baviera et al. 2016, Hoffmann 2017).

Em relação à sensibilidade antimicrobiana, o percentual de resistência estafilocócica acima de 25% (29,03%) evidenciado no presente estudo e sabendo que o uso empírico de antimicrobianos pode funcionar como pressão de seleção de cepas resistentes, pode se considerar temerário o uso empírico de antibióticos no tratamento de PS, devendo ser preconizado o tratamento subsidiado por exames de cultura e antibiograma, principalmente em casos de infecções recorrentes.

No presente trabalho, o spray aquoso de mupirocina a 0,2% foi eficaz no tratamento de PS, tanto por cepas de SP sensíveis, como por cepas multirresistentes (3) e resistentes a oxacilina (2), o que corrobora para sua indicação em casos de PS ocasionais, bem como em situações de recorrência e multirresistência. Vale observar que as pápulas, pústulas, crostas melicéricas, colarinhos epidérmicos e o eritema tiveram redução significativa a partir da primeira semana de tratamento, similar ao observado na terapia sistêmica com cefalexina.

Em oito pacientes com DAC no Grupo 1, com prurido de intenso a grave, uma redução significativa deste foi observado a partir da primeira semana de tratamento com a mupirocina, o que demonstra a sua eficácia neste grupo de pacientes e a importância da disbiose estafilocócica na precipitação do eczema atópico. Segundo Baviera et al.(2015), em pacientes humanos com DA, o SA ao colonizar a pele produz toxinas, enzimas e superantígenos que causam apoptose de queratinócitos e favorecem a manutenção de um ambiente favorável a resposta Th2, o que torna esta bactéria um dos protagonistas na patogenia da DA em humanos. Estudos sugerem que o SP tem esse protagonismo na DAC (Hoffmann et al. 2014)

A formulação em spray utilizada no presente estudo facilitou a utilização em áreas mais extensas, não limitando o uso deste antibiótico a lesões pontuais, e permitiu o tratamento de piодermite disseminadas com eficácia e praticidade, concordando com Jeffers (2013), que afirma que a mupirocina em apresentação spray pode ser usada quando as lesões excederem os limites da aplicação da pomada de mupirocina.

O ponto limitador do uso do spray de mupirocina foi sua forma de uso, já que exige que a pelagem do cão seja preferencialmente cortada, o produto deve ser massageado por toda extensão da pele, o que pode demorar de cinco a 15 minutos; após a aplicação deve agir por no mínimo 10 minutos (Hillier et al. 2014) o que limita seu uso de acordo com a disponibilidade do proprietário e temperamento do animal. Caso o clínico veterinário não explique corretamente as vantagens do tratamento tópico esse pode ser descontinuado pelos tutores, que podem buscar uma alternativa mais confortável mas não necessariamente mais apropriada para o paciente. Mesmo levando em conta as dificuldades inerentes ao tratamento tópico em cães, 75% dos tutores classificaram a aplicação como fácil e 25% como moderadamente fácil, o que leva a crer que se o tutor for bem orientado em relação às vantagens do tratamento tópico a adesão a este é possível.

No presente estudo, formulações de clorexidina na forma de mousse a 4% foram eficazes e seguras para o controle da PS em cães, tanto por cepas sensíveis, como por cepas resistentes. As pústulas e crostas melicéricas involuíram significativamente a partir da primeira semana de tratamento possivelmente pelas pústulas serem superficiais e frágeis rompendo-se facilmente com a terapia tópica, e as crostas ao serem umidificadas com a terapia tópica saírem mecanicamente.

Já as pápulas, o eritema e colarinhos epidérmicos tiveram redução significativa a partir da segunda semana. Talvez o mousse tenha mais dificuldade em ser disperso manualmente que o spray aquoso (principalmente em animais de pelagem longa) e atingir adequadamente o complexo folicular, o que explicaria sua ação mais tardia em relação aos grupos 1 e 3. Em relação aos colarinhos epidérmicos, por serem resquícios de esfoliação e parte da parede de pústulas rompidas, sua remoção definitiva pode ser dependente da epidermopoiese que segundo Lucas R (2016) tem duração de 21 a 22 dias no cão.

Entretanto o prurido, assim como no Grupo 1, teve redução significativa a partir da primeira semana, o que denota à eficácia da clorexidine no controle da disbiose estafilocócica em cães com dermatite atópica.

O mousse de clorexidine a 4% permitiu seu uso diário, não exigiu o banho no paciente, nem secagem após o uso, e apresentou eficácia como monoterapia para PS. Porém a dispersão do mousse sobre a superfície cutânea afetada exigiu mais esforço do que a formulação em spray, o que se refletiu nas opiniões dos tutores onde 50% considerou moderadamente fácil. Assim, talvez sua utilização na forma de spray facilite sua indicação e a aplicação se torne mais ágil e confortável.

No presente estudo o tratamento com cefalexina oral induziu involução das pápulas, pústulas, do eritema e crostas melicéricas de forma significativa na primeira semana, e os colarinhos epidérmicos na segunda semana. A melhora mais rápida de pápulas e eritemas do que no Grupo 2, pode se justificar por uma concentração alta do antibiótico sistêmico na unidade pilosebácea, já que as cefalosporinas de primeira geração atingem boas concentrações terapêuticas na pele (Andrade SF et al. 2008).

O prurido teve redução significativa a partir da primeira semana, bem como nos grupos que foram tratados com as terapias tópicas.

Uma desvantagem importante do uso da cefalexina oral é que além de atuar no tecido alvo, o efeito antimicrobiano pode se propagar em outros sistemas e órgãos, o que pode facilitar a disbiose e a promoção de resistência bactéria (Vangay et al 2015).

O tratamento tópico com spray aquoso de mupirocina 0,2% ou com mousse de clorexidine 4% obtiveram a mesma eficácia que o tratamento sistêmico com cefalexina 30mg/kg\BID\VO, não ocorrendo diferença significativa na redução do quadro sintomato-lesional ao longo dos quatro momentos de avaliação. Esses dados vão de encontro com as mais recentes recomendações do manejo de PS ocasionais e recorrentes em cães (DeBoer 2016, ; Morris et al. 2017), os quais sugerem o uso de antibióticos ou antissépticos tópicos como monoterapia destas. Como a resistência a altas concentrações de antissépticos e antimicrobianos tópicos é rara e o tratamento tópico imprime menor potencial de seleção de resistência antimicrobiana, o tratamento tópico deve ser prescrito, sempre que possível, como monoterapia no tratamento da PS, principalmente nas de caráter recorrente. Além do mais, no presente trabalho se pode documentar que a terapia tópica minimiza os sinais clínicos de piodermite e ameniza o prurido associado à esta, em cães atópicos de forma precoce, sem a necessidade de utilização sistêmica de antibióticos e antiinflamatórios.

Estes resultados vão de encontro ao comentado por outros autores que advogam em favor da terapia tópica por esta minimizar efeitos adversos, remover mecanicamente os microrganismos da epiderme e poder favorecer a reparação da barreira epidérmica (normalmente deficitária em doenças como a DA) (Jeffers 2013).

Como o tratamento sistêmico com cefalexina 30mg/kg\BID obteve bons resultados no controle do quadro lesional no presente estudo, ele deve ser reconhecido também como arsenal importante no controle da PS, principalmente em eventos primários não recorrentes (Hillier et al. 2014), em casos onde os proprietários tem dificuldade em realizar o tratamento tópico, ressaltando sempre a necessidade de cultura e antibiograma para manejo sistêmico mais efetivo e seguro.

No presente estudo, cepas de *Staphylococcus spp.* resistentes e multirresistentes foram igualmente sensíveis a mupirocina e clorexidine tópicas na forma de monoterapia, fato que credenciam suas indicações para estas situações clínicas. Assim, é coerente se racionar que a

mupirocina, por ser antibiótico, não deve ser usada de forma indiscriminada onde outros antissépticos tópicos teriam efetividade (Jeffers 2013, Bloom 2014). Assim, em casos de piodermite por cepas sensíveis, a clorexidine poderia ser a indicação mais coerente, reservando o uso da mupirocina para casos indolentes e em casos de resistência e multirresistência estafilocócica, evitando seu uso indiscriminado e a proliferação de cepas resistentes a esse antibiótico tópico.

A duração do tratamento por 21 dias no presente trabalho foi baseada na duração do tratamento sistêmico para PS citada em literatura, onde comumente se utiliza a terapia por uma semana após o desaparecimento dos sinais clínicos (Bloom 2014, Borio et al. 2015, ; Morris et al., 2017). No presente estudo avaliando os três grupos, algumas lesões reduziram a partir da segunda semana, e assim justifica-se a manutenção da prescrição das terapias tópicas e ou sistêmica pelo período mínimo de três semanas para a PS em cães.

Em relação a hipotricose e alopecia, estes sinais clínicos não involuíram de forma significativa devido ao período necessário para se completar o ciclo folicular e ocorrer a repilação em cães ser superior ao período do estudo que foi de 21 dias.

Quanto á segurança dos produtos utilizados nos três grupos experimentais, não ocorreu registros de efeitos adversos importantes. Apenas dois pacientes tratado com mousse de clorexidine 4% portadores de DAC apresentaram inquietude e aumento prurido após a aplicação tópica do produto no momento 0 da avaliação, esses pacientes foram retirados imediatamente do protocolo experimental e medicados, essa reação sugere que o antisséptico pode ter levado a um processo irritativo e deflagrado a inflamação e prurido tegumentar nesses pacientes portadores de DAC.

É digno de nota que em todos os grupo ocorreram desistências por parte dos proprietários, dois no Grupo 1 (14,3%), dois no Grupo 2 (14,3%) e quatro no Grupo 3 (30,8%). O aparecimento de reações adversas e as desistências reforçam a necessidade que os proprietários de animais devem ser sempre bem orientados e avisados a monitorar sinais de piora de prurido e lesões de pele após uso de formulações antissépticas tópicas e, nesses casos, um produto alternativo deve ser considerado (Olivry et al. 2010).

De acordo com as impressões dos tutores a formulação em spray foi considerada de mais fácil aplicabilidade do que a formulação em mousse. O trabalho manual para dispersar o mousse pelo corpo do paciente exige mais tempo e esforço, entretanto as avaliações de ambas apresentações foram positivas. Quanto aos aspectos cosméticos da aplicação dos protocolos tópicos, a maioria dos proprietários consideram que a pele permaneceu normal após a aplicação, porém untuosidade da pelagem foi percebida com o uso do mousse, principalmente em cães de pelagem longa. Logo o somatório das avaliações é positivo e a indicação da terapia tópica não compromete o bem estar do paciente e a manutenção da pele e pelagem normais, o que denota que as vantagens terapêuticas dos tratamentos tópicos superam alterações cosméticas temporárias.

6. Conclusão

O presente estudo permitiu concluir que a mupirocina na forma de *spray* aquoso a 0,2% e o mousse de clorexidine a 4% são eficazes como monoterapias no tratamento das piodermites superficiais em cães, apresentado eficácia similar à terapia sistêmica com cefalexina no controle do quadro sintomato-lesional e do prurido.

As terapias tópicas foram eficazes contra infecções de caráter resistente e multirresistente, além de serem seguras e de fácil aplicação.

CAPÍTULO 3

Considerações finais

A piodermite superficial apresenta-se como um desafio diário na rotina dermatológica veterinária. A emergente situação de resistência e multirresistência estafilocócica vem complicando esse quadro. Manter-se no *status quo* vigente de uso de antibioticoterapia sistêmica recorrente para o controle desta dermatopatia parece não ser o caminho mais adequado.

Um percentual acima de 25% de cepas estafilocócicas apresentando resistência bacteriana como o obtido por esse estudo demonstra a necessidade de uma atuação mais responsável no manejo das PS, procurando protocolos mais seguros, menos propensos a exercer pressão de seleção de cepas resistentes e que causem menos alteração do microbioma canino.

O uso de antibioticoterapia sistêmica no tratamento da PS é usualmente a primeira opção dos clínicos veterinários na rotina profissional, porém, seu potencial para promover resistência, efeitos adversos e disbiose contrastam com vantagens inerentes ao tratamento tópico como: remoção mecânica dos microrganismos; menos efeitos colaterais; menor exposição de tecidos, órgãos e sistemas aos antibióticos e consequentemente, menor disbiose e produção de resistência, eficiência na resolução do quadro clínico. Logo, torna-se necessário o desenvolvimento de formulações tópicas que facilitem e popularizem seu uso, principalmente no que diz respeito a PS recidivantes e resistentes

Estudos sobre a viabilidade e eficiência dos tratamentos tópicos são cada vez mais frequentes e importantes para mudar o conceito, principalmente dos clínicos gerais em relação a usar com mais cuidado, mais critérios a antibioticoterapia sistêmica. O uso da clorexidine como monoterapia para tratamento das PS recorrente parece ser um caminho coerente no momento, em função de sua eficiência, baixo risco de efeitos colaterais, menor potencial de pressão na seleção de cepas estafilocócicas resistentes e ação mecânica removendo o agente da superfície epidérmica. Talvez além de provas de sua eficiência seja necessário quebrar o estigma da dificuldade de fazer o tratamento tópico, talvez a mão de obra despendida afaste clínicos e proprietários dos tratamentos tópicos, uma vez que o uso dos produtos é diário e por pelo menos 21 dias; aí entra o poder de argumento do clínico, que deve ser claro ao explicar ao tutor as vantagens para o paciente e para a saúde pública que o tratamento tópico apresenta, e muitas vezes o próprio tutor está preocupado com a quantidade e regularidade de administração de antibióticos sistêmicos ao qual seu pet é submetido e adere facilmente ao tratamento tópico. O clínico pode alternar formulações usando mousses, xampus, soluções tópicas e sprays de clorexidine procurando facilitar a aplicação do produto. A mupirocina na forma de spray a 0,2% demonstrou-se uma ferramenta no tratamento da PS, assim como o mousse de clorexidine a 4%, entretanto, seu uso merece prudência, talvez restrição, em função da importância deste antibiótico na medicina e pelo risco que seu uso indiscriminado possa levar à resistência estafilocócica; logo deve ser utilizada em casos específicos como PS de difícil controle e/ou causadas por cepas estafilocócicas resistentes e multirresistentes sempre procurando evitar o uso crônico deste produto, uma alternativa nestes casos específicos seria utilizar o spray de mupirocina a 0,2% para controlar o caso e em seguida fazer uso do clorexidine para prevenção de recidiva.

Outro dado significativo foi que em 31 animais que participaram do estudo 24 (77,4%) têm diagnóstico de dermatite atópica canina, entrando de acordo com dados de literatura que determinam grande frequência de PS em cães com DAC; vale ressaltar que a alta recorrência de PS em cães com DAC estimula a utilização cíclica de antibióticos sistêmicos nesses pacientes. Mais estudos elucidando a relação entre DAC e PS são necessários para determinar melhores formas de controle dessas dermatopatias em pacientes caninos.

REFERÊNCIAS

- Andrade S.F., Giuffrida R. & Ribeiro M.G. 2008. Quimioterápicos, Antimicrobianos e Antibióticos, p. 13 – 58. In: Andrade S.F. Manual de Terapêutica Veterinária. 2008. 3ª ed. Editora Roca, São Paulo.
- Anvisa. 2013. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência a Saúde. Módulo 4: Procedimentos Laboratoriais: da requisição do exame a análise microbiológica e laudo final/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. p.15 – 82.
- Argüero N. B., Ortuño L. E. G., Romero G. M., León A. B. M., Rodríguez I. C. R., Romero L. R. & Cantón B. V. 2014. Métodos y Técnicas em Laboratório de Citopatologia Veterinária, p. 1-50. In: Ibid (Eds), Atlas de Citopatologia Veterinária. Intermedica, Buenos Aires.
- Bannoher J. & Guardassi L. 2012. *Staphylococcus pseudintermedius* in dog: taxonomy, diagnostics, ecology, epidemiology and pathogenicity. Veterinary Dermatology. 23 (4): 253 – e52.
- Banovic F. Bozic F. & Lemo N. 2013. In vitro comparison of the effectiveness of polihexanide and chlorhexidine against canine isolates of *Staphylococcus pseudintermedius*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Malassezia pachydermatis*. Veterinary Dermatology. 24(4): 409 – e89.
- Baviera G., Maiello N. & Galli E. 2015. *Staphylococcus aureus* and atopic dermatitis: which came first, the chicken or the egg? European Medical Journal – Dermatology. 3 (1):92-97.
- Bloom P. 2014. Canine superficial bacterial folliculitis: Current understanding of its etiology, diagnosis and treatment. The Veterinary Journal. 199 (2): 217–222.
- Borio S., Colombo S., Rosa G.L., Lucia M.D., Damborg P.& Guardabasi L. 2015. 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. 26 (5): 339–e72.
- Botoni L.S., Filho N.R., Scherer C.B., Leme F.O.P.& Bicalho A.P.C. 2014. Piodermite superficial canina por *Staphylococcus pseudintermedius* resistente à meticilina (MRSP). MedVetDermato. 10 (3): 270-277.
- Cain C.L. 2013. Antimicrobial Resistance in Staphylococci in Small Animals. Vet Small Animals. 43(1): 19 - 40.
- Clark S. M., Loeffler A.& Bond R. 2015. Susceptibility *in vitro* of canine methicillin-resistant and susceptible staphylococcal isolates to fusidic acid, chlorhexidine and miconazole: opportunities for topical therapy of canine superficial pyoderma. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 70: 2048 – 2052.
- DeBoer D.J. 2016. Managing Recurrent Pyoderma. Proceeding of the Continuing Education Program – 8ª World Congress of Dermatology and World Association for Veterinary Dermatology, Bordeaux, França. p. 100-103.(Resumo).
- DeBoer D.J.& Marsella R. 2001. The ACVD Task Force on canine atopic dermatitis (XII): The relationship of cutaneous infections to the pathogenesis and clinical course of canine atopic dermatitis. Veterinary Immunology and Immunopathology. 81: 239 – 249.
- Devriese L.A., Vancanneyt M., Baele M., Vanechoutte M., De Graef E., Snauwaert C., Cleenwerck I., Dawynd P., Swings J., Decostere A. & Haesebrouck F. 2005. *Staphylococcus pseudintermedius* sp. Nov., a coagulase-positive species from animals. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 55 (4): 1569-1573.
- Dias G.S. 2016. Citologia esfoliativa cutânea, p. 95-106. In: Larsson C.E.& Lucas R. (Eds), Tratado de Medicina Externa: Dermatologia Veterinária. Interlivros. São Paulo.

- Freitas A.B., Pereira J.Q., Teixeira D.R. & Moura M.A. 2013. *Staphylococcus Aureus* resistentes em animais de companhia. Revista Eletrônica Novo Enfoque. 16 (16): 95 – 101.
- Fulham K.S., Lemarie S.I., Hosgood G. & Dick H.L.N. 2011. In vitro susceptibility testing of meticillin-resistant and meticillin-susceptible staphylococci to mupirocin and Novobiocin. Veterinary Dermatology. 22(1):88 - 94
- Hillier A. Alcorn J., Cole L.K., Kowalski J.J. Pyoderma caused by *Pseudomonas aeruginosa* infection in dogs 20 cases. Veterinary Dermatology. 17 (6): 432–439, 2006.
- Hillier A., Lloyd D.H., Weese S., Blondeau J.M., Boothe D., Breitschwerdt E., Guardabassi L., Papich M.G., Rankin S., Turnidges J., D. & Sykes J.E. 2014. 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. 25 (3): 163–e43.
- Hoffmann R. A. 2017. The cutaneous ecosystem: the roles of the skin microbiome in health and its association with inflammatory skin conditions in humans and animals. Veterinary Dermatology. 28 (1): 60–e15.
- Hoffmann R.A., Patterson A.P., Diesel A., Lawhon S.D. & Ly H.J. 2014. The Skin Microbiome in Healthy and Allergic Dogs. PLoS ONE. 9(1): 1 - 12.
- Jeffers J.G. 2013. Topical Therapy for Drug-Resistant Pyoderma in Small Animals. Veterinary Clinics Small Animals practice. 43 : 41-50.
- Larsson Junior C.E.L. 2016. Piodermites, p. 429-464. In: Larsson C.E. & Lucas R. (Eds), Tratado de Medicina Externa: Dermatologia Veterinária. Interlivros. São Paulo.
- Lucas R. 2016. Disqueratinização e seborreia, p. 649 – 672. In: Larsson C.E. & Lucas R. (Eds), Tratado de Medicina Externa: Dermatologia Veterinária. Interlivros. São Paulo.
- McCarthy A.J., Harrison E.M., Stanczak-Mrozek K., Leggett B., Waller A., Holmes M. A., Lloyd D. H., Lindsay A. & Loeffler A. 2015. Genomic insights into the rapid emergence and evolution of MDR in *Staphylococcus pseudintermedius*. Journal Antimicrobial Chemotherapy. 70 (4): 997–1007
- Meinkoth J.H., Conwel R.L., Tyler R.D. & Morton R. J. 2009. Coleta e Preparo de Amostras, p. 1-18. In: Cowell R.L., Tyler R.D., Meinkoth J.H. & DeNicola D.B. (Eds) Diagnóstico Citológico e Hematologia em Cães e Gatos. MedVet, 3ª ed. São Paulo.
- Moura J.P., Gir E., Rosa J.O., Rodrigues F.B., Cruz E.D.A., Oliviera A.C.A. & Pimenta F.C. 2010. Resistência à mupirocina entre isolados de *Staphylococcus aureus* de profissionais de enfermagem. Acta Paulista de Enfermagem. 23 (3): 399-403.
- Morris D.O., Loeffler A., Davis M.F., Guardabassi L. & Weese S. 2017 Recommendations for approaches to meticillin-resistant staphylococcal infections of small animals: diagnosis, therapeutic considerations and preventative measures. Clinical Consensus Guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology. Veterinary Dermatology. 28(3): 304-e69.
- Olivry T., Deboer D.J., Favrot C., Jackson H.A., Mueller R.S., Nuttall T. & Prelaud P. 2010. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. Veterinary Dermatology. 21 (3): 233–248.
- Pereira I.A., Soares L.C., Coelho S.M.O., Balbino F.A., Pribul B.R. & Souza M.M.S. 2009. Suscetibilidade à azitromicina de agentes bacterianos isolados de processos infecciosos em diferentes sítios de animais de companhia. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia. 61(3): 577 – 584.

- Pianta C., Oliveira S.J., Fallavena L.C.B., Esmeraldino A.T. & Silva J.V.B. 2006. Pioderma estafilocócico canino: identificação das espécies e sensibilidade aos antimicrobianos. *Revista Ciência Agroveterinária*. 5 (1): p. 60-63.
- Rybnicek J. 2009. Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs. *Veterinary Dermatology*. 20(2): 115-122.
- Santoro D., Marsella R., Pucheu-Haston C.M., Melissa E., Nuttall T. & Bizikova P. 2015. Review: Pathogenesis of canine atopic dermatitis: skin barrier and host-micro-organism interaction. *Veterinary Dermatology*. 26(2):84-e25.
- Scott D.W, Muller G.H. & Kirk R.W. 1996. *Dermatologia de pequenos animais*. 5ª Ed. Interlivros, Rio de Janeiro, p. 1 – 48, p. 158 – 255.
- Solomon S.E.B., Farias M.R, Pimpão C.T, Myasava S. & Oliveira T.V. 2010 Piodermite bacteriana em cães com dermatite atópica- Revisão de literatura. *MedVepDermato*. 1 (1): 57-62.
- Solomon S.E.B, Farias M.R. & Pimpão C.T. 2016. Use of *Staphylococcus aureus* Phage Lysate Staphage Lysate (SPL)® for the Control of Recurrent Pyoderma Eczema in Dogs with Atopic Dermatitis. *Acta Scientiae Veterinariae*. 44 (1382): 1 – 7.
- Somayaji R., Rubin J.E. & Priyantha, M.A.R. 2016. Church, D.. Exploring *Staphylococcus pseudintermedius*: an emerging zoonotic pathogen? *Future Microbiology*. 11(11): 1371-1374.
- Starlander G., Börjesson S., Andersson U.G., Roth C.T. & Melhus A. 2014. Cluster of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in humans in a tertiary hospital. *Journal of Clinical Microbiology*. 52 (8): 3118-3120.
- Stegmann R., Burnens A., Maranta C.A. & Perreten V. 2010. Human infection associated with methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* ST71. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*. 65 (9): 2047-2048.
- Weese J. S. 2013. The canine and feline skin microbiome in health and disease. *Veterinary Dermatology*; 24(1): 137-e31.
- Vangay P., Ward T., Gerber J.S. & Knights D. 2015. Antibiotics, Pediatric Dysbiosis, and Disease. *Cell Host Microbe*. 17 (5): 553 – 564.

ANEXO 1.



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Comissão de Ética no Uso de Animais

Curitiba, 01 de dezembro de 2016.

PARECER DE PROTOCOLO DE PESQUISA

REGISTRO DO PROJETO: 01108/2016 – 01108A/2016 – 2ª versão

TÍTULO DO PROJETO ORIENTADOR: ASPECTO IMUNOPATOLÓGICOS, CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS DA DERMATITE ATÓPICA EM CÃES (CANIS LUPUS FAMILIARIS)

TÍTULO DO PROJETO ALUNO: AVALIAÇÃO COMPARADA DA CLOREXIDINE, MUPIROCINA E ÁCIDO FUSICO NO TRATAMENTO DA Piodermite Superficial em Cães.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL

Marconi Rodrigues de Farias

EQUIPE DE PESQUISA

Raniere Gaertner, Gabriel Alcides Capucho de Lima, Juliane Posseborn de Oliveira

INSTITUIÇÃO

Pontifícia Universidade Católica do Paraná

ESCOLA / CURSO

Escola de Ciências da Vida / Medicina Veterinária

VIGÊNCIA DO PROJETO	12/2016 a 04/2017	QUANTIDADE DE ANIMAIS	60
ESPECIE/LINHAGEM	Canis lupus familiaris (Cães)	Nº SISBIO (Somente animais de vida livre)	Não se aplica
SEXO	M/F	ATIVIDADES (Somente animais de vida livre)	Não se aplica
IDADE / PESO	Superior a 6 meses / com pesos variados	ESPECIE – GRUPO TAXONÔMICOS (de vida livre)	Não se aplica
ORIGEM DO ANIMAL	UHAC - PUCPR	LOCAL (IS) (Somente animais de vida livre)	Não se aplica

O colegiado do CEUA certifica que este protocolo que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto homem), para fins de pesquisa científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794/2018 e Decreto nº 6.899/2009, e com as normas editadas pelo CONCEA e foi **APROVADO** pela CEUA - PUCPR em reunião de **01/12/2016**. Se houver mudança do protocolo o pesquisador deve enviar um relatório à CEUA descrevendo de forma clara e sucinta, a parte do protocolo a ser modificado e as suas justificativas. Se a pesquisa, ou parte dela for realizada em outras instituições, cabe ao pesquisador não iniciá-la antes de receber a autorização formal para a sua realização.

O documento que autoriza o início da pesquisa deve ser carimbado e assinado pelo responsável da instituição e deve ser mantido em poder do pesquisador responsável, podendo ser requerido por esta CEUA em qualquer tempo. Lembramos ao pesquisador que é obrigatório encaminhar o relatório anual parcial e relatório final da pesquisa a esta CEUA.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Sérgio Luiz Rocha

Coordenador

Comissão de Ética no Uso de Animais



Rua Imaculada Conceição, 1155 Prado Velho CEP 80.215-901 Curitiba Paraná Brasil
Telefone: (41) 3271-2292 www.pucpr.br

ANEXO 2.

TERMO DE CONSENTIMENTO DO USO ANIMAL

Eu, _____ (proprietário do animal) e
RG: _____, estou permitindo a participação do meu animal em um estudo
denominado: AVALIAÇÃO COMPARADA DA CLOREXIDINE, MUPIROCINA E ÁCIDO FUSÍDICO
NO TRATAMENTO DA PIODERMITE SUPERFICIAL EM CÃES.

Recebi os esclarecimentos necessários sobre os possíveis desconfortos e riscos decorrentes do estudo, levando-se em conta que é uma pesquisa, e os resultados positivos ou negativos somente serão obtidos após a sua realização. De forma geral, como em qualquer outro procedimento médico veterinário, existe o risco de reações alérgicas aos fármacos empregados nos testes, assim como essas reações, apesar de raras, podem ser severas colocando em risco a vida do animal (anafilaxia).

Estou ciente de que o meu animal será atendido, respeitado e receberá os cuidados necessários, como qualquer outro elemento submetido da mesma forma a procedimentos onde não estejam sendo utilizados para fins de pesquisa.

Também fui informado de que posso recusar a participação do meu animal no estudo.

Os pesquisadores envolvidos com o referido projeto são o Professor de Dermatologia Veterinária Marconi Rodrigues de Farias e o Mestrando Raniere Gaertner, vinculados à Pontifícia Universidade Católica do Paraná e com eles poderei manter contato pelo telefone (41) 327143-61 e (47) 9967-2733.

Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em permitir a participação do mesmo, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico a receber, pela participação do meu animal.

Curitiba - PR, ___ de _____ de ____.

Nome e assinatura do proprietário do animal da pesquisa

Nome(s) e assinatura(s) do(s) pesquisador(es) responsável(responsáveis)

FICHA CLÍNICA DO PROJETO

[illegible]

Mom. 0 presença de :

Lesões elementares:

Pápulas: sim () não ()
número: ()
regiões afetadas: cabeça\cervical ()
tronco ()
membros ()

Pústulas: sim () não ()
número: ()
regiões afetadas: cabeça\cervical ()
tronco ()
membros ()

Eritema: : sim () não ()
número: ()
regiões afetadas: cabeça\cervical ()
tronco ()
membros ()

Hipotricose: : sim () não ()
número: ()
regiões afetadas: cabeça\cervical ()
tronco ()
membros ()

Alopecia: : sim () não ()
número: ()
regiões afetadas: cabeça\cervical ()
tronco ()
membros ()

Lesões secundárias :

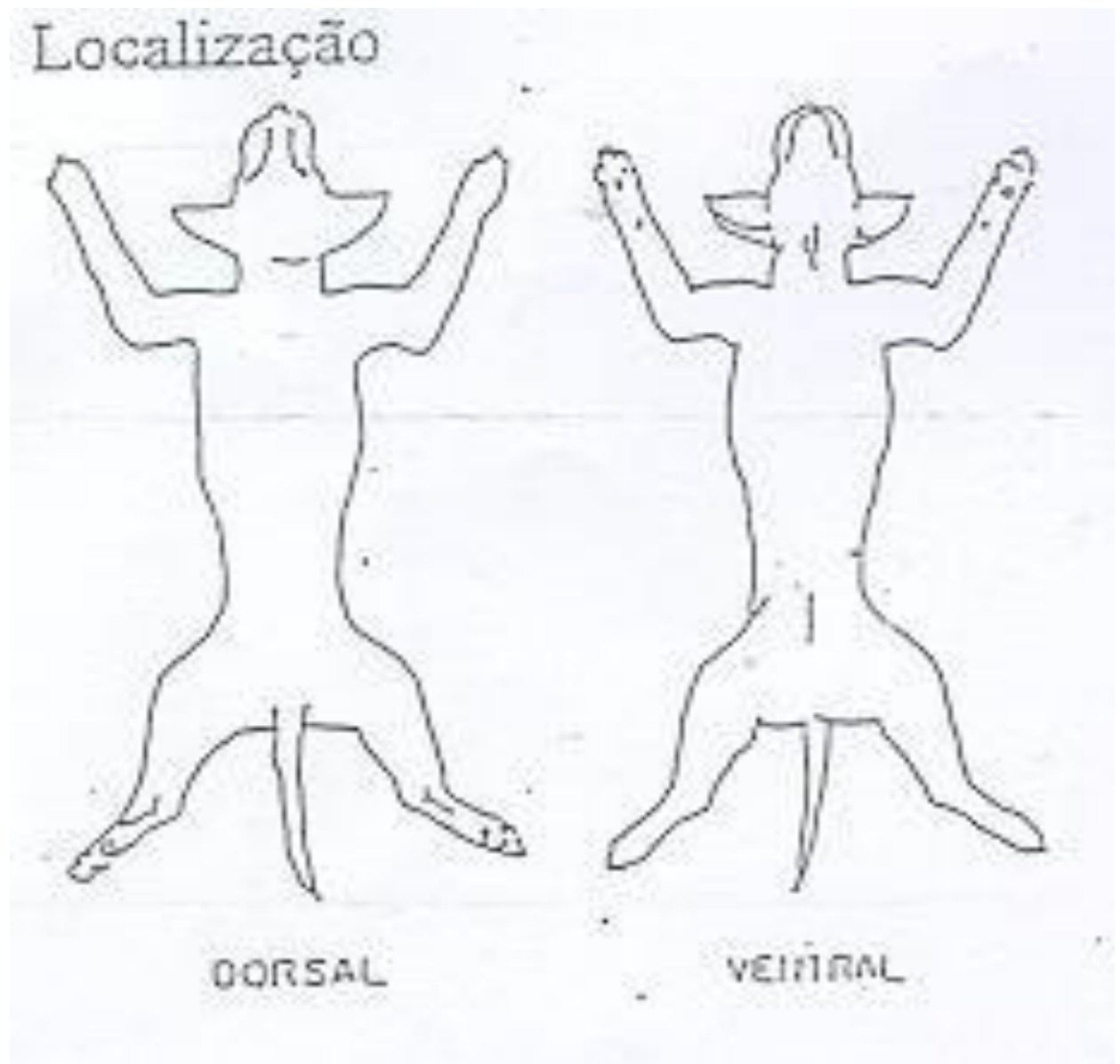
Colarinho epidérmico: : sim () não ()
número: ()
regiões afetadas: cabeça\cervical ()
tronco ()
membros ()

Crosta melicérica: : sim () não ()
número: ()
regiões afetadas: cabeça\cervical ()
tronco ()
membros ()

Escoriações: : sim () não ()
número: ()
regiões afetadas: cabeça\cervical ()
tronco ()
membros ()

Escore semanal:

Distribuição das lesões:



Mom. 1 presença de :

Lesões elementares:

Pápulas: sim () não ()
número: ()
regiões afetadas: cabeça\cervical ()
tronco ()
membros ()

Pústulas: sim () não ()
número: ()
regiões afetadas: cabeça\cervical ()
tronco ()
membros ()

Eritema: : sim () não ()
número: ()
regiões afetadas: cabeça\cervical ()
tronco ()
membros ()

Hipotricose: : sim () não ()
número: ()
regiões afetadas: cabeça\cervical ()
tronco ()
membros ()

Alopecia: : sim () não ()
número: ()
regiões afetadas: cabeça\cervical ()
tronco ()
membros ()

Lesões secundárias :

Colarinho epidérmico: : sim () não ()
número: ()
regiões afetadas: cabeça\cervical ()
tronco ()
membros ()

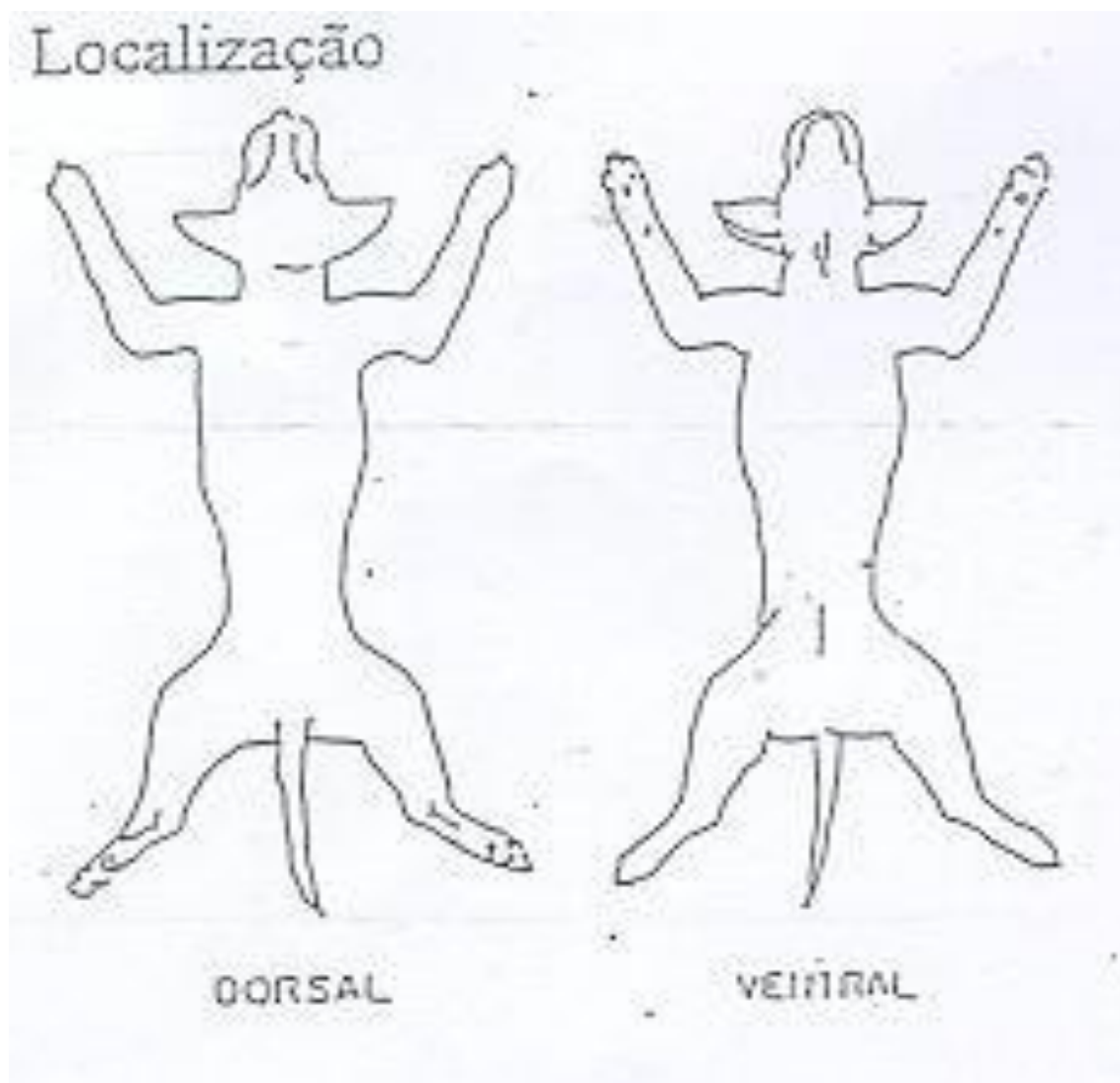
Crosta melicérica: : sim () não ()
número: ()
regiões afetadas: cabeça\cervical ()
tronco ()
membros ()

Escoriações: : sim () não ()
número: ()
regiões afetadas: cabeça\cervical ()

tronco ()
membros ()

Escore semanal:

Distribuição das lesões:



Mom. 2 presença de :

Lesões elementares:

Pápulas: sim () não ()

número: ()

regiões afetadas: cabeça\cervical ()

tronco ()

membros ()

Pústulas: sim () não ()

número: ()

regiões afetadas: cabeça\cervical ()

tronco ()

membros ()

Eritema: : sim () não ()

número: ()

regiões afetadas: cabeça\cervical ()

tronco ()

membros ()

Hipotricose: : sim () não ()

número: ()

regiões afetadas: cabeça\cervical ()

tronco ()

membros ()

Alopecia: : sim () não ()

número: ()

regiões afetadas: cabeça\cervical ()

tronco ()

membros ()

Lesões secundárias :

Colarinho epidérmico: : sim () não ()

número: ()

regiões afetadas: cabeça\cervical ()

tronco ()

membros ()

Crosta melicérica: : sim () não ()

número: ()

regiões afetadas: cabeça\cervical ()

tronco ()

membros ()

Escoriações: : sim () não ()

número: ()

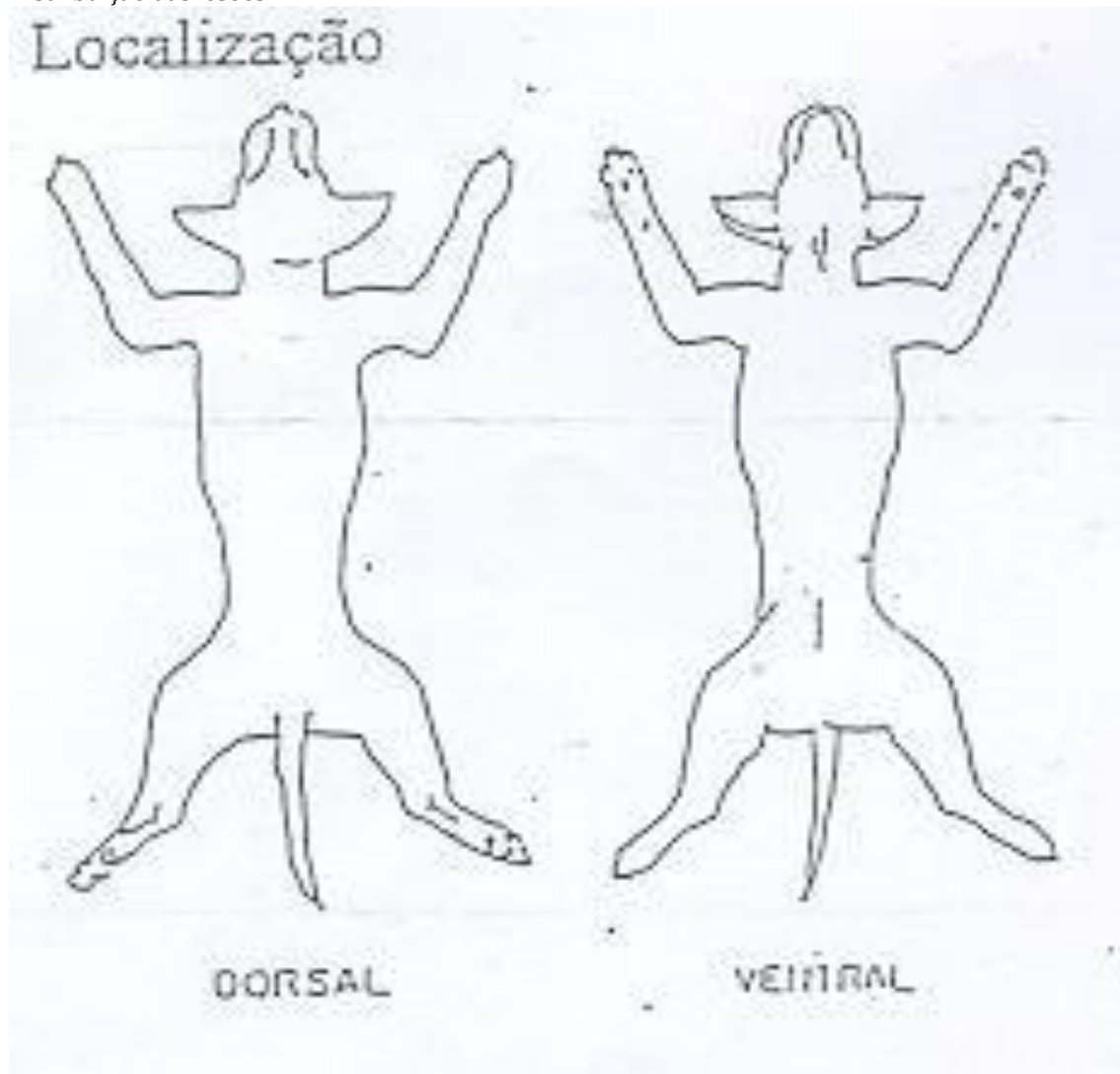
regiões afetadas: cabeça\cervical ()

tronco ()

membros ()

Escore semanal:

Distribuição das lesões:



Mom. 3 presença de :

Lesões elementares:

Pápulas: sim () não ()
número: ()
regiões afetadas: cabeça\cervical ()
tronco ()
membros ()

Pústulas: sim () não ()
número: ()
regiões afetadas: cabeça\cervical ()
tronco ()
membros ()

Eritema: : sim () não ()
número: ()
regiões afetadas: cabeça\cervical ()
tronco ()
membros ()

Hipotricose: : sim () não ()
número: ()
regiões afetadas: cabeça\cervical ()
tronco ()
membros ()

Alopecia: : sim () não ()
número: ()
regiões afetadas: cabeça\cervical ()
tronco ()
membros ()

Lesões secundárias :

Colarinho epidérmico: : sim () não ()
número: ()
regiões afetadas: cabeça\cervical ()
tronco ()
membros ()

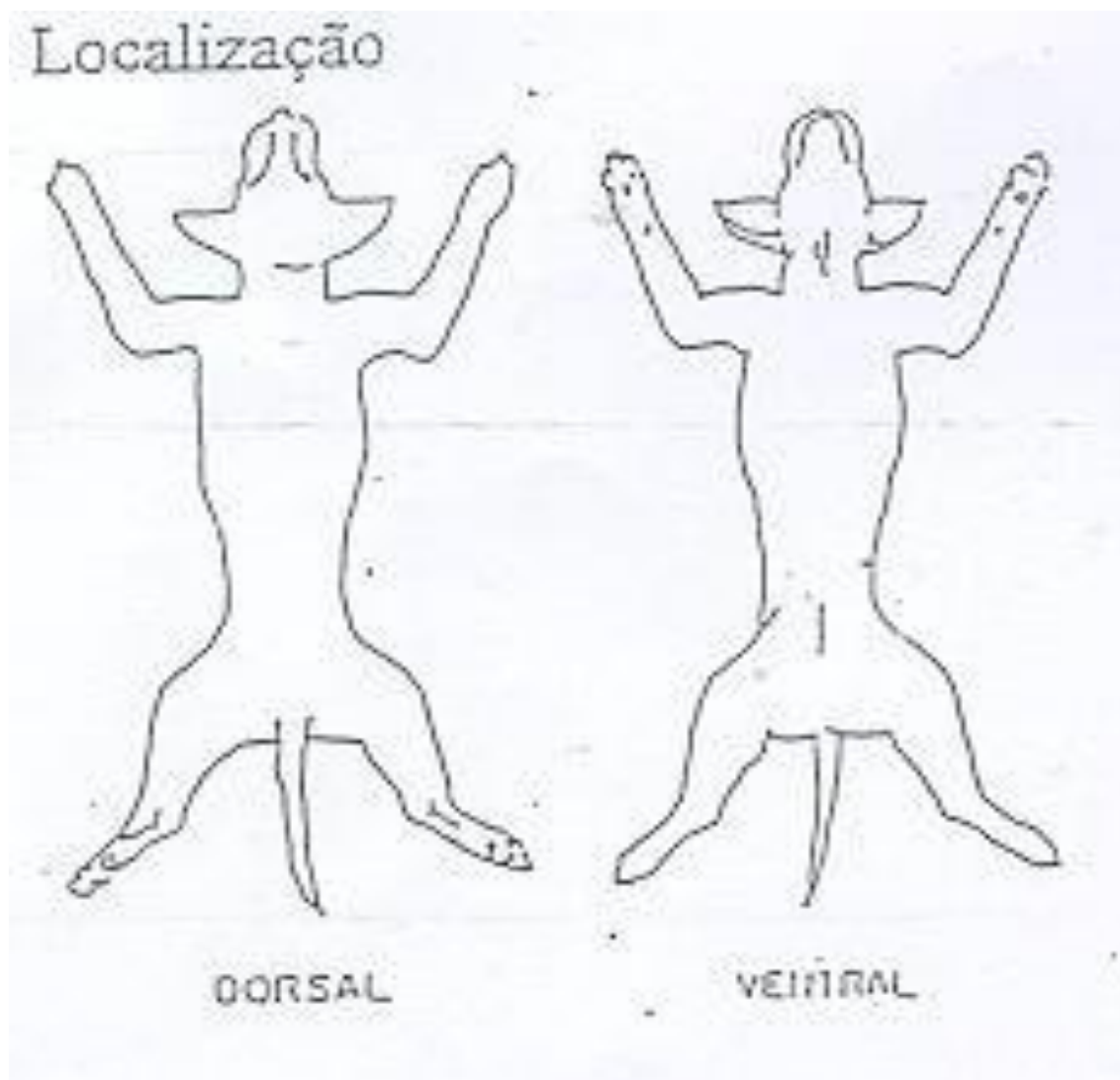
Crosta melicérica: : sim () não ()
número: ()
regiões afetadas: cabeça\cervical ()
tronco ()
membros ()

Escoriações: : sim () não ()
número: ()
regiões afetadas: cabeça\cervical ()

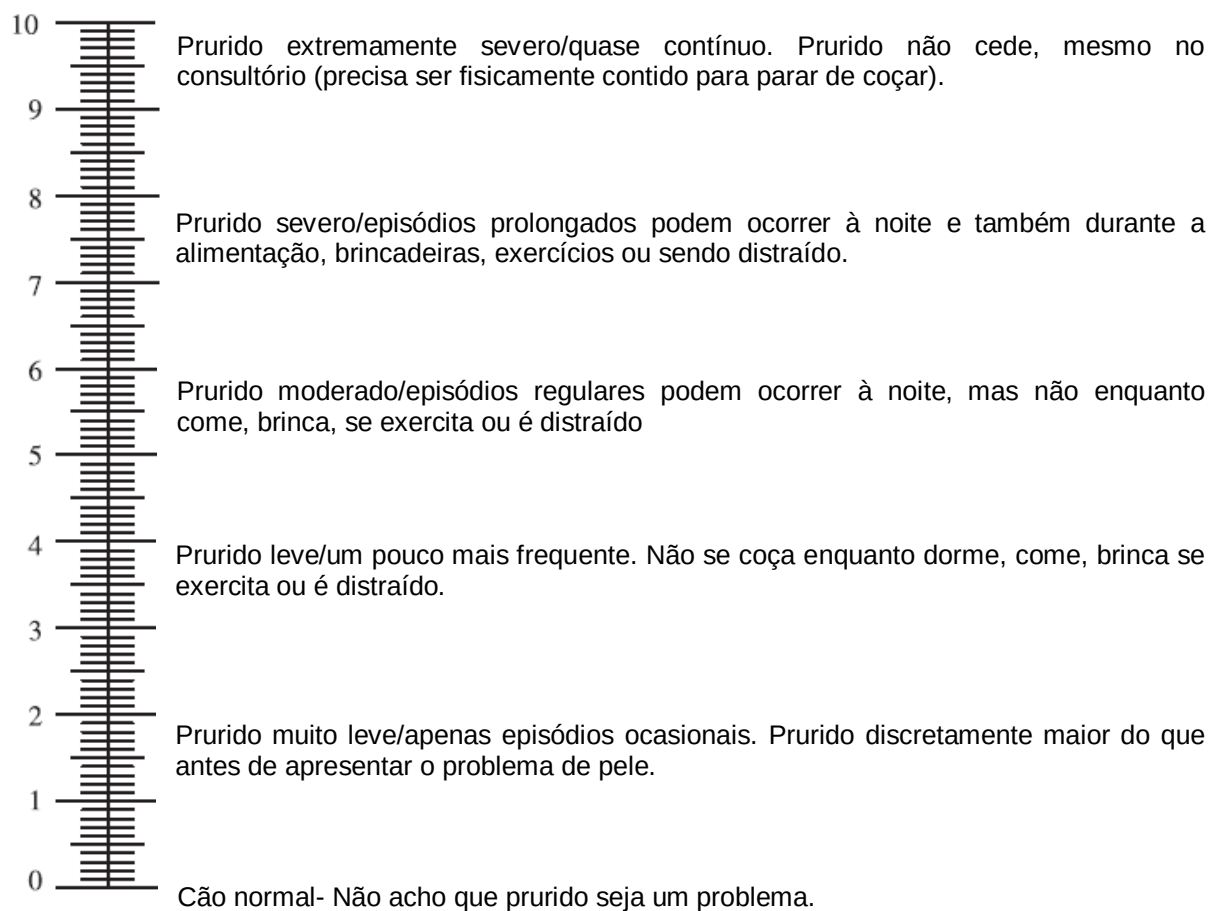
tronco ()
membros ()

Escore semanal:

Distribuição das lesões:



ANEXO 4.



Fonte: RYBNICEK et. al., 2009.

ANEXO 5

FICHA DE AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA, FACILIDADE DE USO E EFEITO COSMÉTICO DO PRODUTO.

Proprietário:

Nome:.....nasc.....

Paciente:Nome;.....

Espécie () canino

Raça:

Sexo:.....data de nascimento:.....

Pelo: () longo, () médio, () curto, cor:.....

Avaliação de segurança:

eritema:

dia 1 a 7: () sim () não

dia 8 a 14: () sim () não

dia 15 a 21: () sim () não

eritrodermia:

dia 1 a 7: () sim () não

dia 8 a 14: () sim () não

dia 15 a 21: () sim () não

prurido:

dia 1 a 7: () sim () não

dia 8 a 14: () sim () não

dia 15 a 21: () sim () não

escoriações:

dia 1 a 7: () sim () não

dia 8 a 14: () sim () não

dia 15 a 21: () sim () não

crostas:

dia 1 a 7: () sim () não

dia 8 a 14: () sim () não

dia 15 a 21: ☐ sim ☐ não

inquietação:

dia 1 a 7: ☐ sim ☐ não

dia 8 a 14: ☐ sim ☐ não

dia 15 a 21: ☐ sim ☐ não

Facilidade de aplicação do produto no paciente:

☐ aplicação fácil.

☐ aplicação moderadamente fácil.

☐ aplicação moderadamente difícil.

☐ aplicação difícil.

Aspectos cosméticos após aplicação do produto:

Pelo:

☐ oleoso ☐ seco ☐ normal

☐ oleoso ☐ seco ☐ normal

Pele:

☐ seca ☐ oleosa ☐ normal