

ISOLAMENTO DE *ENTEROCOCCUS FAECALIS*, *PROTEUS MIRABILIS* E *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* COM PADRÃO MULTIRRESISTENTE EM CANINO COM OTITE EXTERNA: RELATO DE CASO

ISOLATION OF *ENTEROCOCCUS FAECALIS*, *PROTEUS MIRABILIS* AND *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* WITH MULTI-RESISTANT PATTERN IN A CANINE WITH OTITIS EXTERNA: CASE REPORT

Antony Rodrigues do Nascimento Filho¹, Terezinha de Jesus Marques de Souza²

¹Espaço Pet&Cia de Atividades Veterinárias Manaus/Amazonas - Brasil; ²Universidade Nilton Lins Manaus/Amazonas – Brasil

Resumo: O crescente aumento de bactérias multirresistentes a antibióticos ou superbactérias é uma das maiores preocupações na medicina humana e veterinária. Esta problemática tem contribuído para o aumento das taxas de morbidade e mortalidade de animais e seres humanos a níveis globais. Além de ser um problema de saúde pública, também constitui-se como um problema de ordem econômica e social. As bactérias isoladas e analisadas no estudo foram *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* e *Pseudomonas aeruginosa* foram analisados no exame de antibiograma seus respectivos perfis de sensibilidade e resistência a 24 antimicrobianos tendo como resultados os maiores valores percentuais de resistência (37,5%) e menores valores de sensibilidade (12,5%) atribuídos a bactéria *Pseudomonas aeruginosa*. A bactéria *Proteus mirabilis* alcançou os maiores valores de sensibilidade aos antimicrobianos (66,66%). Um ponto que os autores consideraram muito importante foi a não obtenção de pontos de corte e valores de concentrações inibitórias mínimas (CIM), padronizados e normatizados pelo Brazilian Committee On Antimicrobial Susceptibility Testing que dificulta substancialmente o planejamento terapêutico frente aos patógenos encontrados no presente estudo. Este trabalho relata um caso de isolamento e análise de resistência e sensibilidade a antimicrobianos de três bactérias com padrão de resistência a múltiplos antibióticos utilizados rotineiramente na medicina veterinária obtido através do exame de cultura e antibiograma de secreção de ouvido de um canino atendido em uma clínica veterinária na cidade de Manaus-AM.

Palavras-chave: Antimicrobianos, Cultura, Multirresistência, Otite, Sensibilidade.

Abstract: The growing increase in multidrug-resistant bacteria or superbugs is one of the biggest concerns in human and veterinary medicine. This problem has contributed to the increase in morbidity and mortality rates of animals and humans at global levels. In addition to being a public health problem, it is also an economic and social problem. The bacteria isolated and analyzed in the study were *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* and *Pseudomonas aeruginosa*, their respective sensitivity and resistance profiles to 24 antimicrobial were analyzed in the antimicrobial examination, resulting in the highest percentage values of resistance (37.5%) and lowest values of sensitivity (12.5%) attributed to the bacteria *Pseudomonas aeruginosa*. The bacterium *Proteus mirabilis* achieved the highest sensitivity values to

antimicrobial (66.66%). One point that the authors considered very important was the failure to obtain cut-off points and minimum inhibitory concentrations (MIC) values, standardized and regulated by the Brazilian Committee On Antimicrobial Susceptibility Testing, which substantially complicates therapeutic planning against the pathogens found in the present study. This work reports a case of isolation and analysis of resistance and sensitivity to antimicrobials of three bacteria with a pattern of resistance to multiple antibiotics routinely used in veterinary medicine obtained through culture examination and antibiogram of ear secretion from a canine treated at a veterinary clinic in the city of Manaus–AM.

Keywords: Antimicrobials, Culture, Multidrug resistance, Otitis, Sensitivity.

1. INTRODUÇÃO

Otites são patologias dos condutos auditivos com origem em processos inflamatórios e infecciosos ocorrendo com grande frequência em cães e tendo grande relevância clínica na medicina veterinária (Teixeira *et al.*, 2017). Otites externas (OE) são rotineiramente diagnosticadas na rotina clínica e conforme dados de literatura chegam a um percentual aproximado de 20% dentre as patologias diagnosticadas em caninos (Malayer *et al.*, 2010; Perry *et al.*, 2017).

A etiologia das otites tem caráter multifatorial e pode ser ocasionada por excesso de umidade, patógenos como fungos e bactérias, predisposição racial, aspectos anatômicos, traumas, tratamentos medicamentosos inadequados além da presença de bactérias multirresistentes. Este último fator constitui uma grande problemática, seja na medicina humana ou na medicina veterinária (Santos & Guimarães, 2020; Machado, 2013).

Nos tratamentos clínicos das OE, a correta identificação do agente patogênico causador da sintomatologia clínica é de crucial importância para o estabelecimento de protocolos medicamentosos eficazes e assertivos. Os métodos diagnósticos mais comumente utilizados para detecção das otites externas incluem otoscopia, fibroscopia, citologia, exames de cultura bacteriana e fúngica, e testes de sensibilidade realizados *in vitro* (Scherer *et al.*, 2014; WHO, 2017).

A resistência antimicrobiana é dividida em natural e adquirida. A resistência natural é a habilidade do patógeno de resistir aos mecanismos de ação do medicamento, seja pela falta de algum processo metabólico do fármaco ou com relação à morfologia bacteriana, enquanto que a resistência adquirida decorre de resultados de mutações ou da aquisição de material genético com genes resistentes, levando o patógeno a ser resistente a vários antimicrobianos (Pinho *et al.*, 2024).

Uma bactéria pode ser considerada multirresistente quando apresenta resistência a antimicrobianos de no mínimo três classes farmacológicas diferentes simultaneamente (Magiorakos *et al.*, 2012).

Outro mecanismo envolvido e de essencial importância no processo de resistência das bactérias aos antimicrobianos é a formação de biofilmes bacterianos, processo correspondente à adesão de microrganismos a uma superfície e embebidos em uma substância extracelular polimérica. A estrutura do biofilme consiste em uma matriz composta por exopolissacarídeos, DNA extracelular (eDNA) e proteínas, os quais são secretados pelos microrganismos e organizados em uma arquitetura com canais aquosos que permitem a passagem de água e nutrientes entre as diferentes camadas (Rabin *et al.*, 2015).

Microrganismos encontrados nos biofilmes das bactérias mostram tendências a desenvolver tolerância a antimicrobianos pelo mecanismo de dormência metabólica ou persistência molecular. Esses fatores explicam as infecções bacterianas com envolvimento de biofilmes e são considerados de alta complexidade, visto que as terapêuticas comumente empregadas não alcançam os resultados almejados, uma vez que podem ocorrer longos períodos de

baixa atividade metabólica (Koo *et al.*, 2017; Mathur *et al.*, 2018).

A formação de biofilmes é descrita em três estágios: adesão, maturação e dispersão, e constitui-se como uma das principais causas da alta da mortalidade associada às infecções bacterianas de caráter multirresistente, sendo estimadas que 65 a 80% de todas as infecções bacterianas estejam associadas a esse processo (Singh *et al.*, 2022).

O estudo tem como objetivo principal relatar um caso de um cão com três bactérias isoladas em swab de secreção otológica, e na análise revelaram-se resistentes a múltiplos antibióticos de oito classes farmacológicas.

Abordaram-se aspectos clínicos, diagnóstico, tratamento e padrões de resistência e sensibilidade.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Um cão macho da raça American Pit Bull Terrier, com 11 anos, foi atendido no dia 05/03/24, em uma clínica veterinária particular na cidade de Manaus/AM, com queixa principal de dor em topografia de ouvido direito, decréscimo do apetite, apatia e pendendo a cabeça com evolução informada de aproximadamente oito dias. Paciente em bom estado geral apresentando parâmetros fisiológicos dentro dos padrões de referência para a espécie, eúneico,

hidratado, anictérico, normocorado, normotérmico e marcha normal.

Na otoscopia do ouvido afetado, foi visualizado conduto auditivo bastante hiperemiado sendo também evidenciada presença de exsudação purulenta. Na anamnese foi relatado que o animal, nos últimos oito meses, apresentou três quadros clínicos semelhantes sendo realizados tratamentos sistêmicos e tópicos à base de antibióticos e de anti-inflamatórios esteroidais com remissão parcial da sintomatologia. Foi informado ao examinador que o paciente não estava fazendo uso de nenhuma medicação a nível tópico e ou sistêmico há aproximadamente 15 dias.

Foi coletada secreção do ouvido direito em swab em meio stuart para os exames de cultura e antibiograma e sendo prescrito no momento da consulta, antibioticoterapia sistêmica à base de amoxicilina mais ácido clavulânico na dose de 12,5 mg/Kg BID, por 12 dias e terapia anti-inflamatória à base de meloxicam na dose de 0,2 mg/kg SID, por 10 dias. A nível tópico foi prescrita solução otológica à base de enrofloxacin, clotrimazol, dexametasona e cloridrato de lidocaína a cada 8h, por igual período, e não recomendada a limpeza pelo risco de perfuração, visto o adiantado processo inflamatório instalado, sendo agendadas

novas avaliações em cinco e 15 dias, respectivamente.

No primeiro retorno, cinco dias após a consulta inicial, foi informado pelos tutores a melhora do quadro. O animal evoluiu com melhora do apetite e já não pendia a cabeça, na otoscopia foi observada diminuição significativa do processo inflamatório, sendo prescrito solução de limpeza otológica à base de ácido salicílico, ácido láctico e aloe vera para assepsia do conduto auditivo a cada 24h e recomendado continuidade do tratamento prescrito anteriormente.

No segundo retorno foi relatado por parte dos tutores que o animal não apresentava incômodo durante a assepsia e na instilação da medicação no ouvido, na otoscopia foi constatado remissão total do processo inflamatório. Foram explicados os resultados do exame de cultura e antibiograma, sendo prescrita como terapia antibiótica sistêmica, antimicrobiano à base de ciprofloxacina na dose de 15 mg/kg BID, por 12 dias, e como terapêutica tópica a continuidade do uso da solução otológica à base de enrofloxacin, clotrimazol, dexametasona e cloridrato de lidocaína a cada 8h, por igual período.

Agendada nova avaliação após oito dias do término do tratamento sendo coletado

novo swab em meio stuart para realização de um novo exame de cultura e antibiograma. O resultado foi obtido transcorridos 15 dias da coleta e não atestou crescimentos de formas bacterianas e ou fúngicas, tendo o paciente recebido alta do tratamento.

3. RESULTADOS

Os exames sanguíneos não constataram anormalidades, mas foi evidenciado crescimento de três microrganismos no exame de cultura. Foram isoladas e analisadas as bactérias *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* e *Proteus mirabilis*. Os microrganismos apresentaram padrão de multirresistência a vários antibióticos de diferentes classes farmacológicas. Os perfis de sensibilidade e resistência a vários antimicrobianos desses microrganismos são descritos na tabela 1.

Com os resultados obtidos nos exames foi possível estabelecer um tratamento antibiótico assertivo e efetivo. Os três microrganismos isolados e analisados revelaram um padrão de resistência a múltiplos antimicrobianos de várias classes farmacológicas (Tab.01).

A bactéria *Pseudomonas aeruginosa* apresentou os maiores percentuais de resistência antimicrobiana (37.5%) e os menores valores de sensibilidade (12,5%)

aos 24 antibióticos testados porém também alcançou o maior valor intermediário de susceptibilidade (25%), a bactéria *Proteus mirabilis* alcançou os maiores valores de sensibilidade antimicrobiana (66,66%) demonstrando perfis e sensibilidade a 16/24 antimicrobianos (Tab.01).

Foram observados a partir dos resultados dos antibiogramas um alto índice da indeterminação do ponto de corte a partir da não obtenção da concentração inibitória mínima (CIM), de acordo com os parâmetros estabelecidos pelo Brazilian Committee On Antimicrobial Susceptibility Testing (BrCAST,2023), em especial da bactéria *Enterococcus faecalis* que obteve um índice de 54,16%, este padrão foi observado em 13/24 antibióticos testados no estudo (Tab. 01).

Isto é não é possível aferir os padrões de sensibilidade e resistência do patógeno frente aos antimicrobianos testados o que limita o estabelecimento de diretrizes terapêuticas efetivas. As análises dos perfis de sensibilidade e resistência das bactérias foram divididas em quatro padrões seguindo as normativas e orientações descritas pelo BrCAST (2023) e CLSI (2024): Padrão intermediário quando existe uma boa probabilidade de sucesso terapêutico aumentando a exposição do antimicrobiano e ajuste de dosagem.

Padrão sensível avaliado com alta probabilidade de sucesso terapêutico quando utilizado o regime de doses padrão do antibiótico sem necessidade de ajustes e ou combinação com outro antimicrobiano.

Padrão resistente com alta probabilidade de falha terapêutica frente aos mecanismos de resistência encontrados no patógeno, e o quarto padrão onde não é possível a obtenção dos pontos de corte para interpretação de concentrações inibitórias mínimas e diâmetros de halos representado na tabela um pelo asterisco (*).

O grupo dos beta lactâmicos obteve os maiores valores percentuais intermediários (20,83%), de sensibilidade (33,33%), resistência (29,16%), e não recomendação de uso de antimicrobianos (37,5,66%), frente aos três patógenos isolados e analisados (Tab.02). Vale ressaltar que o grupo dos beta lactâmicos foi o maior grupo de antimicrobianos do estudo com maior representatividade 11/24 antibióticos (45,83%), seguido do grupo das fluoroquinolonas com cinco de 23 antibióticos (20,83%) e dos aminoglicosídeos com 4 antimicrobianos (16,66%) na tabela 03 são descritos os antibióticos por grupo antimicrobiano e suas respectivas representatividades.

4. DISCUSSÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) enfatiza que a capacidade de alteração de microrganismos a partir da exposição a antimicrobianos e desenvolver a capacidade de resistência, emprega -se o nome de resistência a antimicrobianos (AMR) (Silva *et al.*, 2020).

Destaca se que a AMR é oriunda da interação natural entre os patógenos e o meio ambiente, mas o uso não racional e inadvertido de antimicrobianos por profissionais da saúde e a automedicação contribuem de forma substancial para o agravamento desta problemática, que ocasiona aumento exponencial das taxas de internações hospitalares e índices de mortalidade, além de grandes expensas por parte do poder público na área da saúde (Taconelli *et al.*, 2018).

Estudos que apontam que cerca de 700.000 óbitos ocorrem anualmente em todo o mundo por infecções causadas por bactérias multirresistentes a antibióticos, e com perspectivas alarmantes de aumento desse montante de até 10 milhões, no ano de 2050. Esse fator depende da evolução desses microrganismos e do desenvolvimento de medicações efetivas no combate a esses patógenos, causando impacto na saúde pública, com prejuízos estimados de ordem econômica a nível

global no valor de 100 trilhões de dólares (Guardabassi *Et Al.*, 2016; Estrela, 2018).

Uma das bactérias isoladas e analisadas no estudo, a *Pseudomonas aeruginosa* destaca-se como um patógeno prioritário da lista da OMS com o status crítico para pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos, visto o seu potencial de resistência aos antimicrobianos de diversas classes farmacológicas (Damborg *et al.*, 2016).

Pseudomonas são bactérias bacilos gram-negativas, sendo identificadas e catalogadas mais de 200 espécies e subespécies, e são encontradas em infecções otológicas, dermatológicas, urogenitais e oftalmológicas. Figura como microrganismo de grande importância em infecções a nível hospitalar, devido a sua capacidade de gerar biofilmes (Mcvey *et al.*, 2016).

A *Pseudomonas aeruginosa* alcançou o maior valor percentual de resistência (37,5%) e o menor valor percentual de sensibilidade no estudo (12,5%), o que corrobora com os resultados dos trabalhos de ,Oliveira et al., 2005 e Oliveira et al., 2012, onde foi constatado que essa bactéria apresentou os menores perfis de sensibilidade e os maiores perfis de resistência aos antibióticos testados, também em destaque a não recomendação

de uso de muitos antimicrobianos na terapêutica contra esse patógeno.

No trabalho de EI *et al.* (2019), a *Pseudomonas aeruginosa* foi a bactéria com maior frequência de ocorrência e com padrão mais elevado de resistência a antibióticos de diversas classes farmacológicas em pacientes com rinossinite crônica e otite externa crônica.

A *Pseudomonas aeruginosa* é um patógeno do grupo ESKAPE, que recebeu essa denominação devido à capacidade de “escapar” da ação dos antimicrobianos, o que acaba dificultando a escolha de terapêuticas eficazes. O grupo engloba outras bactérias, como *Enterococcus faecium*, que tem padrão de resistência à vancomicina; *Staphylococcus aureus*, resistente à meticilina-vancomicina; *Klebsiella pneumoniae*, resistente à carbapenem; *Acinetobacter baumannii* e *Enterobacter spp.* Esse grupo é classificado como patógenos de prioridade crítica, pela OMS (EI *et al.*, 2016).

O grupo ESKAPE tem como características principais patógenos com conhecidos potenciais e mecanismos de resistência de antimicrobianos de várias classes farmacológicas, como as penicilinas, aminopenicilinas, inibidores de betalactamases, cefalosporinas de primeira e segunda geração, que agem inativando ou

alterando seus espectros de ação além de alterar a permeabilidade celular levando à redução do acúmulo intracelular de medicamentos, inativação do agente por enzimas e formação de biofilmes (Santantajj & Indrawattana, 2016; Cardenas *et al.*, 2020; Dias, 2018, Li *et al.*, 2012).

Em estudo de Barbosa *et al.* (2020) foi alvitrada a possibilidade de terapêutica de infecções bacterianas por cepas multirresistentes, utilizando a associação de β -lactâmicos como Ampicilina-sulbactama e piperaciclina-tazobactana para efeitos de ressensibilização das bactérias resistentes, visando o aumento da atividade antimicrobiana.

A combinação de antibióticos aumenta a eficácia farmacológica e terapêutica do medicamento. Esse efeito positivo ocorre devido a uma ação sinérgica entre os dois princípios ativos, que operam metabolicamente de maneiras distintas para impedir o crescimento do microrganismo. Um dos antibióticos pode inibir as β -lactamases, enquanto o outro pode atuar na parede celular da bactéria e no DNA microbiano (Drawz & Bonomo, 2010).

Na Medicina Veterinária uma questão preocupante é o crescente aumento da ocorrência e incidência de infecções de padrão resistente ou pouco responsivas às terapias antimicrobianas que os animais, em

especial cães e gatos, adquirem em hospitais e clínicas devido à colocação de dispositivos, como sondas vesicais, além do uso indiscriminado e pouco seletivo de antimicrobianos e de fármacos imunossupressores (Arias *et al.*, 2013).

Enquanto na medicina humana sistemas de monitoramento, controle e registros de infecções nosocomiais têm critérios e padrões bem estabelecidos através da instalação de comissões de controle de infecções hospitalares (CCIH), na medicina veterinária não existe legislação específica que alvitre ou exija esse tipo de controle (Maschio-Lima *et al.*, 2020).

5. CONCLUSÃO

Concluimos a partir das pesquisas para a realização deste trabalho que a importância de realização de pesquisas científicas e a disseminação de informações sobre a importância do uso racional de antibióticos e importância do diagnóstico correto contribuirá de forma positiva acerca da problemática do controle e surgimento de bactérias com padrão multirresistente a classes antibióticas.

Os estudos indicam um aumento significativo de bactérias multirresistentes em várias regiões do mundo, o que pode

resultar em crises globais com poucas opções de tratamento eficazes para infecções bacterianas. Isso destaca a necessidade de maior atenção por parte das autoridades de saúde e de orientações mais assertivas dos profissionais de saúde.

Os prejuízos ocasionados pelos efeitos deletérios desses patógenos extrapolam o âmbito da saúde pública, reverberando negativamente nos âmbitos sociais e econômicos, ocasionando prejuízos expressivos. Na medicina veterinária não dispomos de bancos de dados ou outras fontes de pesquisa que possibilitem consultas acerca da incidência e ocorrência de infecções e óbitos ocasionados por esses agentes, as informações são limitadas basicamente a publicações e encontram-se muito dispersas, dificultando a elaboração de trabalhos sobre o tema.

Tabela 01. Perfis de sensibilidade e resistência antimicrobiana das três bactérias isoladas e analisadas no exame de cultura e antibiograma do paciente do relato.

Antimicrobiano	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
Amicacina	S	*	S
Amoxicilina/ácido clavulânico	*	*	R
Ampicilina	R	S	R
Ampicilina/Sulbactan	R	*	S
Cefalexina	*	*	S
Cefepima	I	*	S
Cefotaxima	R	*	S
Cefovecina	R	*	S
Ceftazidima	I	*	I
Ciprofloxacina	I	S	S
Clorafenicol	R	S	*
Doxiciclina	R	S	R
Enrofloxacina	I	S	S
Eritromicina	*	R	*
Gentamicina	*	*	S
Imipenem	I	I	*
Levofloxacina	I	*	S
Marbofloxacina	S	*	S
Meropenem	S	S	S
Neomicina	R	S	S
Orbifloxacina	R	S	S
Sulfametazol/Trimetropina	*	*	S
Tobramicina	R	*	S
Vancomicina	*	S	*

Legenda: S = Sensível, I = Intermediário, R= Resistente, * = não há recomendação no uso do antimicrobiano para o agente isolado/sítio de infecção ou não há pontos de corte clínicos disponíveis nas atuais normativas do BrCAST, 2023 e CLSI,2024.

Fonte: Os autores, 2024.

Tabela 02. Perfis gerais percentuais de sensibilidade e resistência dos grupos de antimicrobianos utilizados no estudo.

Grupo antimicrobiano	Número antimicrobianos testados	I	S	R	*
Aminoglicosídeos	4	0	25	8,33	16,66
Anfencóis	1	0	4,16	4,16	0
Beta lactâmicos	9	20,83	33,33	29,16	37,5
Fluoroquinolonas	5	12,5	33,33	4,16	8,33
Glicopeptídeos	1	0	4,16	0	8,33
Macrolídeos	1	0	0	4,16	8,33
Sulfonamidas	1	0	4,16	0	16,66
Tetraciclínas	1	0	4,16	8,33	0

Legenda I = Intermediário, S = Sensível, R= Resistente, * = não há recomendação no uso do antimicrobiano para o agente isolado/sítio de infecção ou não há pontos de corte clínicos disponíveis nas atuais normativas do BrCAST, 2023 e CLSI,2024.

Fonte: Os autores, 2024.

Tabela 03. Grupos de antimicrobianos utilizados no exame de antibiograma do paciente.

Classe antimicrobiana/ Representatividade	Antimicrobiano (s)
Aminoglicosídeos – 16,66%	Amicacina Gentamicina Neomicina Tobramicina
Anfenicóis – 4,16%	Clorafenicol
Betalactâmicos – 45,83%	Amoxicilina + ácido clavulânico Ampicilina Ampicilina /Sulbactan Cefalexina Cefepima Cefovecina Cefotaxima Ceftazidima Imipenem Meropenem
Fluoroquinolonas – 20,83%	Ciprofloxacina Enrofloxacina Levofloxacina Marbofloxacina Orbifloxacina
Glicopeptídeos – 4,16%	Vancomicina
Macrolídeos – 4,16%	Eritromicina
Sulfonamidas – 4,16%	Sulfametazo/Trimetropina
Tetraciclina – 4,16%	Doxiciclina

Fonte: Os autores, 2024.

6. BIBLIOGRAFIA

- Arias, M. V. B., Aiello, G., Battaglia, L. A., & Freitas, J. C. (2013). Estudo da ocorrência de infecção hospitalar em cães e gatos em um centro cirúrgico veterinário universitário. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 33(6), 771–779. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2013000600014>
- Barbosa, K. L., Araújo, F. F., Lins, D. F. S. (2020). Antibioticoterapia com inibidores β -lactâmicos para ressensibilização de bactérias multirresistentes. *Infarmacia Ciências Farmacêuticas*, 32(4), 329-335.
- Brazilian Committee On Antimicrobial Susceptibility Testing (Brcast), 2023. Breakpoints tables for interpretation of MICs and zone diameters. Disponível em: <https://brcast.org.br/documentos/documentos-3/>. Acessado em: 25 jun. 2024
- Cardenas, A., Esposito, F., Boneli, R.R., Sampaio, J. L. M., Lincopan, N. (2020). Microrganismos multirresistentes de importância clínica e suas resistências intrínsecas e adquiridas. In: CARDENAS, A. Módulo 10. Microbiologia Clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde. Brasília: Anvisa.
- CLSI. (2024). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 31. ed., Wayne, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- Damborg, P., Broens, E. M., Chomel, B. B., Guenther, S., Pasmans, F., Wagenaar, J.A., *Et Al.* (2016). Bacterial zoonoses transmitted by household pets: state-of-the-art and future perspectives for targeted research and policy actions. *Journal of Comparative Pathology*. 2016;155(1 Suppl 1):S27-S40.
- Dias, C. H. A. (2018). Classificação filogenética e perfil de resistência a antibacterianos e metais pesados em cepas de *Escherichia coli* isoladas do rio São Francisco, Município de Petrolina –PE. Universidade Federal do Vale do São Francisco. Petrolina, p. 16-19.
- Drawz, S. M., Bonomo R.A. (2010). Three decades of beta-lactamase inhibitors. *Clinical Microbiology Reviews*. 23(1):160-201. DOI: 10.1128/CMR.00037-09.
- El Haddad, L., Harb, C. P., Gebara, M. A., Stibich, M. A., & Chemaly, R. F. (2019). A systematic and critical review of bacteriophage therapy against multidrug-resistant ESKAPE organisms in humans. *Clinical Infectious Diseases*, 69(1), 167-178.

- El Sayed, M., Ghazal, A., Eldsoky, I., Dawoud, Y., Abdelaty, A. (2019). Role of Bacterial Biofilm in Resistant Cases of Chronic Rhinosinusitis and Otitis externa. *Prensa médica argentina*. Doi: 10.47275/0032-745X-196.
- Estrela, T.S. Resistência antimicrobiana: enfoque multilateral e resposta brasileira. Brasil, Ministério da Saúde, Assessoria de assuntos internacionais de saúde. Saúde e política externa. [citado 2020 Abr 23]; 20: 1998-2018.
- Guardabassi, G., Kruse, H., Houser, L. K. S., & Phillips, L. E. (2016). Bacterial Cultures and Antimicrobial Susceptibility Tests in Dogs and Cats: A Diagnostic Tool or a Therapeutic Decision-Making Tool? *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 28(3), 201-213. DOI: 10.1177/1040638715626648
- Koo, H., Allan, R. N., Howlin, R. P., Stoodley, P., Hall-Stoodley, L. (2017). Targeting microbial biofilms: current and prospective therapeutic strategies. *Nature Reviews Microbiology*, 15(12):740-755. DOI:10.1038/nrmicro.2017.99.
- Li, Z., Xie, J., Yang, J., Liu, S., Ding, Z., Hao, J., Ding, Y., Zeng, Z., Liu, J. (2021). Pathogenic Characteristics and Risk Factors for ESKAPE Pathogens Infection in Burn Patients. *Infection and Drug Resistance*, 12(14):4727-4738. DOI: 10.2147/IDR.S338627. PMID: 34795489; PMCID: PMC8594746.
- Machado, V. M. M. C. (2013). Otite externa canina: estudo preliminar sobre a otalgia e factores associados. 65f. Dissertação (Mestrado). Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa.
- Zamankhan Malayeri, H, Jamshidi, S., Zahraei Salehi, T. (2010). Identification and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria causing otitis externa in dogs. *Veterinary Research Communications*. Jun;34(5):435-44. DOI: 10.1007/s11259-010-9417-y. Epub 2010 Jun 5. PMID: 20526674.
- Mcvey, S. D., Kennedy, M., Chengappa, M. M. (2016). Quimioterapia Antimicrobiana. In: Mcvey, S. D.; Kennedy, M.; Chengappa, M. M. *Microbiologia Veterinária 3ª Edição*. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan, P. 29-35.
- Magiorakos, A. P., Srinivasan, A., Carey R. B, Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske C. G., Harbarth, S., Hindler, J. F., Kahlmeter, G., Olsson-Liljequist. B., Paterson, D. L., Rice,

L. B., Stelling, J., Struelens, M. J., Vatopoulos, A., Weber, J. T., Monnet, D. L. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(3):268-81. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21793988.

Maschio-Lima, T. A., Reis, A. G., Guimarães, P. M., Atique, T. S. C., Castro, K. F., Nardo, C. D. D., Et Al. (2013). Implantação de uma comissão de controle de infecção hospitalar em um hospital veterinário da região noroeste paulista. *Infarma*, 25(4): 215-22. Disponível em: <https://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=478>

Mathur, H., Field, D., Rea, M.C, Cotter, P.D, Hill, C., Ross, R.P. (2018). Fighting biofilms with lantibiotics and other groups of bacteriocins *NPJ Biofilms and Microbiome*, 4(9). doi:10.1038/s41522-018-0053-6

Oliveira, L. C., Medeiros, C. M. O., Silva, I. N. G., Monteiro, A. J., Leite, C. A. L., & Carvalho, C. B. M.. (2005). Susceptibilidade a antimicrobianos de

bactérias isoladas de otite externa em cães. *Arquivo Brasileiro De Medicina Veterinária E Zootecnia*, 57(3), 405–408. <https://doi.org/10.1590/S0102-09352005000300021>

Oliveira, V. B., Ribeiro, M. G, Almeida, A. C. S., Paes, A. C., Condas, L. A. Z., Lara, G. H. B., Et Al. (2012). Etiology, antimicrobial susceptibility profile and epidemiological aspects in canine otitis: a retrospective study of 616 cases. *Semina Ciências Agrárias*, 33:2367-74.

Perry, L. R, Maclellan B, Korven R, Rawlings T.A. (2017). Epidemiological study of dogs with otitis externa in Cape Breton, Nova Scotia. *Canadian Veterinary Journal*, 58(2):168-174. PMID: 28216686; PMCID: PMC5234316.

Pinho , L. L. De; Oliveira , K. N. De L.; Santos , T. A. S. Dos; Lima , S. B.; Rabelo , A. M. F.; Rabelo , M. W. F.; Rodrigues , L. K. N.; Júnior , J. B. A. S.; Silva , F. W. L.; Juliace, L. P.; Linard , W. M.; Filho , J. D. Da S.; Nunes, R. De M. (2024). Uso indiscriminado de antibióticos e o risco de resistência bacteriana: revisão de literatura. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences* , [S. l.], 6(1), 438–452. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n1p438-452. Disponível em:

<https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/1085>. Acesso em: 24 ago. 2024.

Rabin, N., Zheng, Y., Opoku-Temeng, C., Du, Y., Bonsu, E., Sintim, Ho. (2015). Biofilm formation mechanisms and targets for developing antibiofilm agents. *Future Medicine Chemistry*, 7(4):493-512. doi: 10.4155/fmc.15.6. Erratum in: *Future Medicine Chemistry*. 2015;7(10):1362. doi: 10.4155/fmc.15.77. PMID: 25875875.

Santajit, S., Indrawattana, N. (2016). Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *BioMed Research International*, 475067. DOI: 10.1155/2016/2475067. Epub 2016 May 5. PMID: 27274985; PMCID: PMC4871955.

Santos, F. F., Guimarães, J. P. (2020). Estudo retrospectivo das otites em cães e gatos atendidos no hospital veterinário em Santos/SP. *ARS Veterinária*, 36(3), 195-200. <https://doi.org/10.15361/2175-0106.2020v36n3p195-200>

Scherer, C. B., Botoni, L. S., Costa-Val, A. P. (2014). Resistência à meticilina em otite externa canina: do diagnóstico ao tratamento. *Revista Medvop de Especialidades Veterinárias*, 3:224-33.

Singh, A., Amod, A., Pandey, P., Bose, P., Pingali, M.S, Shivalkar, S., Varadwaj, P.K., Sahoo, A.K., Samanta, S.K. (2022). Bacterial biofilm infections, their resistance to antibiotics therapy and current treatment strategies. *Biomedical Materials*, 14;17(2). DOI: 10.1088/1748-605X/ac50f6. PMID: 35105823.

Silva, R. A. Da., Oliveira, B. N. L. De., Silva, L. P. A. Da., Oliveira, M. A., & Chaves, G. C. . (2020). Resistência a Antimicrobianos: a formulação da resposta no âmbito da saúde global *Saúde Em Debate*, 44(126 jul-set), 607–623.

Disponível em:<https://saudeemdebate.org.br/sed/article/view/3519>. Acessado em 20/08/24.

Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet. D. L, Et Al. (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infectious Diseases*, 18(3):318-327. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3.

Furtado Teixeira, M. G., Lemos, T. D., Bobany, D. De M., Monteiro Silva, M. E., Bastos, B. F., & Veras De Mello, M. L. (2019). Diagnóstico citológico de otite externa em cães / Cytological diagnosis of

external otitis in dogs. *Brazilian Journal of Animal and Environmental Research*, 2(5), 1693–1701. Acessado em 20/08/24 disponível

em:<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJAER/article/view/4113>

World Health Organization. (2017). *Antimicrobial Resistance fact sheets - What is antimicrobial resistance?* [internet]. Genebra: WHO.