Resistência à meticilina em otite externa canina - do diagnóstico ao tratamento

Methicillin resistance in otitis externa - from diagnosis to treatment

Carolina Boesel Scherer - Doutoranda em Ciência Animal da Universidade Federal de Minas Gerais. E-mail: cbscherer@gmail.com
Larissa Silveira Botoni - Doutoranda em Ciência Animal da Universidade Federal de Minas Gerais.
Adriane Pimenta da Costa-Val Bicalho - Professora Associada do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinárias da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais.

Scherer CB, Botoni LS, Bicalho APCV . Medvep Dermato - Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária; 2014; 3(9); 224-233.

Resumo

Estafilococos são comumente isolados da pele e mucosas de cães sadios, mas, encontrando ambiente propício, podem tornar-se patógenos oportunistas com elevada resistência antimicrobiana. Sendo a orelha uma extensão da pele, grande número de casos de otite externa está relacionado com estes microrganismos. São diversos os fatores de virulência relacionados aos estafilococos, dentre os mais importantes está a resistência à meticilina, que é expressa pelo gene *mecA*, que confere resistência também a outros antimicrobianos β-lactâmicos. Devido às semelhanças fenotípicas que o *S. pseudintermedius* possui com *S. intermedius* e *S. delphini*, estes microrganismos foram agrupados no *Staphylococcus intermedius group* (SIG), só podendo ser diferenciados através de análises filogenéticas. A elevada frequência de isolados de *Staphylococcus* spp. alerta para necessidade de diagnósticos mais minuciosos para evitar o uso indiscriminado de antimicrobianos.

Palavras-chave: citologia, isolamento, efeito de drogas, antimicrobiano

Abstract

Staphylococci are commonly isolated from the skin and mucosa of healthy dogs, but in suitable environment, they can become opportunistic pathogens with high antimicrobial resistance. As the ear is an extension of the skin, a large number of cases of otitis externa are associated with this microorganism. There are several factors related to staphylococcal virulence, the most important is methicillin resistance, that is expressed by the *mecA* gene , which also confers resistance to other β-lactams antimicrobials. Due to the phenotypic similarities among *S. pseudintermedius*, *S intermedius* and *S. delphini*, these microorganisms were grouped in the *Staphylococcus intermedius group* (SIG), which can be differentiated only through phylogenetic analysis. The increasing frequency of isolates of *Staphylococcus* spp. show the needs for more detailed diagnostics as well as the warning of the indiscriminate use of antibiotics.

Keywords: cytology, isolation, drug effects, antimicrobial

Introdução

A otite externa é considerada a doença de orelha mais comum em cães e gatos. Estima-se que em torno de 5 a 20% dos cães apresentam otite externa (1), sendo sua prevalência ainda maior em regiões de clima tropical, provavelmente próxima a 30 ou 40% (2).

De acordo com Noxon (3), é uma afecção que inclui causas multifatoriais e envolve fatores primários, predisponentes e perpetuantes. São considerados fatores primários as afecções ou os distúrbios que iniciam o processo inflamatório dentro do canal auditivo. Os fatores predisponentes facilitam a inflamação por meio da permissão de ambiente favorável à sobrevivência de fatores perpetuantes. Já os fatores perpetuantes sustentam e agravam o processo inflamatório.

O papel da microbiota como fator perpetuador da otite canina tem gerado diversas discussões e vários estudos focam no isolamento de microrganismos a partir de meato acústico de cães sadios (4) e otopatas (5). Sabe-se que a microbiota normal do conduto auditivo externo canino não é rica, e é constituída por *Staphylococcus* spp., *Bacillus* spp. e *Malassezia pachydermatis*, e que altera-se em otopatas (1). No cão otopata, o *Staphylococcus pseudintermedius* é uma das principais bactérias isoladas (6).

A descrição da espécie *S. intermedius*, por Hàjek (7), foi de extrema utilidade por possibilitar sua separação de *S. aureus*. Outra importante modificação na taxonomia do gênero foi recentemente adotada com a descrição de uma nova espécie, o *S. pseudintermedius* (8), que é uma bactéria oportunista, que pode ser isolada das narinas, cavidade oral, anus, virilha e cabeça de animais saudáveis, assim como naqueles com doenças inflamatórias de pele (9).

Atualmente, em praticamente todas as partes do mundo, os Staphylococcus spp., sejam coagulase positiva ou coagulase negativa, mostram elevada resistência (acima de 60%) a benzilpenicilina (penicilina G), bem como a penicilina V, ampicilina, amoxicilina e carbenicilina. Desse modo, para combater os estafilococos produtores de β-lactamase foram criadas as penicilinas semi-sintéticas como a oxacilina, meticilina, nafcilina e dicloxacilina, que possuem radicais que as protegem da ação das β-lactamases. Porém, já em 1961 surgiram bactérias resistentes a estas novas penicilinas, comprovando a plasticidade do genoma destas bactérias e a capacidade dos estafilococos em se adaptar a pressão seletiva dos antibióticos (10).

Estafilococos estão entre os microrganismos mais frequentemente isolados em ouvidos de cães com otite externa. É cada vez maior o número de relatos envolvendo *Staphylococcus pseudintermedius* nesta afecção. Essa bactéria possui diversos fatores de virulência que estão relacionados com a sua resistência antimicrobiana, um dos mais importantes é a sua resistência à meticilina. Recentemente, tem sido descrito o surgimento de *S. pseudintermedius* resistente à meticilina (MRSP) e sua prevalência tem crescido mundialmente, o que aumenta sua importância na etiopatogenia da otite externa canina (11).

O aparecimento de cepas resistentes a meticilina ou oxacilina, que é um análogo mais estável da meticilina, tornou-se problema clínico grave nas últimas décadas. Esta resistência é determinada pela alteração da enzima alvo dos antibióticos β-lactâmicos. A alteração produz uma nova enzima com baixa afinidade pelo antibiótico, codificada pelo gene mecA, responsável pela transcrição da proteína 2a (PB2a), que reduz a sensibilidade destas bactérias aos antibióticos β-lactâmicos. (11).

O fato de, nas otites bacterianas, o tratamento geralmente ser realizado de maneira empírica, muitas vezes com o uso de antimicrobianos inadequados, tem acarretado o surgimento de cepas resistentes. O correto diagnóstico de otite externa, através de uma concisa anamnese, um exame clínico e dermatológico completo e a utilização de exames laboratoriais adequados, devem e são necessários na rotina clínica veterinária, para que o tratamento seja eficiente e para que não ocorram recorrências (12).

Desse modo, torna-se importante a identificação e avaliação da frequência dos *Staphylococcus* spp. resistentes à meticilina, nos casos de otite externa, com o intuito de quantificar a sua incidência, assim como de melhorar as terapias antimicrobianas em uso.

Revisão de Literatura

Anatomia e fisiologia do ouvido externo

O canal externo do ouvido canino consiste de pele revestindo a cartilagem auricular, que tem forma de funil, o que proporciona suporte estrutural e mantém o canal aberto (3,13). O canal ex-

terno possui comprimentos variáveis (5 a 10 cm) e é classicamente dividido em duas porções, a vertical e a horizontal. O canal vertical origina-se da aurícula e estende-se na direção rostro-ventral antes de dobrar medialmente, formando o canal horizontal, e continua até atingir a membrana timpânica (14). Em cães normais, o ângulo formado entre os canais é de aproximadamente 45° (15) e o lúmen varia de 0,5 a 1 cm de diâmetro (14) (figura 1).

A pele que recobre o canal externo é relativamente lisa e formada por epiderme estratificada normal e derme similar a maioria das regiões do corpo. Contém folículos pilosos, glândulas sebáceas e glândulas apócrinas modificadas, conhecidas como glândulas ceruminosas (3,13,14). As glândulas sebáceas estão localizadas na parte superficial da derme e secretam lipídios que auxiliam na manutenção da queratinização, na captura e remoção de debris e na diminuição da umidade do canal do ouvido. Mucopolissacarídeos e fosfolipídeos são secretados pelas glândulas ceruminosas que estão localizadas mais profundamente na derme (15). O cerúmen é formado pela combinação da secreção de ambas as glândulas, sebáceas e ceruminosas. Acredita-se que o cerúmen desempenha função na proteção do revestimento epitelial e da membrana timpânica, prendendo debris, parasitas e microrganismos e que também contém imunoglobulinas IgA, IgG e IgM, que contribuem para imunidade passiva local, sendo a IgG a imunoglobulina predominantemente encontrada, tanto em ouvidos normais quanto em ouvidos inflamados (13,14) (figura 2).

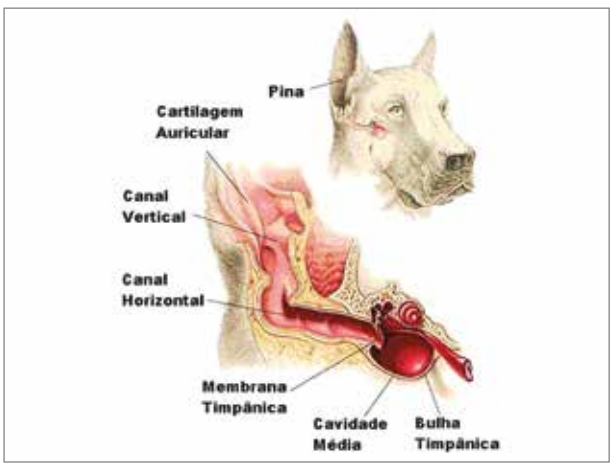

Figura 1 - Esquema da anatomia do ouvido. Adaptado de www.dr-dan.com

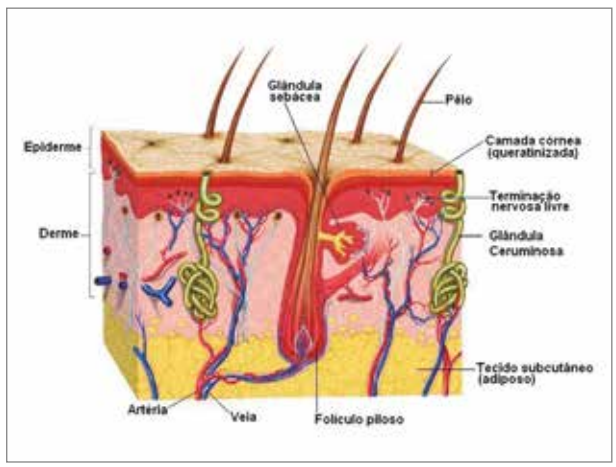

Figura 2 - Estrutura da pele que reveste o ouvido. Adaptado de www.revistaescola.abril.com.br

A remoção de debris da porção profunda do canal de cães saudáveis é realizada por diversos mecanismos. A relação entre glândulas apócrinas e sebáceas decresce da porção proximal para a distal, resultando em um cerúmen mais aquoso na parte mais profunda do ouvido. O número de glândulas e de folículos pilosos também diminuem conforme o canal se aprofunda (15).

O epitélio escamoso estratificado que recobre o canal externo e a membrana timpânica migra lentamente, do fundo para a abertura do canal do ouvido. O processo de migração epitelial é uma importante característica de proteção para a saúde normal do ouvido. Falhas na migração epitelial devido à ruptura da membrana timpânica ou por inflamação crônica, injúria ou por cicatrizes no revestimento epitelial resultam em acúmulo de debris, cerúmen e queratinócitos descamados (13,15).

A membrana timpânica é uma estrutura epitelial que separa o ouvido externo da cavidade do ouvido médio, localizada medialmente. À visualização através de otoscopia ou videotoscopia, o tímpano normal mostra-se como uma membrana côncava e translúcida com a presença de uma área branca e em formato de C na região dorsal, que corresponde à ligação do manúbrio do osso martelo (14) (figura 3).

Figura 3 - Imagem capturada por videotoscópio – tímpano intacto. Fonte: Harvey e Mckeever (16).

Otite externa

Otite externa é descrita como qualquer inflamação do canal externo do ouvido. Os sinais clínicos associados com essa afecção variam dependendo da sua causa e geralmente consistem em balançar de cabeça, prurido, dor e variável acúmulo de cerúmen ou exsudato. O canal externo responde à inflamação crônica da derme e epiderme com hiperplasia e hiperqueratose, hiperplasia das glândulas sebáceas e hiperplasia e dilatação das glândulas ceruminosas, causando aumento da produção de cerúmen, o que predispõe o animal à infecções secundárias (15).

A causa da otite externa é geralmente multifatorial, especialmente quando se torna crônica e requer diagnóstico sistêmico e plano terapêutico para sua resolução e prevenção de recorrência (3,17). As causas da otite estão divididas em fatores predisponentes, primários e perpetuantes (3).

Fatores Predisponentes

Fatores predisponentes são aqueles que aumentam o risco do desenvolvimento da doença, facilitando a inflamação por promover ambiente propício para a sobrevivência dos fatores perpetuantes (3). Esses fatores não causam otite externa por si só (18), apenas atuam em conjunto com os fatores primários ou com os perpetuantes para causar a doença clínica (14).

Dentre os fatores predisponentes estão: conformação anatômica do ouvido, umidade excessiva (18), efeitos de tratamentos, limpeza excessiva (3), uso de preparações irritantes (15), doenças obstrutivas (14,18), doenças sistêmicas (3,14,16,18,19,20), produção excessiva de cerúmen (15)

Existem também relatos de superinfecção por alteração da microbiota normal causada por efeitos de tratamento inadequado, geralmente crônico (14,18), que provoca uma modificação quantitativa da microbiota do ouvido externo, aumentando o número de bactérias, e uma qualitativa, inicialmente com a presença de bactérias Gram-positivas e posteriormente, Gram-negativas (16).

Fatores Primários

Fatores primários são condições ou desordens que iniciam o processo inflamatório dentro do canal auditivo (3,14,16,20,21) e estão presentes em todos os casos de otite externa (18). Eles podem induzir a doença de fora do canal externo, sendo assim, a otite externa pode ser a extensão de uma alteração da pina, de uma otite média ou interna (3). Os fatores primários podem não ser curados, mas frequentemente são controlados com a terapia adequada (15).

São eles: hipersensibilidades (16), a otite externa está presente em 50 a 80% dos cães com atopia ou hipersensibilidade alimentar e, em aproximadamente 20% destes, pode se apresentar como único sinal clínico (15); ectoparasitas (14,15,18); doenças imunológicas (16); alterações de queratinização (14,15), corpos estranhos, além de desordens glandulares e anormalidades na produção de cerúmen (15,19,21).

Fatores Perpetuantes

Fatores perpetuantes sustentam e agravam o processo inflamatório podendo manter a doença após os fatores primários terem sido eliminados (3). São produzidos no canal auricular externo como consequência de alguma patologia primária ou condição predisponente (16). Eles podem induzir mudanças patológicas permanentes para o canal do ouvido e são a principal razão para falhas no tratamento de otites externas (15).

Existe uma flora bacteriana normal no canal do ouvido de cães, em que espécies de *Staphylococcus* e de *Streptococcus* são frequentemente cultivadas. Por outro lado, microrganismos como *Pseudomonas*

e *Proteus* não são encontrados. Além das bactérias, a *Malassezia pachydermatis* é a levedura comensal de maior frequência na pele e no ouvido (15).

Os fatores perpetuantes podem ser as próprias bactérias e fungos da flora do ouvido ou microrganismos infectantes, mudanças patológicas progressivas como hiperplasia, fibrose, abundante formação de cerúmen, e ainda otite média com excessiva granulação de tecido na bulha timpânica (18,21).

Diagnóstico

Anamnese e Exame Físico

O diagnóstico de otite externa é facilmente realizado através da anamnese e do exame físico (3). O valor da história completa não pode ser subestimado quando se avalia o paciente com otite externa, principalmente quando é crônica. O objetivo final é definir o problema primário ou a causa subjacente da recorrência da otite externa, pois é a história do desenvolvimento da doença que frequentemente fornece os indícios sobre a origem do problema. Nesse aspecto deve ser incluído o histórico geral assim como o dermatológico (19).

Exame Otoscópico

Após a realização do exame físico e dermatológico completos, realiza-se a otoscopia, que deve ser iniciada pelo pavilhão auricular, investigando-se a presença de crostas, eritema, edema, alteração na quantidade e/ou na coloração da secreção, erosão, ulceração, fibrose ou calcificação, presença de ectoparasitas, hiperplasia, nódulos, pólipos e corpos estranhos. Em casos onde a suspeita seja de otite unilateral, ambos os ouvidos devem ser avaliados, iniciando-se pelo menos acometido. Diferentes cânulas devem ser utilizadas em cada ouvido para não haver risco de contaminação (22).

Exame Citológico

O próximo passo é a realização de exame citológico do canal auditivo. A camada mais externa da epiderme do conduto do ouvido é constituída por células anucleadas de morfologia irregular, ditas queratinócitos e as mais internas por células nucleadas, chamadas de epiteliócitos. No conduto auditivo externo normal uma pequena quantidade de células epiteliais anucleadas pode ser encontrada. Nos casos de otite externa crônica, ocorre aumento dos queratinócitos e epiteliócitos (22).

A microbiota residente do ouvido externo canino é constituída por cocos Gram-positivos, bastonetes Gram-positivos e leveduras da espécie *Malassezia pachydermatis* (23). O *S. pseudintermedius* é o microrganismo isolado encontrado com maior frequência, seguido pelas duas subespécies de *S. schleiferi* (24,25).

No exame citológico do ouvido com otite podem ser encontrados, além de microrganismos da flora normal e oportunistas, leucócitos, macrófagos ou qualquer célula inflamatória ou ainda eritrócitos, que indicam um componente hemorrágico observado em ulcerações epidérmicas (26).

Identificação do *Staphylococcus pseudintermedius*

Staphylococcus são cocos Gram-positivos, anaeróbios facultativos, que não formam esporos, sem motilidade e que são comumente encontrados na pele de mamíferos (27).

Em 1976, Hàjek (7) descreveu pela primeira vez um microrganismo isolado de cães, pombos, cavalos e martas como *Staphylococcus intermedius*. Esta nomenclatura foi sugerida pelo autor por esse microrganismo possuir algumas características de *S. aureus* e algumas de *S. epidermidis*, ficando "entre" essas duas espécies. A partir de então, diversas novas espécies de estafilococos, que eram erroneamente descritas como *S. aureus* ou *S. intermedius* foram descritas. Mais tarde, em 2005, através de análises moleculares baseadas na sequência genética 16S rRNA, Devriese et al. (8) compararam amostras isoladas de cães, gatos, cavalos e papagaios com cepas de *S. intermedius*, *S. delphini* e *S. schleiferi* subsp. *schleiferi* e mostraram que eram geneticamente diferentes, descrevendo uma nova espécie, o *Staphylococcus pseudintermedius*. Seu perfil fenotípico é similar ao *S. intermedius* e ao *S. delphini*, sendo esses três microrganismos, que compõem o *Staphylococcus intermedius Group* (SIG) não diferenciados através de análises fenotípicas (28).

Diversos grupos vêm estudando a frequência das principais espécies de estafilococos causadoras de otite em cães e hoje sabe-se que a sua distribuição é mundial (quadro 1).

O fato da sequência 16S rRNA das espécies *S. intermedius*, *S. schleiferi* subsp. *coagulans*, *S. delphini* e *S. pseudintermedius* possuírem mais de 99% de similaridade (8), fez com que outras sequências genéticas também fossem estudadas para realização da diferenciação entre os membros do SIG, tais como *sodA* e *hsp60* (32,33), *gap*, *rpoB* e *tuf* (32), *pta* e *agrD* (34).

	País	SIG	*S. aureus*	*S. schleiferi* spp.	*Staphylococcus* spp.
Lilembaun et al. (6)	Brasil	13,60%	25%	0%	61,40%
Yamashita et al. (29)	Japão	28,60%	7,10%	14,30%	50%
Cole et al. (12)	USA	91,30%	0%	0%	8,70%
Lyskova et al. (30)	República Tcheca	77%	0%	8,10%	14,90%
Tunon et al. (31)	Brasil	44,40%	38,90%	16,70%	0%
Sanchez et al. (25)	Peru	55,10%	4,60%	X	40,30%

Quadro 1 - Distribuição de *Staphylococcus* spp. isolados de otite externa canina em diversos países

***Staphylococcus pseudintermedius* Resistente à Meticilina (MRSP)**

A prevalência de infecções por MRSP em pacientes veterinários aumentou substancialmente durante a última década, sendo este o mais importante mecanismo de resistência antimicrobiana dos estafilococos (35). A resistência é transmitida pelo gene *mecA*, que tem origem cromossômica e está localizado em um elemento genético móvel, o *staphylococcal chromossome cassete mec*, que é responsável pela alteração na codificação da proteína de ligação à penicilina (PBP2a) (36;37,38). A produção dessa alteração na PBP2a confere resistência aos demais derivados β-lactâmicos (11,35).

Em estafilococos isolados de amostras veterinárias, a fonte do gene *mecA* é desconhecida, embora haja evidências nas medicina humana que o gene originou-se no *Staphylococcus sciuri*, um estafilococos coagulase-negativa, com possível transferência horizontal para o *S. aureus* (39).

Assim como ocorreu com *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), diversas linhagens de MRSP têm sido identificadas (34,40,41), podendo haver variação nas cepas conforme a região estudada, o que sugere que cepas diferentes de *S. pseudintermedius* sensíveis à meticilina (MSSP) adquiriram o gene mecA e proliferaram com sucesso entre a população canina. Como exemplo pode ser citado o trabalho de Perreten et al. (40), que encontraram, na sua maioria, cepas de MRSP da linhagem clonal ST68 na América do Norte e MRSP ST71 nos isolados obtidos em países europeus.

***Staphylococos schleiferi* Resistente à Meticilina (MRSS)**

Tanto o *S. schleiferi* subsp. *coagulans* (coagulase-positiva), quanto o *S. schleiferi* subsp. *schleiferi* (coagulase-negativa) são patógenos importantes na medicina veterinária, sendo relatados por causar infecções de pele e principalmente de ouvido (29,41).

Resistência à meticilina parece ser prevalente em isolados de S. schleiferi, com relatos superiores a 50% de resistência (27,35,41,47).

Cain et al em 2011 (41), num estudo com 225 isolados de MRSS de cães, listou entre outros fatores para o aumento da incidência destes microrganismos, a terapia prévia com penicilinas, penicilinas potencializadas e cefalosporinas de primeira, segunda e terceira gerações pelo menos 30 dias antes do isolamento.

Detecção do gene *mecA* e resistência antimicrobiana

O teste padrão ouro para detecção da resistência à meticilina é o PCR do gene *mecA*, no entanto poucos laboratórios realizam este teste para diagnóstico de rotina (43). Muitos laboratórios de diagnóstico veterinário usam métodos fenotípicos para a detecção da resistência à meticilina. Embora referências à meticilina sejam difundidas na literatura médica, a oxacilina ou cefoxitina são comumente usadas, pois ambas são penicilinas semi-sintéticas pelicinases-resistentes com melhor estabilidade *in vitro* (12,44).

Apesar de estafilococos resistentes à meticilina não serem necessariamente mais virulentos do que os sensíveis (45), o seu tratamento pode representar um grande desafio, pois, infelizmente essas bactérias frequentemente possuem co-resistência à muitas outras drogas não β-lactâmicas, incluindo lincosaminas (clindamicina e lincomicina), fluorquinolonas, macrolídeos (eritromicina), tetraciclinas e trimetoprim-sulfamidas (46).

Diversos estudos em várias partes do mundo tem mostrado a capacidade adaptativa desses microrganismos. Hoekstra e Paulton (47) isolaram *S. pseudintermedius* em 118 de 338 (34,9%) amostras coletadas do ouvido de cães com otite no Canadá, onde constataram que mais de 90% desses mi-

crorganismos eram resistentes a pelo menos um antimicrobiano e 51,3% eram resistentes a dois ou mais. Kawakami et al. (48) observaram percentual significativo (66,5%) de *S. pseudintermedius* resistente à meticilina em um estudo realizado no Japão que avaliou isolados de piodermite canina através da presença do gene *mecA*. Sanchez et al. (25) observaram resultados semelhantes no Peru, onde a bactéria mais frequentemente isolada foi o *S. pseudintermedius* que chegou a apresentar 57,4% de resistência à penicilinas e 42% à cefalosporinas.

Apesar da preocupação emergente com a resistência múltipla de bactérias aos antimicrobianos convencionais de uso veterinário, poucos estudos no Brasil têm sido conduzidos com o intuito de investigar a presença de linhagens multirresistentes isoladas de otite canina. Nesse sentido, Oliveira et al. (49) descreveram resistência múltipla a dois ou mais antimicrobianos em 35,2% das linhagens de S. pseudintermedius, principalmente frente as penicilinas e derivados, o que pode ser justificado pela produção de β-lactamases por essa espécie.

Tratamento

A terapia da otite externa depende da identificação e controle dos fatores predisponentes e das causas primárias sempre que for possível (14,17).

A otite externa bacteriana simples, sem histórico de recorrência, geralmente é realizada com antibioticoterapia tópica empírica. Nos casos de recorrência e/ou otite crônica, o tratamento deve ser baseado na identificação do agente bacteriano e no antibiograma (18).

Os objetivos do tratamento são a limpeza completa dos ouvidos, redução da inflamação e melhora da ventilação com remissão da estenose e das lesões obstrutivas (17).

Produtos para limpeza dos ouvidos

Os produtos para limpeza são essenciais em todos os casos de otite. Muitas vezes, a migração epitelial pode estar alterada havendo acúmulo de cerúmen, o que pode perpetuar a infecção (18). Secreção purulenta e debris inflamatório podem inativar algumas medicações, como a polimixina B, além disso, alguns produtos para limpeza auricular possuem propriedades antimicrobianas (14). Os produtos para limpeza e seu modo de ação estão no quadro 2.

Agente	Agentes ototóxicos	Agentes ototóxicos em tímpano rompido	Agente não ototóxico
Ceruminolíticos	Sulfosuccinato de dioctil sódico	Peróxido de carbamato Solução de docusato	
Lubrificantes	Glicerina	Trietanolamina Propilenoglicol	Esqualene
Agentes para lavagem		Iodopovidine Clorexidine > 0,05%	Água Solução salina Clorexidine 0,05%
Adstringentes	Ácido lático Ácido málico Ácido benzoico Ácido salicílico	Isopropil	Ácido acético 2,5% Ácido bórico

Adaptado de Scott et al. (14); Paterson (18)

Quadro 2 - Produtos de limpeza e seu modo de ação.

Lavado dos ouvidos

O lavado dos ouvidos, realizado sob anestesia geral, é parte importante do tratamento da otite externa. É utilizado água ou solução salina administrada através de um equipo conectado à uma chave de três vias, onde também se conecta uma seringa de 20 mL e um cateter de tamanho adequado. O cateter é introduzido através de um cone de otoscópio até o canal horizontal e, utilizando a chave de três vias, a seringa é preenchida e o líquido infundido no conduto até que sejam eliminados todos os exsudatos (17). Detergentes ou desinfetantes podem ser adicionados à solução de lavagem desde que a membrana timpânica esteja intacta, caso não seja possível detectar a integridade do tímpano, estas substâncias estão contra-indicadas (14).

Redução da inflamação

Os glicocorticoides são bastante utilizados no tratamento da otite externa, pois diminuem a inflamação e o edema, a hiperplasia, as secreções glandulares e a exfoliação, fazendo com que os condutos tornem-se menos favoráveis ao crescimento de microrganismos (17). Hidrocortisona e prednisolona possuem absorção cutânea mínima. Esteroides mais potentes como a dexametasona e a betametasona possuem maior grau de absorção, não devendo ser utilizados por longos períodos (18).

Terapia antimicrobiana tópica

Inicialmente, o tratamento antimicrobiano tópico deve basear-se na citologia. Quando a infecção

for por cocos Gram-positivos, pode ser realizada terapia empírica (Qd.3), não sendo necessária a cultura (18). Quando há recorrência e/ou cronicidade, além de apresentação de bactérias Gram-negativas, o tratamento tópico e sistêmico pode ser realizado empiricamente (Qd.4) somente até a realização da cultura e do antibiograma (17,18).

Drogas consideradas somente se a membrana timpânica estiver intacta	Drogas que podem ser consideradas em casos de membrana timpânica rompida
Ácido fusídico	Ciprofloxacino
Ciprofloxacino	Enrofloxacino
Enrofloxacino	Marbofloxacino
Framicetina	
Gentamicina	
Neomicina	
Polimixina B	
Tobramicina	

Adaptado de Paterson (18)

Quadro 3 - Antimicrobianos tópicos frequentemente usados empiricamente em infecções por cocos Gram-positivos.

Drogas consideradas somente se a membrana timpânica estiver intacta	Drogas que podem ser consideradas em casos de membrana timpânica rompida
Ciprofloxacino	Ácido acético 2,5%
Colistina	Enrofloxacino
Gentamicina	Marbofloxacino
Neomicina	Tris-EDTA
Ofloxacino	
Sulfadiazina prata	
Sulfato de amicacina	
Sulfato de polimixina B	
Ticarcilina	
Tobramicina	

Adaptado de Paterson (18)

Quadro 4 - Antimicrobianos tópicos frequentemente usados empiricamente em infecções por bactérias Gram-negativas.

Terapia antimicrobiana anti-MRSP e anti-MRSS

Opções para o tratamento de infecções associadas a estafilococos multirresistentes são extremamente limitadas, em casos de microrganismos resistentes à meticilina, ele deverá ser realizado, primariamente, conforme os achados no antibiograma (50), lembrando que, sendo o microrganismo resistente à oxacilina ou cefoxitina, ele deverá ser considerado resistente aos outros β-lactâmicos, mesmo o antibiograma indicando o contrário (12,35,37). Entre as opções estão o uso de outras classes de antibióticos, como fluoroquinolonas (27,30) ou aminoglicosídeos (50). O uso de amicacina tópica tem sido relatado informalmente no tratamento de infecções de pele por *Staphylococcus* spp. multi-resistentes e tem sido amplamente utilizada com sucesso no tratamento de otite externa, com baixa incidência de irritação local, mas, embora quase não haja resistência estafilocócica à este fármaco, o seu uso crônico pode promover a conversão de uma cepa susceptível à uma resistente, devendo, por esse motivo, ser usada somente como último recurso (51).

Não havendo indicação de sensibilidade a nenhum fármaco testado no antibiograma, existe a possibilidade de utilização do que apresentar melhor ação, já que as concentrações alcançadas nos canais do ouvido são bem mais elevadas do que aquelas presentes nos discos de difusão. Neste caso, o acompanhamento clínico deverá ser realizado com revisões em intervalos de tempo menores do que os geralmente aplicados (52).

Duas novas cefalosporinas, ceftobiprole e ceftaroline fosamil, que têm sido chamadas de cefalosporinas de quinta geração, tem mostrado ação sobre estafilococos resistentes à meticilina. Assim como os outros β-lactâmicos, estes dois antimicrobianos rompem a parede celular da bactéria através da proteína de ligação à penicilina, mas diferem das demais cefalosporinas por apresentarem elevada afinidade à PBP2a, a proteína codificada pelo gene *mecA*, que causa resistência à meticilina (53,54). Estas drogas ainda não são utilizadas em veterinária e somente a ceftaroline fosamil é aprovada pela Food and Drugs administration (FDA) dos Estados Unidos para o uso em humanos (53,55).

Considerações Finais

A otite é uma das afecções mais comuns na clínica médica de pequenos animais. Por possuir etiologia multifatorial, o diagnóstico pode ser complexo, porém a realização dos exames físico e dermatológico completos, com minuciosa procura pelos agentes primários, predisponentes e perpetuantes e com o auxílio de exames complementares, é possível estabelecer a sua causa.

Embora métodos moleculares não estejam inseridos rotineiramente na clínica veterinária, exames como citologia e cultura com antibiograma são excelentes auxiliares na identificação bacteriana e devem fazer parte do dia-a-dia do atendimento veterinário, pois é crescente a preocupação com surgimento de bactérias multi-resistentes que têm sido isoladas em diversos tipos de infecção e que representam um risco à saúde animal.

O uso indiscriminado de antimicrobianos, sem a correta identificação do agente causador da doença, contribui para o aumento dessa resistência. O conhecimento acerca dos aspectos relacionados à resistência estafilocócica, assim como a eficiente identificação do agente causador da doença são fatores determinantes para a utilização de uma estratégia terapêutica adequada.

Referências

1. August JR. Otitis externa: a disease of multifactorial etiology. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1993; 6:731-742.
2. Logas DE. Diseases of the ear canal. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1994; 5(2):905.
3. Noxon JO Otitis externa. In: Saunders Manual of Small Animal Practice. 3th ed. Missouri:Sauders Elsevier; 2006. p.574-581.
4. Junco MTT, Barrasa JTM. Identification and antimicrobial susceptibility of coagulase-positive Staphylococci isolated from healthy dogs and dogs suffering from otitis externa. J Vet Med 2002; 49:419-423.
5. Nobre MO, Castro AP, Nascente OS, Ferreiro L, Meireles MCA. Occurrence of Malassezia pachydermatis and others infectious agents as cause external otitis in dogs from Rio Grande do Sul State, Brazil (1996/1997). Braz J Microbiol 2001; 32:245-249.
6. Lilenbaum W, Veras M, Blum E, Souza GN. Antimicrobial susceptibility of staphycocci isolated from otitis externa in dogs. Appl Miicrobiol 2000; 31:42-45.
7. Hàjek V. Staphylococcus intermedius, a new species isolated from animals. Intern J of System Bacteriol 1967; 26(4):401-408.
8. Devriese LA, Vancanneyt M, Baele M, Vaneechoutte M, De Graef E, Snauwaert C et al. Staphylococcus pseudintermedius sp. nov., a coagulase-positive species from animals. J Syst Evolut Microb 2005; 55(4):1569–1573.
9. Griffeth GC, Morris DO, Abraham JL, Shofer FS, Rankin SC. Screening for skin carriage of methicillin-resistant coagulase-positive Staphylococci and Staphylococcus schleiferi in dogs with healthy and inflamed skin. Vet Dermat 2008; 19(4):142–149.
10. Robinson DA, Enright MC. Evolutionary models of the emergence of the methicilin-resistant Staphylococcus aureus. Antimic Agents Chemother 2003; 47:3926-3924.
11. Weese JS, van Duijkeren E. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus and Staphylococcus pseudintermedius in veterinary medicine. Vet Microbiol 2010; 140:418-429.
12. Cole LK, Kwocha KW, Hillier A, Kowalski JJ, Smeak DD. Identification of oxacilin-resistance Staphylococci in dogs with end-stages otitis. Vet Rec 2006; 159:418-419.
13. Angus JC. Diseases of the ear. In: Campbell KL, editor. Small Animal Dermatology Secrets. 1st ed. Philadelphia: Hanley e Belfus; 2004. p.364-384.
14. Scott DW, Miller Jr. WH, Griffin CE. Diseases of eyelids, claws, anal sacs, and ears. In: Muller & Kirk's Small Animal Dermatology. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2001. p.1185-1235.
15. Radlinsky MG, Mason DE. Diseases of the ear. In: Ettinger SJ, Feldman EC editores. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004. p.1168-1186.
16. Harvey RG, McKeever PJ. Otitis externa. In: Manual Ilustrado de Enfermedades de la Piel em Perro y Gato. Madri: Grass Edicions; 2001. p.193-200.
17. Patel A, Forsythe P, Smith S. Otitis externa y otitis media em um perro. In: Dermatología de Pequeños Animales. Barcelona: Elsevier Saunders; 2010. p.322-329.
18. Paterson S. Otitis externa. In: Manual of Skin Diseases of the Dog and Cat. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2008. p.162-172.
19. Rosser Jr EJ. Causes of otitis externa. Vet Clin Small An 2004; 34:459-468.
20. Logas DE, Bellah JR. Diseases of the external ear and pinna. In: Handbook of Small Animal Practice. 5th ed. Missouri: Elsevier Saunders; 2008. p.1045-1054.
21. Hill PB. Otitis. In: Small Animal Dermatology.1st ed. Edinburgh: Elsevier Science; 2002. p.143-145.
22. Harvey RG, Hahari J, Delauche AJ. Doenças do Ouvido em Cães e Gatos. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora Revinter, 2004.
23. Bonates A. Otite: conhecimento detalhado permite diagnósticos precisos e sucesso no tratamento. Vet News 2003; 62:155-169.
24. Oliveira LA, Medeiros CMO, Silva ING. Susceptibilidade a antimicrobianos de bactérias isoladas de otite externa em cães. Arq Bras Med Vet Zootec 2005; 57:405-408.
25. Sanchez RC, Calle SE, Flacón NP, Pinto CJ. Aislamiento bacteriano em casos de otitis canina y su susceptibilidad antibiótica. Rev Inv Vet Perú 2011; 22(2):61-166.
26. Gotthelf LN. Small Animal Ear Disease. 1st ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2000.
27. Malik S, Peng H, Barton MD. Antibiotic resistence in Staphylococci associated with cats and dogs. J Appl Microbiol 2005; 99:1283-1293.
28. Bannoehr J, Guardabassi L. Staphylococcus pseudintermedius in the dog: taxonomy, diagnostics, ecology, epidemiology and pathogenicity. Vet Dermatol 2012; 23:253-266.
29. Yamashita K, Shimizu A, Kawano J, Uchida E, Haruna A, Igimi S. Isolation and characterization of Staphylococci from external auditory meatus of dogs with or without otitis externa with special reference to Staphylococcus schleiferi subsp. coagulans isolates. J Vet Med Sci 2005; 67(3):263-268.

30. Lyskova P, Vydrzalova M, Mazurova J. Identification and antimicrobial susceptibility of bacteria and yeasts isolated from healthy dogs and dogs with otitis externa. J Vet Med 2007; 54:559-563.

31. Tunon GIL, Silva EP, Faierstein CC. Isolamento de estafilococos multirresistentes de otites em cães e sua importância para a saúde pública. Bepa 2008; 5(58):4-7.

32. Ghebremedhin FL, König W, König B. Genetic classification andistinguishing of Staphylococcus species based on different partial gap, 16S rRNA, hsp60, rpob, sodA, and tuf gene sequence. J Clin Microbiol 2008; 46 (3):1019-1025.

33. Sasaki T, Kikuchi K, Tanaka Y, Takahashi N, Kamata S, Hiramatsu K. Reclassification of phenotypically identified Staphylococcus intermedius strains. J Clin Microbiol 2007; 45(9):2770-2778.

34. Bannoehr J. Zakour NLB, Waller AS, Guardabassi L, Thoday KL, van den Broek AHM et al. Population genetic structure of the Staphylococcus intermedius group: insights into agr diversification and the emergence of methicillin-resistant strains. J Bacteriol 2007; 189(23):8685-8692.

35. Kania SA, Williamson NL, Frank LA, Wilkes RP, Jones RD, Bemis DA. et al. Methicillin resistance of Staphylococci isolated from the skin of dogs with pyoderma. Am J Vet Res 2004; 64:1265-1268.

36. Brown DFJ. Detection of methicillin/oxacillin resistance in Staphylococci. J Antimicrob Chemoth 2001; 48:65-70.

37. Frank LA, Loeffler A. Methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius: clinical challenge and treatment options. Vet Dermatol 2012; 23:283-256.

38. Cain CL. Antimicrobial resistance in Staphylococci in small animal. Vet Clinic Small An 2013; 43:19-40.

39. Wu S, Piscitelli C, de Lencastre H, Tomasz A. Tracking the evolutionary origin of the methicillin resistance gene: cloning and sequencing of a homologue of mecA from a methicillin susceptible strain of Staphylococcus sciuri. Microb Drug Resist 1996; 2:435-441.

40. Perreten V, Kadlec k, Schwarz S, Andersson UG, Finn M, Greko C et al. Clonal spread of methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius in Europe and North America: an international multicenter study. J Antimicrob Chemother 2010; 65:1145-1154.

41. Cain CL, Morris DO, Rankin SC. Clinical characterization of Staphylococcus schleiferi infections and identification of risk factors for acquisition of oxacillin-resistant strains in dogs: 225 cases (2003-2009). J Am Vet Med Assoc 2011; 239:1566-1573.

42. Osland AM, Vestby LK, Fanuelson H, J Slettemea's JS, Sunde M. Clonal diversity and biofilm-forming ability of methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius. J Antimicrob Chemother 2012; 67:841-848.

43. CLSI. Detection of methicillin resistant staphylococci Clinical and Laboratory Standards Institute. 3th ed. 2008.

44. van Duijekeren EV, Catry B, Greko C, Moreno MA, Pomba MC, Pyörälä S et al. Review on methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius. J Antimicrob Chemother 2011; 66:2705-2714.

45. Cohn LA, Middleton JR. A veterinary perspective on methicilin--resistant staphylococci. J Vet Emerg Crit Care 2010; 20:31-45.

46. Papich MG. Selection of antibiotics for methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius: time to revisit some old drugs? Vet Dermatol 2012; 23:352-364.

47. Hoekstra KA, Paulton RJL. Clinical prevalence and antimicrobial susceptibility of Staphylococcus aureus and Staphylococcus intermedius in dog. J Appl Microbiol 2002; 93:406-413.

48. Kawakami T, Shibata S, Murayama M, Nagata M, Nishifuji K, Iwasaki T et al. Antimicrobial susceptibility and methicillin--resistant in Staphylococcus pseudintermedius and Staphylococcus schleiferi subsp. coagulans isolated from dogs with pyoderma in Japan. J Vet Med Scien 2010; 72:1615-1619.

49. Oliveira LC, Brilhante RSN, Cunha AMS, Carvalho CBM. Perfil de isolamento microbiano em cães com otite média e externa associadas. Arq Bras Med Vet Zootec 2006; 58(6):1009-1017.

50. Cain LC. Antimicrobial resistance in Staphylococci in smalll animals. Vet Clin Small Anim 2013; 43:19-40.

51. Jeffers JG. Topical therapy for drug-resistant pyoderma in small animals. Vet Clin Small Anim 2013; 43:41-50.

52. Gotthelf LN. Diagnosis and treatment of otitis media in dogs and cats. Vet Clin Small Anim 2004; 34:469-487.

53. Papich MG. Selection of antibiotics for meticillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius: time to revisit some old drugs? Vet Dermatol 2012; 23:352-e64.

54. Biek D, Critchley IA, Riccobene TA, Thye DA. Ceftaroline fosamil: a novel broad-spectrum cephalosporin with expanded anti-Gram-positive activity. J Antimicrob Chemother 2010; 65(4):iv9-iv16.

55. Bazan JA, Martin SI, Kaye KM. Newer beta-lactam antibiotics: doripenem, ceftobiprole, ceftaroline, and cefepime. Med Clin N Am 2011; 95:743-760.

Recebido para publicação em: 25/08/2014.
Enviado para análise em: 25/08/2014.
Aceito para publicação em: 27/08/2014.