CARLOS EDUARDO LARSSON JÚNIOR

**Estudo comparativo da eficácia da imunoterapia com bacterina e de dois
esquemas de pulsoterapia antibiótica no manejo de piodermites superficiais
idiopáticas recidivantes caninas**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Mestre em Medicina Veterinária

Departamento:

Clínica Médica

Área de concentração:

Clínica Veterinária

Orientador:

Prof. Dr. Carlos Eduardo Larsson

São Paulo

2008

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T.1996
FMVZ

Larsson Júnior, Carlos Eduardo

Estudo comparativo da eficácia da imunoterapia com bacterina e de dois esquemas de pulsoterapia antibiótica no manejo de piodermites superficiais idiopáticas recidivantes caninas / Carlos Eduardo Larsson Júnior. – São Paulo: C. E. Larsson Júnior, 2008.

88 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, 2008.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Veterinária.
Área de concentração: Clínica Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Larsson.

1. Piodermite recidivante. 2. Pulsoterapia. 3. Imunoterapia. 4. Bacterina estafilocócica. 5. Cães. I. Título.

ANIMAL	NOME	RAÇA	IDADE (meses)	SEXO
1	UXMAL	Cocker	137	Macho
2	FRANCESCO	Poodle	91	Macho
3	DOMINIQUE	Poodle	76	Fêmea
4	LECA	P. alemão	68	Fêmea
5	DEXTER	P. alemão	65	Macho
6	SPIKE	Weimaraner	102	Macho
7	JULLY	Cocker	71	Fêmea
8	TWIN	Poodle	128	Macho
9	LUCKY	Schnauzer	91	Macho
10	DILAN	Bichon fris�	156	Macho
11	ULLER	Bull terrier	53	Fêmea
12	SHIRAZ	Dogue alemão	23	Macho
13	YANKA	Weimaraner	123	Fêmea
14	REBECA	Poodle	166	Fêmea
15	JULY	Poodle	157	Fêmea
16	NINA	Poodle	181	Fêmea
17	LILLY	Maltês	103	Fêmea
18	DOLLY	Poodle	71	Fêmea
19	SHIVA	Cocker	95	Macho
20	CAMOMILA	Cocker	42	Fêmea
21	SCHECK	Poodle	150	Fêmea

Quadro 2: Arrolamento dos animais participantes do experimento, segundo definio racial, idade e sexo (FMVZ/USP; 2006-2008). So Paulo - 2008

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Comissão Bioética

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Estudo comparativo da imunoterapia com bacterina e de dois tipos de pulsoterapia no manejo de piodermites recidivantes caninas", protocolo nº 813/2005, utilizando 60 (sessenta) cães, sob a responsabilidade da Prof. Dr. Carlos Eduardo Larsson, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da Comissão de Bioética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado "ad referendum".

(We certify that the Research "Comparative study with bacterin immunotherapy and two pulse therapy protocols in the management of recurrent canine pyoderms", protocol number 813/2005, utilizing 60 (sixty) dogs, under the responsibility of Prof. Dr. Carlos Eduardo Larsson, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by Bioethic Commission of the Faculty of Veterinary Medicine and Zootechny of University of São Paulo and was approved "ad referendum", meeting).

São Paulo, 21 de dezembro de 2005

Profª Drª Julia Maria Mátia
Presidente da Comissão de Bioética
FMVZ/USP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

HOSPITAL VETERINÁRIO

Ao Ilmo. Sr.
Prof. Dr. Carlos Eduardo Larsson

DECLARAÇÃO

Declaramos que o projeto "Estudo Comparativo de eficácia da imunoterapia com a bactéria e de dois tipos de piosoterapia antibiótica no manejo de piodermites superficiais recidivantes caninas", sob a sua responsabilidade, previamente aprovado pela Comissão de Bioética dessa Faculdade, foi analisado e atende as normas da Comissão de Ética desse Hospital, que acompanhará administrativamente sua execução. Substituição do responsável, inserção de novos colaboradores e mudanças na metodologia proposta deverão ser imediatamente comunicados a essa comissão, assim como as datas de suspensão ou término do projeto.

São Paulo, 04 de junho de 2008.

Prof. Dr. **Idércio Luiz Sinhorini**

Presidente da Comissão de Ética do HOVET/FMVZ/USP

Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87
Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
São Paulo/SP - Brasil
05508-270

Fone: +55 11 3091-1240 / 3091-1236
Fax: +55 11 3091-1291
E-mail: hovet@edu.usp.br
<http://www.fmvz.usp.br>

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: LARSSON JÚNIOR, Carlos Eduardo

Título: Estudo comparativo da eficácia da imunoterapia com bacterina e de dois esquemas de pulsoterapia antibiótica no manejo de piodermites superficiais idiopáticas recidivantes caninas

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-graduação em
Clínica Veterinária da Faculdade de
Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em
Medicina Veterinária

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

*If you want to be successful
Know what you are doing
Love what you are doing
Believe in what you are doing*

Will Rogers

In SAMPAIO & RIVITTI 2007

*O homem nunca poderá ser igual a um
animal: ou se eleva e torna-se melhor, ou
se precipita e torna-se muito pior*

V. S. Soloiev
Teólogo russo
1853-1900

Aos meus pais, Maria Helena e Carlos Eduardo, meus maiores espelhos na vida pessoal e profissional, pelo esforço na criação dos filhos, sempre pautada nos princípios básicos do caráter, honestidade e respeito.

À Prof. Dra. Maria Helena, pelas vitórias
na vida e exemplo ímpar na profissão,
pelo apoio irrestrito e incondicional em
todos os momentos, por sempre estar a
meu lado.
A pessoa que sou hoje, devo a ela.

OBRIGADO POR TUDO !

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo, criador e
maior nome na dermatologia veterinária
brasileira.
Escrever é incapaz de expressar minha
admiração pelo seu conhecimento,
competência, caráter e dedicação à
carreira.
Obrigado por sua paciência e dedicação

A MINHA ETERNA GRATIDÃO !

À Dyana

Palavras não representariam a admiração por ti. Por sempre mostrar o significado verdadeiro do amor, cumplicidade, alegria, superação e dedicação. Por ser minha constante fonte de ânimo, minha razão de ser. Você é meu porto seguro.

Amo te

Aos meus eternos parceiros

ANUSKA, FRIDA, ULLY
(*in memoriam*)

Saudades e as amarei sempre

TANK, TIBI
CLARA, JÚNIOR
HÉRCULES E PENELOPE

Obrigado por me fazerem veterinário

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo pela oportunidade de realização deste estudo e aos professores por todos os ensinamentos.

Ao Departamento de Clínica Médica da FMVZ/USP que me recebeu através do programa de Pós-graduação em Clínica Veterinária

Aos proprietários e aos pacientes que possibilitaram a execução deste estudo.

À CAPES, pela concessão de auxílio monetário para realização dos exames de cultura bacteriana e antibiograma.

À biomédica Cláudia R. Stricagnollo, do Laboratório de Imunodiagnóstico do VCM / FMVZ / USP, pela essencial colaboração através da execução das culturas bacterianas e antibiogramas

À Professora Denise S. Schwartz pelo incentivo e pela fundamental ajuda na avaliação estatística.

Ao Professor Archivaldo Reche Jr, maior nome em medicina felina, pelos ensinamentos, convivência profissional, incentivo, ajuda e revisão do *Abstract*.

Às Professoras Márcia M. Kogika e Silvia R. Ricci, pelos ensinamentos e pelo constante apoio, estímulo e exemplos de competência profissional.

Aos Professores Eduardo H. Birgel e Wilson R. Fernandes pela iniciação científica que me propiciaram e pelo exemplos na profissão.

À Regina M. Sakata Mirandola, por tanto incentivo, apoio, carinho, e dedicação.

À Adelaide Borges, Secretária do VCM/USP, pela primordial ajuda na elaboração desta dissertação.

À Elza Faquim, pela revisão bibliográfica e valiosas sugestões.

À Mary Otsuka, grande nome da dermatologia veterinária brasileira, por todos os seus ensinamentos ao longo de tantos anos, pela atenção, ensinamentos e exemplo de amor aos animais, o meu muito obrigado.

Ao Ronaldo Lucas, pelos ensinamentos, pela amizade, incentivo, estágio na “gloriosa clínica da Rua Demétrio Ribeiro” e principalmente exemplo profissional. Não me esquecerei daquele encontro em que me “pressionou” a tentar a pós...

Aos Professores Aparecido A. Camacho, Marileda B. Carvalho, Mirela Tinucci Costa, José L. Laus, pelos anos de convivência, ensinamentos e ajuda, no período da Residência. A minha duradoura gratidão por tanto contribuírem na minha formação.

Aos pós-graduandos e amigos Ângela, Camila, Luis Eduardo, Simoni, pelo valioso auxílio na execução deste trabalho.

Aos amigos e “dermatólogos” Ana Balda (“maninha”), Éricka, Luciana, Márcinha, Rita e Tati por todo o apoio, amizade, incentivo e esforço em nome da Dermatologia Veterinária.

Às médicas veterinárias Bruna, Denise, Khadine, Paula e Vera do HOVET / USP, pela valiosa triagem e encaminhamento de casos.

Aos funcionários do HOVET / USP, particularmente ao Antonio C. Malaquias (Toninho) e Geraldo N. Tezzi.

À Professora Elsa Mamisuka, pelas sugestões em microbiologia.

Aos meus grandes amigos Fernandão, Francisco, Guilherme “Judeu”, João “Tubarão”, Maria Carolina “Doca”, Lorão “bad boy” e Roberto pela amizade, companheirismo e apoio em tantos anos de convivência.

À Fabiula M. Ramalho, por ter estado junto naquela empreitada, pela paciência, carinho e compreensão.

À minha querida irmã Nana e meu “irmão” João Carlos, pelo constante apoio, carinho, estímulo e amizade de sempre.

À minha sogra Val e à minha cunhada Simone, meus agradecimentos pelo constante incentivo, atenção e compreensão. Ao Leozinho, meu amado sobrinho, obrigado por fazer parte da minha vida.

A todos meus familiares, fontes de irrestrito apoio, incentivo e estímulo.

À Deus, por iluminar minha estrada e não me deixar desistir, apesar dos percalços.

A todos, o meu MUITO OBRIGADO !

RESUMO

LARSSON JÚNIOR, C. E. **Estudo comparativo da eficácia da imunoterapia com bacterina e de dois esquemas de pulsoterapia antibiótica no manejo de piodermites superficiais recidivantes idiopáticas caninas.** [Comparative study of bacterin immune therapy and two antibiotic pulse therapies protocols for the management of canine idiopathic recurrent superficial pyoderma]. 2008. 88 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

As piodermites, superficiais ou profundas, representam uma das dermatopatias caninas mais comuns no cotidiano da clínica dermatológica de cães. Dentre as classificadas como superficiais, destacam-se a foliculite bacteriana e a piodermite esfoliativa ou superficial disseminada, que representam a grande maioria dos casos. Em alguns cães, as piodermites superficiais são idiopáticas, apresentam evolução crônica e caráter recidivante. Apesar de criteriosa investigação acerca de sua possível etiologia, por vezes, não se consegue evidenciar a causa para a instalação e recorrência do quadro mórbido. Tais animais apresentam frequentes recidivas, em variáveis períodos de tempo, após o término da terapia antibiótica. Para estes caninos, na bibliografia médico-veterinária há recomendação de emprego das controvertidas imunoterapia ou de antibioticoterapia sob a forma de pulsos. Portanto, objetivou-se na casuística do Serviço de Dermatologia do Hospital Veterinário da USP, determinar as principais espécies bacterianas envolvidas, a susceptibilidade destas frente a diferentes antimicrobianos, bactericidas ou bacteriostáticos, assim como, comparar a eficácia e a segurança de três distintos protocolos terapêuticos no manejo a longo prazo, de piodermites superficiais recidivantes idiopáticas. Utilizaram-se 23 animais, de quaisquer dos sexos, de distintas raças e faixas etárias. A amostragem foi aleatoriamente disposta em três grupos de experimentação (GI, GII, G III), respectivamente submetidos à imunoterapia com bacterina comercial (Estafilin®) e às pulsoterapias de “finais de semana” ou em “semanas alternadas”, empregando-se cefalexina “per os”. O principal patógeno, em 67,6 % da totalidade de isolamentos bacterianos, foi *Staphylococcus intermedius*. Evidenciou-se (32,4 %), ainda, as espécies *S. hyicus*, *S. schleiferi* subespécie *coagulans*, *S. warneri* e *Micrococcus* sp. Segundo os antibiogramas, os fármacos mais efetivos *in vitro* foram a amoxicilina associada ao clavulanato de potássio, a cefalexina e o ceftiofur.

Verificou-se resposta plena em percentis de, respectivamente, 50,0 %, 33,3 % e 28,6 % nos Grupos II, III e I; destarte, ao se agrupar as respostas plena e moderada evidenciaram-se valores relativos de, respectivamente, 83,3 %, 50,0 % e 42,9 %. À luz da estatística (Teste do Qui Quadrado), não se observaram quaisquer diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) entre os percentuais de resposta aos três protocolos empregados. Todos eles mostraram-se seguros, sem acarretar efeitos adversos farmacodérmicos

Palavras-chave: Piodermite recidivante. Pulsoterapia. Imunoterapia. Bacterina estafilocócica. Cães.

ABSTRACT

LARSSON JÚNIOR, C. E. **Comparative study of bacterin immune therapy and two antibiotic pulse therapies protocols for the management of canine idiopathic recurrent superficial pyoderma.** [Estudo comparativo da eficácia da imunoterapia com bacterina e de dois esquemas de pulsoterapia antibiótica no manejo de piodermes superficiais recidivantes idiopáticas caninas]. 2008. 88 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

Superficial and deep pyodermas are common canine skin disorders in the small animal dermatology practice. Among the superficial form, the bacterial folliculitis and superficial spreading pyoderma represent the great majority of cases. Some dogs are affected by idiopathic, chronic and recurrent type of superficial pyoderma. Despite a rigorous search for possible reasons for its etiology, sometimes it is not possible to determine an underlying cause for the disease recurrence. At variable time periods, these dogs show frequent recurrent episodes, after the interruption of antibiotic therapy. For these patients, the veterinary medicine literature recommends the use of the controversial immune therapy or antibiotic pulse therapy. Thus, using the University of Sao Paulo / Dermatology Service's casuistry the present study aimed to determine the major bacterial species responsible for pyodermas, their susceptibility to several bactericidal and bacteriostatic antibiotics as well as compare the efficacy and safety of three different therapeutics protocols for the long term management of idiopathic recurrent superficial pyoderma. A total of 23 male and female, purebred dogs from different ages were randomly allocated in three distinct experimental groups (G I, G II and G III), respectively treated with bacterin immune therapy, "weekend" antibiotic pulse therapy and "week on – week off" antibiotic pulse therapy, receiving cephalexin PO. *S. intermedius* was identified from 67,6 % of the totality of bacterial isolates and the remaining 32,4 % was composed of *S. hyicus*, *S. schleiferi* subspecie *coagulans*, *S. warneri* and *Micrococcus* sp. According to the antimicrobial susceptibility results the more effective drugs were amoxicillin plus potassium clavulanate, cephalexin and ceftiofur. In percentage values a full response of 50,0 %, 33,3 % and 28,6 % was achieved in Groups I, II and III, respectively. On the other hand, when the comparison was made considering full and moderate together the values were 83,3 %, 50,0 % and 42,9 % for Groups I, II and III, respectively.

Through a statistical analysis (Qui score test) no significant difference ($p > 0,05$) among the response to treatment percentage values was observed for the three groups. All treatments were secure and no drug eruption side effects were observed.

Keywords: Recurrent pyoderma. Pulse therapy. Immunotherapy. Staphylococcal bacterin. Dogs.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Susceptibilidade (%) das cepas bacterianas isoladas a partir dos animais constituintes dos três grupos experimentais, frente aos 11 antibióticos testados no antibiograma. (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008.....	57
Gráfico 2 – Tipos de respostas obtidas (%) no tratamento imunoterápico com Estafilin [®] nos animais do Grupo I (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008.....	62
Gráfico 3 – Tipos de resposta obtidas (%) com pulsoterapia “de finais de semana” nos animais do Grupo II (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008	67
Gráfico 4 – Tipos de respostas obtidas (%) com pulsoterapia de “semanas alternadas” nos animais do Grupo III (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008.....	72
Gráfico 5 – Comparação (%) do tipo de resposta (plena, moderada, insatisfatória) nos três Grupos de animais submetidos aos distintos protocolos experimentais. (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008.....	73

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Quimioterápicos antimicrobianos utilizados em piodermites superficiais canina	37
Quadro 2: Arrolamento dos animais participantes do experimento, segundo a definição racial, idade e sexo (FMVZ/USP; 2006-2008). São Paulo – 2008.....	48
Quadro 3 – Caracterização (Nº e %) dos casos de piodermite superficial crônica recidivante idiopática, segundo a presença de prurido, aspecto do pelame, distribuição, agrupamento e tipo lesional nos 21 animais incluídos no estudo. (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008.....	52
Quadro 4 – Arrolamento dos agentes bacterianos isoladas, a partir dos animais constituintes dos três grupos experimentais, segundo a susceptibilidade frente aos diferentes antibióticos testados, para os animais participantes do presente estudo. (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008	56
Quadro 5 – Arrolamento dos animais do Grupo I, submetidos à imunoterapia com Estafilin [®] , segundo a raça, sexo, idade (meses) e resposta ao protocolo terapêutico (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008	58
Quadro 6 – Susceptibilidade das cepas bacterianas isoladas dos animais do Grupo I, submetido à imunoterapia com Estafilin [®] , frente aos distintos antibióticos testados (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008	61
Quadro 7 – Arrolamento dos animais do Grupo II, submetido à pulsoterapia “de finais de semana”, segundo raça, sexo, idade (meses) e resposta ao protocolo terapêutico (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008	65
Quadro 8 – Susceptibilidade das cepas bacterianas isoladas dos animais do Grupo II, submetido à pulsoterapia “de finais de semana”, frente aos distintos antibióticos testados (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008	66
Quadro 9 – Arrolamento dos animais do Grupo III, submetido à pulsoterapia de “semanas alternadas”, segundo a raça, sexo, idade (meses) e resposta ao protocolo terapêutico (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008	69
Quadro 10 – Susceptibilidade das cepas bacterianas isoladas dos animais do Grupo III, submetido à pulsoterapia de “semanas alternadas”, frente aos distintos antibióticos testados (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008.....	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Comparação dos animais incluídos nos três grupos do experimento, segundo a média de idade (meses), mediana, desvio-padrão, idades mínima e máxima (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008	50
Tabela 2 – Comparação dos animais nos três grupos do experimento, segundo o sexo (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008.....	51
Tabela 3 – Frequência (Nº e %) de isolamentos bacterianos, em valores absolutos e relativos de <i>Staphylococcus intermedius</i> , segundo os Grupos experimentais de animais acometidos por piodermite superficial crônica recidivante idiopática – (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008.....	54
Tabela 4 – Frequência de isolamentos bacterianos em valores absolutos e relativos de <i>Staphylococcus intermedius</i> , a partir de animais com piodermite recidivante, frente às demais espécies bacterianas isoladas, segundo os grupos experimentais (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008.....	55
Tabela 5 – Análise estatística da comparação ente tipos de respostas (plena, moderada, insatisfatória), considerados isoladamente entre os Grupos I, II e III. (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008	74
Tabela 6 – Análise estatística da comparação entre tipos de respostas agrupadas (plena e moderada <i>versus</i> insatisfatória) entre os Grupos I, II e III. (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

***	dado inexistente
-	ausente
AC	alteração de cor
AE	alteração de espessura
Al	alumínio
ALO	alopecia
AMC	amoxicilina com clavulanato de potássio
AMP	ampicilina
ATB	antibiótico
b.i.d.	“bis in die” duas vezes ao dia
BCD	bactericida
BST	bacteriostático
Ca	cálcio
CAMRSA	community associated methicilin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
CCS	cerato conjuntivite seca
CFE	Cefalexina
CL	coleção líquida
CLI	clindamicina
CLO	cloranfenicol
CTF	ceftiofur
DIS	disseminada
DOX	doxiciclina
DSG1	desmogleína um
E	excluído
ENR	enrofloxacina
FB	foliculite bacteriana
Fe	ferro
FMVZ	Faculdade de Medicina veterinária e Zootecnia
FS	formação sólida
GE	gastroentérico
GEN	gentamicina
GEN	generalizada

HOVET	Hospital Veterinário
Ig	imunoglobulina
In	resposta insatisfatória
INA	inalterado
IV	intravenonoso
LED	lupus eritematoso discóide
LOC	localizada
Mg	magnésio
Mg	magnésio
ml	mililitro
Mo	resposta moderada
N	número de animais
NaHCO ₃	bicarbonato de sódio
P. alemão	Pastor alemão
p.o.	“per os” - por via oral
P	presente
PD	polidipsia
PI	resposta plena
PMC	piodermite muco-cutânea
PT	perdas teciduais
PU	poliúria
QMT	quimioterápico
RAR	rarefeito
s.i.d.	“semel in die” uma vez ao dia
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina
SC	subcutâneo
SEC	enterotoxina estafilocócica canina do tipo C
SPL	Staphage Lysate [®]
SUT	sulfametoxazol com trimetoprima
T	thimus
TSST ₁	toxina um da síndrome do choque tóxico
UFC	unidade formadora de colônia
VCM	Departamento de Clínica Médica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	23
2	OBJETIVOS	41
3	MATERIAIS E MÉTODOS	42
3.1	ESTABELECIMENTO DO DIAGNÓSTICO	31
3.2	COLETA DE MATERIAL PARA CULTURA BACTERIANA E ANTIBIOGRAMA	43
3.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS ANIMAIS NOS GRUPOS	44
3.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DOS ANIMAIS DO ESTUDO	46
3.5	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRAGEM.....	46
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	46
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	48
4.1	GRUPO SUBMETIDO À IMUNOTERAPIA COM ESTAFILIN [®] (GRUPO I)	58
4.1.1	Agentes bacterianos isolados dos animais do Grupo I	59
4.1.2	Resposta dos animais incluídos no Grupo I ao protocolo experimental ...	61
4.2	GRUPO SUBMETIDO A PULSOTERAPIA “DE FINAIS DE SEMANA” (GRUPO I).....	64
4.2.1	Agentes bacterianos isolados dos animais do Grupo II	65
4.2.2	Resposta dos animais incluídos no Grupo II ao protocolo experimental .	66
4.3	GRUPO SUBMETIDO À PULSOTERAPIA “DE SEMANAS ALTERNADAS” G III. .	69
4.3.1	Agentes bacterianos isolados dos animais do Grupo III	70
4.3.2	Resposta dos animais incluídos no Grupo III ao protocolo experimental	72
5	CONCLUSÕES	76
	REFERÊNCIAS	77
	ANEXOS	87

“Estudo comparativo da eficácia da imunoterapia com bacterina e de dois esquemas de pulsoterapia antibiótica no manejo de piodermites superficiais recidivantes idiopáticas caninas”

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

As infecções bacterianas do tegumento, denominadas piodermites, são classificadas, segundo o aspecto clínico, em superficiais e profundas, de acordo com a camada cutânea na qual o processo piogênico se assesta. Elas representam uma das causas mais comuns de enfermidade tegumentar em cães, em todo o mundo (PREVOST; COUPPIE; MONTEIL, 2003), situação distinta da que ocorre nos espécimes felinos, nos quais é uma doença extremamente rara (LARSSON et al., 2006).

Em contrapartida, na espécie felina, embora pouco diagnosticados, tanto os abscessos decorrentes de brigas com outros felinos, especialmente daqueles de hábitos querenciados, assim como as denominadas micobacterioses, são vistos com maior frequência do que as piodermites superficiais (LARSSON et al., 2006). No que tange à classificação das piodermites, alguns autores (HILL; MORIELLO, 1994; SCOTT; MILLER JR.; GRIFFING, 2001; GROSS et al., 2005; IHRKE, 2006) sugerem a existência de mais um grupo, as denominadas piodermites de superfície, classificação esta não aceita de forma unânime (LARSSON, 2007)¹. Esta designação, supostamente, se deve ao fato de não haver uma invasão efetiva da epiderme, mas tão somente, a colonização de patógenos por sobre a superfície do tegumento.

Na rotina dermatologia, em medicina veterinária, em relação à espécie canina, estas enfermidades, principalmente as superficiais, assumem grande importância, uma vez que sua prevalência sobrepuja consideravelmente àquela das piodermites profundas, situação que também se aplica à sua taxa de recorrência. Conceitualmente, corresponde à infecção bacteriana cutânea superficial, de etiologia múltipla, e que, em alguns animais, assume um caráter crônico e recidivante.

¹ Comunicação pessoal

As piодermites superficiais englobam o impetigo, a piодermite muco-cutânea, a dermatofilose e a foliculite bacteriana (SCOTT; MILLER JR; GRIFFING, 2001), sendo esta última, a mais diagnosticada. Afora estas modalidades de piодermites superficiais, estampadas, já há muitos anos, nas distintas edições de clássico tratado dermatológico (MULLER; KIRK, 1969; MULLER; KIRK, 1976; MULLER; KIRK; SCOTT, 1989; SCOTT; MILLER JR.; GRIFFIN, 1995; SCOTT; MILLER JR.; GRIFFIN, 2001), recentemente, incluiu-se, dentre as infecções bacterianas superficiais da pele, a denominada piодermite esfoliativa ou superficial disseminada (GROSS et al., 2005).

O impetigo, impetigem ou salsugem, incluído dentre as enfermidades pustulares epidérmicas, conceitualmente envolve a infecção bacteriana tegumentar que acomete, predominantemente, animais jovens, prepúberes ou pubescentes e está relacionado, etiopatogenicamente, ao parasitismo intestinal, às doenças virais e às incorreções de manejo alimentar ou de ambiente de criação. Existe uma variante desta enfermidade, denominada impetigo bolhoso, que acomete caninos senectos e, usualmente, secunda quadros endocrinopáticos, especialmente o hipotireodismo ou o hiperadrenocorticalismo (SCOTT; MILLER JR.; GRIFFING, 2001).

Nos jovens, frequentemente, está relacionado a processos inflamatórios que se instalam em áreas cutâneas de deposição ou acúmulo de fezes ou urina, de encordoamento de pelame ou com presença de ectoparasitos.

A patogenia do impetigo canino pode envolver a presença de toxinas esfoliativas estafilocócicas (TERAUCHI et al., 2003), à semelhança do detectado no impetigo bolhoso do gênero humano (PREVOST; COUPPIE; MONTEIL, 2003). Ressalte-se que estas epidermolisinas têm como alvo a desmogleína 1 (DSG1), tal como aquele dos anticorpos do pênfigo foliáceo, o que explica a similaridade lesional, do tipo vesico-bolhoso-pustular (AMAGAI; MATSUYOSHI; WANG, 2000). Outros agentes do Reino Monera, como *Pseudomonas* spp, *Escherichia* sp, *Enterobacter* sp podem estar envolvidos na patogenia da impetigem.

Ao exame dermatológico de um cão púbere, acometido pelo impetigo, denota-se a presença de formações pustulares com conteúdo cremoso, esbranquiçado ou amarelado. Todavia este achado, de pústulas “em iglu”, nem sempre é de fácil observação, face ao caráter efêmero das coleções líquidas na pele de cães. Portanto, a evidenciação de crostas melicéricas encimando pápulas eritematosas

não é achado fortuito. Gross et al. (2005), consideram que a presença de lesões circinadas, descamativas, em “colarinho” epidérmico, pode constituir-se na “impressão digital” desta piodermite. Insistem, também, aqueles autores norte americanos, no aspecto de pústulas sem pêlos delas emergentes, e que deve ser caracterizado pela inspeção indireta, recorrendo-se ao auxílio de lupas ou de outras lentes de magnificação visual. Tal diferenciação é importante em função da posterior interposição terapêutica, principalmente quanto à sua duração, pois o impetigo, em geral, responde rapidamente ao tratamento, diferentemente do quadro pustular da foliculite bacteriana.

A topografia do impetigo do cão jovem, distinta daquele do gato, é de acometimento de áreas glabras ou de pelagem rarefeita, como nas sub-regiões hipogástrica e axilar. A disposição é sempre bilateral, faceta nem sempre típica da foliculite bacteriana. O quadro é pauci ou assintomático e o prurido, quando ocorre, é bem discreto. A dor não é referida ou sinalizada.

Clinicamente, o impetigo senil é distinto, pois claramente envolve quadros de imunossupressão; associa-se às pústulas, de grandes dimensões, da ordem de mais de cinco milímetros de diâmetro, podendo ter dimensões de até 15 milímetros. Não são formações tensas, mas sim bastante flácidas (ACKERMAN, 2008) com conteúdo similar àquele dos cães jovens. Sempre está associado a quadros de base, insidiosos e duradouros, como diabetes açucarado, blastomas linforreticulares, afora os já referidos hipotireodismo e hiperadrenocorticismos. Em relação ao congênere juvenil, tem como diferenças certa predisposição racial e sexual, vinculadas àquelas da doença de base, e à forte tendência de se generalizar.

A suspeita de eventual ocorrência de impetigo deve levar à diferenciação com quadros iniciais de alergia à picada de pulgas e de foliculite superficial. Nas formas observadas em animais adultos, o pêfigo foliáceo não deve ser esquecido.

A piodermite muco-cutânea (PMC), por sua vez, caracteriza-se por lesões em regiões perilabiais com envolvimento muco-cutâneo, em especial em cães da raça Pastor alemão e seus cruzamentos e apresenta baixa prevalência na rotina dermatológica na realidade brasileira (IKEDA, 2006, informação pessoal)².

² Informação fornecida por IKEDA, M.O. no Curso de Especialização em Dermatologia Veterinária no ano de 2006

A PMC se constitui em quadro peri-orificial, pouco comum que se caracteriza, sumariamente, pela presença de lesões eritemato-edematosas, encimadas por crostas. As lesões ocorrem nas adjacências das regiões labiais. Gross et al. (2005) consideram-na enfermidade de difícil classificação, tanto do ponto de vista clínico como histopatológico. Seus aspectos histológicos são poucos específicos, levando patologistas menos experientes a estabelecer tal diagnóstico em condições mórbidas em que ocorre predominantemente, inflamação e infecção piogênica, como por exemplo, os pênfigos superficiais e a variante fixa ou frusta do lúpus eritematoso (LED). Outra difícil diferenciação, do ponto de vista clínico e histopatológico, são com os quadros de intertrigo, em raças predispostas, embora a PMC não se restrinja às áreas de pele plissada e com excesso de dobras.

Por não se constituir em quadro mórbido alarmante, poucos têm-se dedicado em elucidar sua patogenia. Soma-se a isto, sua resposta relativamente rápida à terapia antibiótica, embora sucedida por recidivas freqüentes. Alguns tratadistas sugerem uma investigação mais acurada à luz da imunogênese (GROSS et al., 2005).

Clinicamente, caracteriza-se por lábios e porções comissurais, bilateralmente inflamados, crostosos, fistulizados, erodidos e, por vezes, ulcerados. A evolução clínica leva à discromia hipopigmentar cutânea e, não raramente, há também, discromia pilar, sob a forma de rodo ou feotriquia. A região do “philtrum” naricular (filtro nasal) também se apresenta, por vezes, acometida.

Em relação à sintomatologia, o animal manifesta-se incomodado, sinalizando a presença de dor ou de prurido, de intensidade moderada. A palpação das regiões lesadas leva à vocalização ou à agressão, e faz com que o animal refugue frente à manobra. Os linfonodos podem estar aumentados em volume e consistência. Em geral há um odor forte exalado das áreas acometidas. Este é evidenciado pelo proprietário ao observar os movimentos de roçadura lateral em forrações, carpetes ou no piso, em movimento que se assemelham àqueles de auto-higiene pós-prandial. Em topografia aboral, pode-se detectar o quadro por vezes, também, nas regiões paraprepuciais e perianais (SCOTT; MILLER JR.; GRIFFING, 2001; Gross et al., 2005).

A PMC pode ser confundida com enfermidades como o LED, intertrigo das dobras labiais, formas localizadas de demodicose, dermatose hipozincêmica e, até mesmo, com a dermatite trofoalérgica (alergia alimentar).

Por sua vez, a dermatofilose ou estreptotricose cutânea é ocasionada pelo actinomiceto *Dermatophilus congolensis*³ (SCOTT; MILLER JR., 2003; GREENE, 2006). Este quadro mórbido exsudativo em cães, ocorre mui raramente no território nacional. Paradoxalmente é corriqueira nos eqüinos e ruminantes domésticos brasileiros (BIRGEL et al., 1976). No Brasil, foi relatado, na década de 70, tal dermatopatia em cães, na qual houve isolamento deste agente (COSTA; SILVA, 1978). Pouco tempo depois, este mesmo patógeno foi isolado a partir de lesão cutânea de uma criança que contactava com cão e, que segundo os autores (COUTINHO; COSTA, 1981), serviu como provável fonte de infecção.

Esta enfermidade zoonótica é relatada em determinadas regiões da Austrália e dos Estados Unidos da América. As lesões típicas, morfologicamente, assemelham-se àquelas da foliculite bacteriana, o que obriga o clínico a se utilizar de cultura bacteriana para o estabelecimento do correto diagnóstico da enfermidade.

A infecção por este agente filamentoso, anaeróbio facultativo ou aeróbio, constituinte habitual da microbiota cutânea de herbívoros, pode ocorrer de forma natural ou ser induzida experimentalmente em carnívoros. A entrada do agente é favorecida por lesões previamente existentes, inclusive aquelas ocasionadas por insetos, por noxas climáticas a ambientais e por enfermidades imunossupressoras (BLANCO, 1973; RICHARD; PIER; GYSEWKI, 1973; CHASTAIN et al., 1976; SCOTT; MILLER JR., 2003).

As lesões estabelecem-se em áreas hirsutas, consistindo de crostas ressecadas, aderidas ao pelame remanescente, em áreas eritêmato-erosadas, e, habitualmente, não há o acometimento da estrutura folicular (GREENE, 2006).

A dermatofilose canina em geral, cursa de forma assintomática. Por se tratar de quadro pouco distinto em relação às demais formas de piodermites superficiais, deve-se sempre tê-la em mente, e recorrer aos exames complementares para a adequada caracterização do agente com sua morfometria típica de moedas empilhadas (“stacked coins”).

No que se refere à foliculite bacteriana (FB), este último grupo corresponde indubitavelmente à massacrante maioria dos casos de piodermite superficial no cotidiano dermatológico em medicina veterinária. Alguns autores classificam esta

³ Preteritamente *Actinomyces dermatonomus*, *Nocardia dermatonomus*, *Dermatophilus dermatonomus*, *D. pedis*, *Polysepta pedis*

dermatopatia bacteriana em primária, secundária ou idiopática (CURTIS; LAMPORT; LLOYD, 2006). Apesar do caráter plurietiológico de seu desencadeamento, quase sempre há o envolvimento de um restrito número de espécies de patógenos bacterianos.

A foliculite de origem bacteriana é realmente a mais freqüente das piodermites. Em dermatologia humana, quando acomete o ostio folicular, recebe a denominação de ostiofoliculite ou Impetigo de Bockhart, que tem grandes similaridades com muitos dos casos caninos, pois há também a preservação do folículo piloso, não ocorrendo a sua destruição (YAMADA; FLORIANO, 2008).

O principal patógeno, eliciador do quadro é *Staphylococcus intermedius* (BERG et al., 1984; SCOTT; MILLER JR.; GRIFFING, 2001; IRHKE, 2006; PINCHBECK et al., 2006; GRIFFITH et al., 2007; INTORRE et al., 2007), um coco coagulase-positivo que foi primitivamente descrito como uma espécie distinta de *Staphylococcus aureus*, em 1976 (HAJEK, 1976), embora outras espécies de *Staphylococcus* possam ter também, um papel de destaque em casos de piodermites.

Todavia, para que se instale, colonize e origine as lesões características, este geralmente se aproveita de enfermidades de base como as alergopatias tegumentares, as disqueratinizações, as disfunções sebáceas, as genodermatoses foliculares, as endocrinopatias e as acarioses foliculares. Como outros fatores que predisõem a sua instalação, relatam-se as condições pruriginosas de distintas etiologias, os imunocomprometimentos e também, os erros de manejo higiênico.

As foliculites bacterianas podem ser evidenciadas conjuntamente com as denominadas piodermites esfoliativas e progredir para camadas mais profundas ou transformar-se em furunculose (GROSS et al., 2005).

A apresentação clínica é bastante variada em função do padrão racial, da resposta individual do paciente e dos fatores intrínsecos do agente etiológico. O que se tem em comum é a lesão cutânea elementar primitiva, representada pela pústula folicular, habitualmente transitória, resultando em pápula crostosa. No geral, é esta formação sólida secundária que se apresenta ao clínico.

As pústulas, por vezes, por serem tão reduzidas em tamanho, são de difícil visualização a olho nu. Quando se apresentam com grandes dimensões, firmes à palpação, com morfometria nodular, provavelmente são sinais de ocorrência da

chamada foliculite perfurante ou mesmo de furunculose já instalada (GROSS et al., 2005).

As lesões pustulares, quando preservadas, têm base eritematosa e contém, no seu interior, o clássico conteúdo cremoso branco-amarelado. É fundamental, para sua caracterização como coleção líquida envolvendo o pêlo, o emprego de lentes de aumento (lupas, visor da Lâmpada de Wood). As pústulas não foliculares são muito mais características dos pênfigos superficiais, do impetigo e de outras enfermidades pustulares superficiais (LARSSON, 2007).

Tanto a extensão, assim como a intensidade do eritema e do edema subjacentes, são muito variáveis. O rompimento da porção superior da pústula, leva à formação das lesões vestigiais, alcunhadas de “colarinhos” epidérmicos, moldadas por restos de pele, que previamente encimavam a pústula. A presença destas lesões caducas, relativamente próximas umas às outras, originou modernamente a expressão de piodermite esfoliativa ou superficial disseminada (GROSS et al., 2005; IHRKE, 2006).

Ainda, no decurso evolutivo das foliculites bacterianas, há o assentamento de hiperpigmentação anular fronteiriça. A hiperchromia pontuada caracteriza bem o sítio das lesões primitivas servindo como indicio adicional da foliculite de origem bacteriana (SCOTT; MILLER JR.; GRIFFING, 2001; GROSS et al., 2005).

A falacrose é variável, mas está indubitavelmente presente quando da ocorrência de processo inflamatório prévio mais intenso. As máculas alopécicas, mal delimitadas, com aspecto em área de “roedura de traça” são bem evidenciadas nos caninos de pelame curto. Originam-se, provavelmente, da perpetuação do telógeno pós-inflamatório.

Todo este cortejo mórbido instala-se principalmente em áreas de rarefação pilar (regiões meso e hipogástrica ventral, axilares, torácica lateral e dorsal, interdigital). O prurido está presente em significativo número dos casos, porém com diferentes intensidades.

A predisposição para a instalação da foliculopatia bacteriana guarda estreita relação com tendência inerente à raça, de manifestar doenças de base. Não se considera que as condições de integridade gonadal ou do sexo e de faixa etária sejam variáveis de importância na predisponência.

O grande desafio é a diferenciação diagnóstica com outras foliculopatias inflamatórias (demodicose, dermatofitose), com o próprio impetigo, com as

enfermidades vésico-bolhosas de caráter auto-imune, com a dermatose pustular sub-corneal e também, com a pustulose eosinofílica estéril. (LARSSON, 2007).

Finalmente, a piodermite esfoliativa (piodermite superficial disseminada), entidade mórbida descrita e caracterizada de há muito (IHRKE; GROSS, 1994; GROSS et al., 2005), constitui-se em quadro bastante frequente entre os cães. Tem como agente causal e habitual o *S. intermedius*, que produz toxina esfoliativa causadora de esfoliação epidérmica (TERAUCHI et al., 2003). Este tipo de toxina também é produzida por outras espécies estafilocócicas, como *S. hyicus*, que acarreta lesões similares em suínos (FUTAGAWA et al., 2007). Em medicina humana refere-se às exotoxinas (tipos A e B), elaboradas pelo *S. aureus* (fago grupo 2 – tipos 71 e 55), presentes em otites e conjuntivites, acarretando em recém-nascidos (Doença de Ritter von Rittershain) e em crianças mais velhas quadro sindrômico, composto por pirexia, eritema difuso superposto por grandes bolhas flácidas, fruto de clivagem alta, que se rompem rapidamente originando áreas erosadas, circundadas por retalhos epidérmicos. A manobra de Nikolsky mostra-se positiva. Este preocupante quadro pode mimetizar a necrólise epidérmica tóxica (PREVOST; COUPPIE; MONTEIL, 2003; ALCHORNE, 2007).

A piodermite esfoliativa comumente sucede dermatoses de curso crônico, a exemplo da dermatose atópica canina. Este mesmo quadro alérgico tegumentar, nos pacientes humanos, se caracteriza pela presença de superantígenos estafilocócicos (MEMPHIL; LINA; HOJKA, 2003). Há cerca de seis anos, Hendricks et al. (2002) identificaram em cepas de *S. intermedius*, isoladas de piodermite caninas, superantígenos com enorme potencial blastogênico de linfócitos T. Na década passada, Edwards et al. (1997) descreveram e caracterizaram uma toxina estafilocócica, a partir de cepas de *S. intermedius* oriundas de casos de piodermite caninas, que denominaram de Enterotoxina estafilocócica canina do tipo C (SEC).

O curso da piodermite superficial disseminada secundária à dermatite atópica, sempre intensamente prurítica e com pele inflamada, provavelmente se deve à produção de superantígenos, provenientes de colonização bacteriana na pele de cães atópicos. As áreas glabras, usualmente acometidas (axilar e inguinal), apresentam retenção de umidade, calor e atrito perpétuos, condições que possibilitam a proliferação bacteriana, explicando a patogenia.

A piodermite em tela é contumaz em cães de pastoreio (Shetland, Collies, Border Collies, Australian Shepherds), de qualquer dos sexos e faixas etárias. Esta

tendência racial propicia elementos de suspeição de envolvimento de herança genética à predisposição de colonização bacteriana por estafilococos toxigênicos (GROSS et al, 2005).

Clinicamente, evidenciam-se máculas eritematosas de crescimento centrífugo, com resquícios pustulares, Os colarinhos epidérmicos evidenciados têm entre um a três centímetros de diâmetro médio. A evolução do quadro acaba por gerar, em face à coalescência lesional, lesões arciformes, alopecicas, crostosas, máculares hiperocrômicas e até, algumas que mimetizam aquelas da dermatofitose.

A diferenciação diagnóstica deve ser realizada com foliculite bacteriana, pênfigos superficiais, eritema pleomórfico, pustulose eosinofílica, dermatofitose dentre outras (GROSS et al, 2005).

Enfocar-se-á agora a etiologia das piodermites de per se. Sabe-se que a microbiota cutânea é constituída por bactérias residentes e transitórias. As bactérias do gênero *Staphylococcus* representam parte da microbiota bacteriana das superfícies cutânea e de mucosas de humanos e caninos (HILL; MORIELLO, 1994; SCOTT; MILLER JR.; GRIFFING, 2001; LEE; ZIPOLI; WEINBERG, 2003; INTORRE et al., 2007). Para alguns tratadistas, *S. intermedius* é considerado um constituinte da microbiota normal de cães, havendo relatos de percentuais de isolamento entre 32,0 % (BURKETT; FRANK, 1998) e até 97,0 % (GRIFFITH et al., 2007), a partir de amostras oriundas de caninos hígidos, desprovidos de qualquer lesão cutânea. Os principais sítios corporais mantenedores desta espécie bacteriana, são as regiões nasal e peri-anal e, sugere-se que ambas, especialmente a última, atuam como fontes de perpetuação e disseminação de *S. intermedius* para outras áreas corporais (DEVRIESE; DEPELSMAECKER, 1987).

Entretanto, há indícios de que *S. intermedius* seja constituinte da denominada microbiota transitória, conforme trabalho publicado na atual década (NAGASE et al., 2002), no qual aqueles autores, ao analisar amostras provenientes de humanos e de sete espécies distintas de animais, não obtiveram nenhum isolamento desta bactéria, a partir das amostras de origem canina.

Contudo, como o disposto anteriormente, há consenso entre grande parte dos autores, de que esta bactéria é o mais importante patógeno nas piodermites superficiais em caninos (DEBOER, 1990; DEBOER et al., 1990; NOBLE; LLOYD, 1997; SCOTT; MILLER JR.; GRIFFING, 2001; BES; GUERIN-FAUBLÉE; FRENEY,

2002; HILL et al., 2006). Ainda, segundo Ihrke (2006), este agente é um patógeno primário em cães.

Nesta década, têm-se relatado, com muito maior frequência, casos de piodermite canina causados por cepas de *Staphylococcus intermedius*, com resistência à meticilina e, também, a antibióticos de diferentes classes, inclusive à cefalexina (JONES et al., 2007; LOEFFLER et al., 2007; SAITO; BA-THEIN; FUKUYASU, 2007), mormente em piodermite profundas (MORRIS et al., 2006). Tal fato é análogo ao que se observa em medicina humana, com o isolamento de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM), causadoras de sérios problemas relacionados às infecções hospitalares em todo o mundo (LEE et al., 2003; MEMPHEL, 2003).

Cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina estão descritas desde a década de 60, passando a representar um problema mundial a partir da metade da década de 90 (AYLIFFE et al., 1998). Em 1972, Devriese et al. descreveram o isolamento de SARM a partir de amostras de leite, mormente daquelas de vacas mamíferas. Em humanos, desde o início da década de 80, são descritos casos de SARM adquiridas fora de ambientes hospitalares⁴, inclusive com ocorrência de surto de gastroenterite aguda causada por este patógeno (JONES et al., 2002). Em medicina veterinária, em recente trabalho irlandês, descreve-se o isolamento de cepas de SARM a partir de amostras obtidas de cães, cavalos, de felino e de coelho (O'MAHONY et al., 2005).

Na última década têm sido, também, relatado a ocorrência de quadros de piodermite superficiais caninas, causados por cepas de *Staphylococcus schleiferi* subespécie *coagulans*, patógeno com primeira descrição década de 80, a partir de pacientes humanos (FRENEY; BRUN; BES, 1988; KLUYTMANS et al., 1998). Nestes pacientes, *S. schleiferi* foi relatado como agente ocorrente em feridas infectadas, (KLUYTMANS et al. 1998), endocardites (JEAN PIERRE et al., 1989; LEUNG et al., 1999), osteomielites (JEAN PIERRE et al., 1989; CALVO et al., 2000), infecções do trato urinário (OZTURKERI et al., 1994), bacteremias (JEAN PIERRE et al., 1989; LATORRE; ROJO; UNZAGA, 1993) e, recentemente, em quadros de meningite.

⁴ CAMRSA do inglês: "community associated methicillin- resistant *Staphylococcus aureus*"

O primo isolamento deste patógeno em animais, foi obtido a partir de casos de piodermite canina, superficial e profunda (BES; GRERIN-FAUBLÉE; FRENEY, 2002). Neste mesmo ano (FRANK et al., 2002), descrevem-se casos de piodermite em cães por *S. schleiferi*, entretanto aqueles autores não especificam qual subespécie estava envolvida. Houve subsequente relato dele se constituir em possível agente causal de cerca de 30% dos casos de piodermite caninas recidivantes, tanto nas superficiais como profundas (FRANK et al., 2003). Para alguns (INTORRE et al., 2007), esta espécie bacteriana, em conjunto com *Staphylococcus intermedius*, constituem-se nos principais agentes causais de piodermite em cães.

Em recente trabalho (RICH et al., 2007), *S. schleiferi* subespécie *coagulans* foi considerado como o agente causal de piodermite e otites de cães do Reino Unido, apresentando nestes isolados, padrão incomum de sensibilidade à penicilina, condição esta pouco frequente quando comparada ao padrão de sensibilidade do *Staphylococcus intermedius*, quase sempre muito baixo, frente à este antibiótico. Está bem documentado que exotoxinas, produzidas por *Staphylococcus aureus*, estão relacionadas à intoxicação alimentar em humanos, e de igual forma nos casos de piodermite recidivante em humanos acometidos por dermatite atópica (BURKETT; FRANK, 1998; MEMPHIL; LINA; HOJKA, 2003). Similarmente, algumas cepas de *S. intermedius* são produtoras de exotoxinas (ALLAKER et al., 1991), sendo a enterotoxina estafilocócica do tipo C, dentre aquelas produzidas pelo *S. intermedius*, a mais comum (ALLAKER et al., 1991; EDWARDS et al., 1997). Sabe-se, também, que esta exotoxina, à semelhança das enterotoxinas do *S. aureus*, tem características de superantigenicidade (EDWARDS et al., 1997).

Ainda, segundo Edward et al. (1997), ao se investigar a produção de exotoxinas entre caninos clinicamente normais e daqueles com piodermite, não se constataram grandes diferenças. Quando se pesquisou o papel de exotoxinas produzidas pelo *S. intermedius* na perpetuação e recorrência de quadros piodérmicos em cães, observou-se que a produção de exotoxinas por cepas desta espécie bacteriana não tem importância exponencial no caráter recorrente da piodermite canina (BURKETT; FRANK, 1998).

Outras espécies de *Staphylococcus* spp podem estar envolvidas como agentes etiológicos de enfermidades bacterianas nos cães. Escassos relatos são encontrados em literatura médico veterinária, relativos ao isolamento, e ao possível

papel, de *Staphylococcus hyicus*, coco coagulase positivo, na etiologia de piodermite canina. Na década de 80, de acordo com estudo norte-americano (MEDLEAU et al., 1986), isolou-se este agente, em apenas uma dentre 215 amostras oriundas de caninos acometidos por quadros piodérmicos. Em trabalho recente (ABRAHAM et al., 2007), envolvendo 98 felinos, divididos em dois grupos, foi descrito o isolamento de *S. hyicus* em 4 % dentre aqueles portadores, de dermatopatia inflamatória.

Na espécie suína, segundo o estudo de Werckenthin et al. (2001), esta bactéria representa um importante problema em granjas de criação, por ser o agente etiológico da epidermite exsudativa (“greasy pig disease”), piodermite de caráter agudo, que, na sua forma sistêmica, pode evoluir para óbito do animal. Constitui-se em patógeno comumente isolado a partir do tegumento de animais desta espécie, tendo sido demonstrado, que importante percentil das cepas são produtoras de toxinas esfoliativas (FUTAGAWA et al., 2007).

O *Staphylococcus warneri*, coco coagulase negativo, constitui-se em uma espécie raramente isolada do tegumento de caninos. Segundo Nagase et al. (2002), esta bactéria pode ser isolada em cerca de 30% das amostras oriundas da pele de humanos hígidos. Em contrapartida, neste mesmo estudo, aqueles autores não obtiveram nenhum isolamento desta bactéria, a partir de 25 cães saudáveis. Ainda, na espécie humana, esta bactéria foi identificada em percentis de aproximadamente 44 %, dentre espécies de *Staphylococcus* coagulase negativos, isolados a partir de amostras colhidas das mãos de equipes de enfermagem, militantes em Unidades de Terapia Intensiva de neonatos, nos EUA (CIMIOTTI et al., 2007). Por outro lado, na espécie canina, foi relatado o caso de um canino, com diagnóstico firmado de meningoencefalite trombótica, do qual se isolou o *S. warneri*, a partir de amostra de líquido cefaloraquidiano (ESPINO et al., 2002). Segundo Bagcigil et al. (2007), em um estudo envolvendo 400 animais de quatro diferentes espécies, a partir de amostras coletadas de mucosa nasal, obteve-se o isolamento de *S. warneri* em duas de um total de 63 amostras, oriundas de equinos e cães.

Para que se logre êxito no manejo terapêutico das piodermites em geral, além da instituição de terapia apropriada de per se, o clínico deve buscar a identificação e sua subsequente correção e, ainda, dentro do possível, a eliminação da doença ou da causa de base (CURTIS, 1998; DEBOER; PUKAY, 1993; SCOTT; MILLER JR.; GRIFFING, 2001). Dentre as inúmeras enfermidades predisponentes à ocorrência de piodermites, alcunhadas como “causas de base”, as mais habitualmente

incriminadas são as dermatopatias: alérgicas (dermatite alérgica à picada de pulgas e a carrapatos, dermatites trofoalérgica e atópica), parasitárias (demodicose, escabiose), fúngicas (dermatofitose e dermatomicose), endocrinopáticas com reflexos cutâneos (hipotireoidismo, hiperadrenocorticismo, anormalidades tegumentares relacionadas a hormônios gonadais), displasias foliculares, disqueratinizações e/ou complexo seborréia, além de resultar de terapia prolongada com drogas imunossupressoras ou imunomoduladoras (corticoideterapia, quimioterapia oncológica) e de manejo higiênico inadequado (CURTIS, 1998; SCOTT; MILLER JR.; GRIFFING, 2001).

Ihrke (2006) incluiu, ainda, como possíveis causas predisponentes à ocorrência de piodermites, a chamada hipersensibilidade bacteriana, as imunodeficiências, a presença de cepas de *S.intermedius* resistentes e os quadros de etiologia não estafilocócica. Segundo aquele autor californiano, um quadro piodérmico somente pode ser classificado como idiopático quando todo e qualquer procedimento diagnóstico tenha falhado na identificação de causa predisponente.

Portanto, faz-se necessária uma exaustiva busca de eventual enfermidade primária ou de causa de base, considerando-se, além dos dados anamnésicos e do exame físico coligidos, também os fatores relacionados à resenha (idade, raça e sexo). Contudo, à despeito de uma rigorosa pesquisa para identificação, correção e, quando possível, eliminação da doença ou fator predisponente, em um considerável número de casos de piodermites superficiais, geralmente naquelas de caráter crônico e recidivante, não se consegue determinar as causas, determinantes ou perpetuantes, ou a doença primitiva, a despeito de uma exaustiva investigação clínica, embasada em pormenorizada anamnese e, também, na realização de diferentes exames complementares. Nestas circunstâncias, tal modalidade de piodermite é então apropriadamente designada, de piodermite superficial crônica recidivante idiopática (CURTIS, 1998; MULLER, et al., 1998; SCOTT; MILLER JR.; GRIFFING, 2001).

Em serviços de referência e especializados, no atendimento dermatológico veterinário, é corriqueiro a evidenciação de elevado número de pacientes portadores desta modalidade de infecção tegumentar, ocasionando um dispendioso e exaustivo trabalho investigativo de parte do clínico na busca da determinação da condição predisponente, além de repetidos retornos do paciente e do óbvio investimento financeiro relacionado a medicamentos e honorários profissionais, dispendido pelos

donos destes pacientes caninos. Todo este cenário ocasiona exaustão de ânimo dos proprietários e, ao mesmo tempo, representa uma frustração para o clínico, frente à incapacidade de solução definitiva da dermatopatia.

No que tange à terapia das piodermites superficiais, é notória a obtenção de sucesso quando se utiliza de drogas antibacterianas por via oral, preferencialmente com ação bactericida e de espectro de ação restrito. Seguindo estes preceitos, é contumaz o emprego de fármacos das famílias das cefalosporinas e das quinolonas, embora inúmeros outros possam ser utilizados (quadro1). Como complemento à terapia sistêmica, recorre-se, de forma usual, à terapia tópica concomitante, através de banhos regulares com xampus ou sabonetes anti-sépticos e de aplicações externas de soluções adstringentes e bactericidas (DEBOER et al., 1990; SCOTT; MILLER JR.; GRIFFING, 2001; HOORSPOOL et al., 2004). Contudo, após um período variável, mas habitualmente curto, ocorre recidiva do quadro clínico de piodermite, obrigando o clínico a instituir um novo curso de antibióticoterapia o que, obviamente, resulta em gasto financeiro importante para os proprietários destes animais, principalmente naqueles de peso corpóreo elevado. Não se deve, ainda, olvidar da sempre presente possibilidade de surgimento de efeitos farmacodérmicos ou colaterais sistêmicos.

QMT	Classe	Ação	Vantagens	Desvantagens	Reações Adversas	Interação	Dose (mg / Kg)
AMC	Amino Penicilínico (4:1)	BCD	Espectro, raros efeitos adversos	Custo, sensível à umidade, ação "in vivo" versus "in vitro"	GE, "rash" cutâneo, PU/PD, alterações comportamentais claudicação	Falsa glicosúria em fitas reagentes	12,5 VO bid
AMP	Amino penicilínico	BCD	Custo	Inefetivo em presença de betalactamase	GE, hipercinesias	Reduz biodisponibilidade do atenolol, antagonico com outros ATB	10-20 VO tid
CFE	Cefalosporínico (1ª geração)	BCD	Intervalo posológico, espectro, raras resistências, penetração tecidual	GE, excitação ou depressão, ptialismo	Farmacodérmica	Falso positivo no Teste Coombs, falsa glicosúria, em fitas reagentes	20 – 30 VO bid
CLI	Lincosamideo	BST	Intervalo posológico	Efetividade (75 %)	GE, bloqueio neuromuscular (aminoglicosídeo), antagonico com macrolídeos	Macrolídeos, acetamídicos	10 VO/SC sid
CLO	Acetamídico	BST	Espectro	Discrasias sanguíneas	Retardo cicatricial Redução síntese de Ig, anemia	Potencializa ação de barbitúricos, anti-convulsivantes, digoxina. Falsa glicosúria	25 – 50 VO tid
CTF	Cefalosporínico (3ª geração)	BCD	Intervalo posológico, espectro, sinergismo com aminoglicosídeos	ooo	Anemia, leuco e trombocitopenia (dose-dependente)	Nefrotóxico com aminoglicosídeo	2 – 4 SC bid / sid
DOX	Tetraciclínico	BST	Espectro	ooo	GE, esofagite, farmacodermia, hepatotoxicidade, neutropenia	Fe, Al, NaHCO ₃ , Ca, Mg, anti-convulsivantes, aminoglicosídeos, cefalosporínicos	4,5 - 11 VO, IV bid
ENR	Quinolona	BCD	Espectro, penetração tecidual, intervalo posológico, rápida absorção	Custo, evitar em jovens	GE, retinotoxicidade, farmacodermia, dano cartilágneo, fascite necrotizante	Antagonismo com anti-ácidos, Antineoplásico, nefrotóxico com ciclosporina	2,5 – 5,0 VO sid / bid
GEN	Aminoglicosídeo	BCD	Sinergismo com B-lactâmicos, intervalo posológico	Espectro restrito em estafilococis	Nefro e ototoxicidade	Ototoxicidade com diuréticos, cefalexina	4 – 6,5 IM / SC sid
SUT	Sulfonamídico e Pirimidínico (5:1)	BST	Custo, intervalo posológico	Efeitos colaterais	CCS, anemia, hepatotoxicidade, poliartrite, vasculite, farmacodermia	Potencializa anticoagulantes e anticonvulsivantes	15 – 30 VO sid

ATB: antibióticos QMT: quimioterápicos BCD: bactericida BST: bacteriostático Ig: imunoglobulinas GE: gastroenterite; PU: poliúria; PD: polidipsia: .sid: *semel in dien* (uma vez por dia); bis: *bis in dien* (duas vezes por dia); tid: *ter in dien* (três vezes por dia)

AMC: amoxicilina com clavulanato de potássio AMP: ampicilina; CFE: cefalexina; CLI: clindamicina; CLO: cloranfenicol; CTF: ceftiofur; DOX: doxiciclina; ENR: enrofloxacin; GEN: gentamicina; NOR: norfloxacin; SUT: sulfametoxazol e trimetropim

Fonte: IHRKE, P.J. Integumentary Infections. In: GREENE, C. E. (Ed). **Infectious diseases of the dog and the cat**. 3. ed. St Louis: Saunders Elsevier, 2006. p. 807-815. modificado

Quadro 1 - Quimioterápicos antimicrobianos utilizados em piodermites superficiais caninas

Em relação à prolongada terapia da piodermite superficial crônica recidivante idiopática, o profissional veterinário pode recorrer à imunoterapia com imunomoduladores contendo bacterinas produzidas a partir de agentes bacterianos comumente causadores de piodermite caninas (DEBOER; PUKAY, 1993; MULLER et al., 1998; OTSUKA; LARSSON, 2003), a exemplo do Staphage Lysate^{®5} (DEBOER et al., 1990; SCOTT; MILLER JR.; GRIFFING, 2001) e do Estafilin^{®6}, sintetizados, respectivamente, a partir de cepas de *Staphylococcus aureus* e de *Staphylococcus aureus* conjuntamente com *Staphylococcus intermedius*.

Por ocasião da utilização do Staphage Lysate[®], deve-se iniciar antibioticoterapia prévia e concomitante, por período mínimo de 21 dias, sendo que após a suspensão do antibiótico, deve ser implementada a manutenção da medicação imunoterápica, de acordo com o protocolo proposto pelo fabricante.

No caso do imunomodulador Estafilin[®] é, também, necessária antibioticoterapia prévia, com duração de aproximadamente 21 dias, período após o qual, iniciam-se as aplicações do produto, de acordo com o protocolo proposto pelo fabricante. A recomendação é a de se aplicar 0,2 mililitros nos dias 1, 2 e 3, mantendo-se este mesmo volume entre os dias 5 a 19, com posterior aumento da dose para 0,4 ml nos dias 21, 25, 29 e 33. Finalizados os 33 dias iniciais do protocolo, recomenda-se a manutenção das aplicações, porém em volume de 0,5 mililitros, a cada 10 dias.

A despeito do exato mecanismo de ação destes produtos ainda ser desconhecido, sua utilização vem, já há alguns anos, crescendo gradativamente de maneira diretamente proporcional ao número, evidenciado e cada vez maior, de casos de piodermite superficial crônica recidivante idiopática que são diagnosticados. Entretanto, nas escassas publicações existentes (DE BOER et al., 1990; DE BOER; PUKAY, 1993; SCOTT; MILLER JR.; GRIFFING, 2001), abordando tal modalidade terapêutica, inexistem dados consistentes de sua real eficácia, principalmente em comparação, com outras alternativas de terapia.

Ainda, no que tange à aplicação de bacterinas, existe relato da utilização de bactéria autógena, sintetizada a partir de cepas de *S. intermedius* oriundas dos

⁵ Delmont Laboratories[®], EUA ; frasco de 10 ml (contendo 120 a 180 x 10⁶ UFC de *S. aureus* e 100 x 10⁶ de bacteriófagos estafilocócicos)

⁶ Instituto Dermatológico Veterinário[®], Buenos Aires, Argentina; frasco-ampola 5 ml,; (composto por cepas de *S. aureus* e *S. intermedius*, 1 x 10⁶ bactérias / ml)

próprios caninos, acometidos por piodermite superficial recidivante idiopática, e que, segundo os autores, mostrou-se método alternativo, seguro e eficaz no manejo da enfermidade (CURTIS; LAMPORT; LLOYD, 2006).

No afã da busca de alternativa terapêutica para o controle das piodermites superficiais recidivantes idiopáticas caninas têm-se recorrido a duradouros protocolos de antibioticoterapia, em subdosagem ou em dosagem plena, muito embora empregada de forma descontínua, configurando a terapia em pulsos, ou também, pulsoterapia. Afora Ihrke (2006), outros tratadistas recomendam que este esquema terapêutico, insólito à luz da cinética de multiplicação bacteriana, deve ser reservado somente àqueles casos em que os protocolos clássicos e usuais tenham fracassado, tornando o clínico refém das recidivas que se repetem.

Quando da opção por este regime heterodoxo de tratamento deve-se pesar os riscos da subdosagem tais como: efeitos adversos dos antibióticos recomendados neste protocolo, a indução de resistência do patógeno ao antibiótico e a possível disseminação ambiental de cepas bacterianas resistentes. Também, como fator ponderável, inclui-se o custo relativamente alto do procedimento e da necessária monitorização do paciente por longo prazo (IHRKE, 2006; LARSSON, 2007, informação pessoal) ⁷.

Como antibióticos indicados para regimes de terapia em pulso, incluem-se a cefalexina, a enrofloxacin, a marbofloxacin, a amoxicilina com clavulanato de potássio e a hoje, indisponível no Brasil, oxacilina (CARLOTTI et al., 2004; IHRKE, 2006).

No Brasil, assim como em outros países, nos últimos anos, tem-se utilizado cada vez mais a pulsoterapia, como uma alternativa terapêutica no manejo de casos de piodermites recidivantes (CARLOTTI et al., 2004; LUCAS et al., 2006). Tal como a imunoterapia, os trabalhos, acerca de seu emprego, são ainda, em número muito restrito, sendo alguns, inclusive de caráter anedótico (CURTIS, 1998; SCOTT; MILLER JR.; GRIFFING, 2001), diferentemente do constatado quanto ao emprego, em medicina humana, que dela se utiliza em escala bem maior, já há algum tempo.

Em dermatologia humana, é freqüente, o uso da pulsoterapia com drogas antifúngicas no tratamento e controle de onicomicoses e dermatofitoses (BONIFAZ;

⁷ Informação fornecida por LARSSON, C.E. no Curso de Especialização em Dermatologia Veterinária no ano de 2007

CARRASCO-GERARD; SAÚL, 1997; GUPTA; LYNDE; KONNIKOV, 2001). Como exemplo de outra dermatopatia, na qual se utiliza a pulsoterapia, de forma corriqueira, se tem o pioderma gangrenoso. Tal doença é de caráter imuno-mediado e tem causa desconhecida. Nesta enfermidade, há inúmeros artigos em que se descreve a utilização da glicocorticoideterapia na forma de pulsos, e isto desde a década de 1980 (GALUN; FLUGELMAN; RACHMILEWITZ, 1986; FUTAMI et al., 1998; YAMAUCHI et al., 2003).

Em recente artigo publicado (SCHMIDT et al., 2006), relata-se o uso da ciclofosfamida, associada ao emprego de azatioprina ou de metotrexato, sob a forma de tratamento em pulsos, em pacientes com Doença de Crohn, refratários à terapia habitual com glicocorticóides. Neste mesmo último trabalho referido, descreve-se ainda, a utilização com resultados satisfatórios, de pulsoterapia com ciclofosfamida, em pacientes com pioderma gangrenoso e eritema nodoso.

Em virtude da escassez, na bibliografia médico veterinária (DeBOER, 1990; DEBOER et al., 1990; LUCAS et al., 2006), de trabalhos que avaliem o tratamento da piodermite superficial crônica recidivante idiopática, com acompanhamento dos pacientes, assim como, daqueles que comparam a eficácia da imunoterapia e da pulsoterapia no manejo desta enfermidade, decidiu-se realizar o presente trabalho, visando preencher a lacuna existente no controle das contumazes e desafiantes piodermites superficiais crônicas recidivantes idiopáticas.

2 OBJETIVOS

Tem-se como fulcro do presente trabalho:

- 1) identificar as principais espécies bacterianas envolvidas nos quadros de piodermite superficial crônica recidivante idiopática e determinar a frequência de isolamento.
- 2) determinar a sensibilidade das cepas bacterianas isoladas frente a antibióticos comumente empregados.
- 3) comparar a eficácia e a segurança da imunoterapia por meio da administração do imunomodulador Estafilin[®] frente às pulsoterapias de “finais de semana” e “semanas alternadas”, utilizando-se de caninos portadores de piodermite superficial crônica recidivante idiopática, por período de três meses de acompanhamento.

3 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi executado de acordo com o protocolo experimental aprovado pelas Comissões de Ética do Hospital Veterinário e Bioética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

Utilizou-se, neste estudo, desenvolvido em período de 21 meses (junho de 2006 a fevereiro de 2008), amostragem inicial de 35 espécimes caninos, domiciliados, de quaisquer dos sexos, independentemente da definição racial, com idades variáveis, e diagnóstico cabalmente estabelecido de piodermite superficial crônica recidivante idiopática, trazidos para atendimento na rotina clínica do Serviço de Dermatologia do Departamento de Clínica Médica e do Hospital Veterinário (HOVET) da Unidade e da Instituição retro referidos.

3.1 ESTABELECIMENTO DO DIAGNÓSTICO

O estabelecimento do diagnóstico baseou-se em pormenorizada anamnese e na evidenciação de lesões cutâneas características de piodermite superficial (SCOTT et al., 2001), dentre as quais, incluíram-se máculas de alopecia, pápulas, nódulos, pústulas, crostas, erosões, escamas e lesões em “colarinhos epidérmicos” ou em “alvo” evidenciadas, ao exame físico. Somente aqueles cães com diagnóstico firmado de foliculite bacteriana superficial e piodermite superficial disseminativa foram incluídos no presente trabalho.

É fundamental ressaltar que, no período em tela, não se pôde estabelecer o diagnóstico de impetigo, piodermite muco-cutânea ou dermatofilose, não estando, portanto, tais quadros representados no presente estudo.

Na anamnese, investigou-se meteticulosamente a evolução do quadro, visando caracterizar a cronicidade e número de episódios de recidivas do quadro mórbido, para configurar o aspecto recidivante da piodermite superficial, assim como a existência de prurido prévio ao surgimento das lesões, com o intuito de avaliar a existência de eventual dermatite alérgica de base. Os proprietários foram arguidos sobre a realização de uso regular de medicamentos profiláticos contra ectoparasitos.

Indagou-se, ainda, sobre a realização de tratamentos antibióticos prévios e do grau de resposta do paciente frente à antibioticoterapia porventura instituída anteriormente.

No exame físico, foi avaliada a existência de um ou mais tipos lesionais, dentre aqueles retro-referidos, bem como a extensão do cortejo lesional do paciente, caracterizando o mesmo como generalizado, quando havia o acometimento de cinco ou mais áreas corpóreas distintas.

Para a inclusão no estudo, todos os cães foram submetidos à coleta de material para confecção de exame parasitológico de raspado de pele e pêlos e/ou cultivo micológico, quando necessário, para eliminar, respectivamente, a possibilidade de acometimento por dermatopatia parasitária (demodicose ou escabiose) ou fúngica (dermatofitose ou dermatomicose). Na dependência da existência de sintomas clínicos e de dados anamnésicos sugestivos de etiologia endócrina, foram colhidas amostras de sangue para realização de dosagens séricas de colesterol, triglicérides, fosfatase alcalina e de níveis hormonais (basais e pós-supressão) tireoideanos e/ou adrenais.

3.2 COLETA DE MATERIAL PARA CULTURA BACTERIANA E ANTIBIOGRAMA

Após a exclusão daqueles animais portadores de piodermite superficial crônica recidivante de causas definidas, procedeu-se à coleta efetiva de material para realização de cultura bacteriana sucedida por antibiograma, segundo metodologia preconizada no Serviço de Dermatologia, a partir de amostras obtidas das áreas lesadas, utilizando-se zaragatoas alginatadas estéreis, que foram colocadas em embalagem contendo meio de transporte apropriado (Meio de Stuart).

Após o encaminhamento ao Laboratório de Imunodiagnóstico do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (VCM / FMVZ / USP), inicialmente, as amostras foram semeadas em meios Ágar-sangue e Ágar-MacConkey, procedendo-se à leitura das placas, após incubação à 37 ° C por 24 horas. Os patógenos presentes nas placas, contendo amostras que geraram colônias com aspecto morfológico de *Staphylococcus* sp, foram submetidas às provas de catalase e coagulase. A seguir,

realizou-se a identificação da espécie de *Staphylococcus* pelo sistema API Staph^{®1}. A caracterização do único isolamento de *Micrococcus* sp foi, também, realizado pelo API Staph[®].

Após a identificação do agente bacteriano, procedeu-se ao antibiograma, de acordo com Método de Kirby-Bauer (MORRIS et al., 2006), utilizando-se de discos com fármacos bactericidas (amoxicilina com clavulanato de potássio, ampicilina, cefalexina, ceftiofur, enrofloxacina, gentamicina, norfloxacina) e bacteriostáticos (clindamicina, cloranfenicol, doxiciclina e sulfametoxazol com trimetoprima, também denominado cotrimoxazol).

Uma vez caracterizado o quadro piodérmico como piodermite superficial crônica recidivante idiopática, os cães, participantes do estudo, foram aleatoriamente alocados em um dos três grupos propostos, quais sejam, Grupo I: aqueles submetidos à imunoterapia, Grupo II: aqueles submetidos à antibioticoterapia em pulsos “de finais de semana” e Grupo III: submetidos à antibioticoterapia “em semanas alternadas”. Todos os animais antes de serem incluídos nos distintos grupos e do início efetivo do respectivo protocolo terapêutico, foram submetidos à antibioticoterapia, “per os”, com cefalexina, na dose de 20-30 miligramas por quilograma de peso, a cada 12 horas, por 21 dias consecutivos.

No decorrer do protocolo, para os três grupos, preconizou-se, concomitantemente, ao protocolo terapêutico, a realização de higiene rotineira com base ensaboante anfótera, sob a forma de sabonete em barra, isento de ação bactericida.²

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS ANIMAIS NOS GRUPOS

Na seqüência, para os animais do Grupo I foi prescrita a imunoterapia com o imunomodulador Estafilin[®], por via subcutânea, de acordo com as orientações do fabricante. A recomendação é de aplicações na dose de 0,2 mililitros, nos dias 1, 2 e 3, e em dias alternados, entre os dias 5 e 19; 0,4 ml a cada 4 dias, nos dias 21, 25,

¹ de acordo com o manual de procediemnto fornecido pelo fabricante (Bio Merieux, 69280 Marcy l'Étoile France ref. 20500)

² DOVE[®] - IGI Industrial Ltda - sabonete em barra de 100 g

29 e 33 e, subsequentemente, 0,5 ml a cada 10 dias. Na seqüência, mantêm-se as aplicações, porém em volume de 0,5 ml, a cada 10 dias.

Os animais do Grupo II foram submetidos à pulsoterapia antibiótica de “finais de semana”, na qual o paciente recebeu o medicamento somente por dois dias da semana, não havendo administração da cefalexina nos cinco dias subsequentes, de forma intercalada. Por questões de facilidade de execução do protocolo, sugeriu-se aos proprietários dos animais alocados neste grupo, que administrassem o medicamento aos sábados e domingos e interrompessem a administração entre as segundas e sextas-feiras.

Por sua vez, aqueles alocados no Grupo III, foram submetidos à pulsoterapia antibiótica em “semanas alternadas”, na qual, inicialmente, o paciente recebeu o medicamento por sete dias consecutivos, permanecendo sem a medicação na semana subsequente. No período seguinte, o fármaco voltou a ser administrado por sete dias e ocorreu a interrupção nos 14 dias seguintes. Gradativamente ocorreu um aumento do intervalo de dias em que o antibiótico não foi administrado, e por outro lado, manteve-se constante o período de administração por sete dias, visando-se manter o paciente por uma semana sob terapia e interrupção desta por até 21 dias.

Vale ressaltar que tanto o tratamento imunoterápico (Grupo I) como nos dois protocolos (Grupos II e III) de pulsoterapia antibiótica só foram iniciados após a conclusão do tratamento inicial, utilizando-se antibiótico cefalosporínico, conforme o referido anteriormente.

Todos os animais participantes do estudo, independentemente de eventuais recidivas, foram acompanhados por um período de, pelo menos, três meses, por meio de avaliações clínicas regulares, de frequência mensal.

A eficácia do protocolo foi caracterizada como “plena” – repilação e ausência de lesões características, “moderada” – involução de mais de 50% do quadro sintômato-lesional, primitivamente evidenciado e, “insatisfatória” – involução inferior a 50% relativamente ao quadro original, sempre ao final dos 90 dias de acompanhamento.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DOS ANIMAIS DO ESTUDO

Os animais que apresentaram efeitos adversos, principalmente relacionados ao sistema digestório (êmese e diarreia), tiveram o tratamento suspenso e a medicação foi substituída por enrofloxacin³, por via oral, na dose de 5 miligramas por quilograma de peso, a cada 12 horas.

Os 14 animais, distribuídos entre os grupos, que não compareceram a duas avaliações consecutivas, foram excluídos do presente estudo, em face à interrupção do acompanhamento clínico.

3.5 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRAGEM

A amostragem, ao início da realização do trabalho, consistiu-se de 35 cães, de distintas faixas etárias e raças, de quaisquer dos sexos. Quatorze deles foram excluídos dos grupos aos quais pertenciam, devido ao não comparecimento em dois ou mais retornos, para acompanhamento da evolução do quadro piogênico.

Desta forma, a constituição dos Grupos I, II e III foi de, respectivamente, sete, oito e oito animais. Ressalte-se que o cão (SPIKE) de número seis foi, sucessivamente, incluído nos três grupos, em momentos distintos.

3.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi executada para a avaliação de variáveis qualitativas (sexo, resposta ao tratamento, resultado de cultura bacteriana) e quantitativa (idade), considerando, para os dois tipos de variáveis, nível de significância de 5%.

³ Baytril ® - Bayer Saúde Animal – comprimidos de 15, 50 ou 150 mg ; Flotril ® - Schering-Plough Coopers – comprimidos de 50 ou 150 mg

Para as variáveis qualitativas, utilizou-se o teste do Qui-Quadrado, ou Exato de Fisher, quando necessário. Considerou-se como significativo o valor de $p < 0,05$.

Para a variável quantitativa (idade), o teste utilizado foi a Análise de Variância (ANOVA), considerando-se como significativo o valor de $p < 0,05$.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No quadro 2, dispõem-se os 21 animais participantes do experimento, segundo a definição racial, idade e sexo.

ANIMAL	NOME	RAÇA	IDADE (meses)	SEXO
1	UXMAL	Cocker	137	Macho
2	FRANCESCO	Poodle	91	Macho
3	DOMINIQUE	Poodle	76	Fêmea
4	LECA	P. alemão	68	Fêmea
5	DEXTER	P. alemão	65	Macho
6	SPIKE	Weimaraner	102	Macho
7	JULLY	Cocker	71	Fêmea
8	TWIN	Poodle	128	Macho
9	LUCKY	Schnauzer	91	Macho
10	DILAN	Bichon frisé	156	Macho
11	ULLER	Bull terrier	53	Fêmea
12	SHIRAZ	Dogue alemão	23	Macho
13	YANKA	Weimaraner	123	Fêmea
14	REBECA	Poodle	166	Fêmea
15	JULY	Poodle	157	Fêmea
16	NINA	Poodle	181	Fêmea
17	LILLY	Maltês	103	Fêmea
18	DOLLY	Poodle	71	Fêmea
19	SHIVA	Cocker	95	Macho

Quadro 2: Arrolamento dos animais participantes do experimento, segundo a definição racial, idade e sexo (FMVZ/USP; 2006-2008). São Paulo – 2008

O animal SPIKE, macho, da raça Weimaraner (Nº 6), com 102 meses de idade, ingressou, em momentos distintos, nos três Grupos do experimento, face à recorrência do quadro lesional. Desta maneira, considerando o número parcial de integrantes de cada um dos três grupos do experimento, obteve-se o número total de 23 animais participantes.

O número de cães, envolvidos no presente estudo, equipara-se à amostragem de cães participantes de trabalho norte-americano, realizado na década

passada (DEBOER et al., 1990), que teve como objetivo avaliar a eficácia de bacterina estafilocócica comercial (Staphage lysate[®] / SPL), também, em 21 animais. A magnitude da amostragem ora utilizada, também, está muito próxima daquela, de estudo brasileiro similar (LUCAS et al., 2006). Em contrapartida, a amostragem deste trabalho foi, de no mínimo, o dobro daquela de recente trabalho (CURTIS; LAMPORT; LLOYD, 2006), que objetivou determinar a eficácia de vacina estafilocócica autógena, executado com apenas 10 cães.

Em relação à faixa etária, no presente estudo, as menores e maiores idades evidenciadas foram, respectivamente, de 23 e 181 meses, com média de 102,3 meses. Desta forma, pôde-se caracterizar que o surgimento do quadro sintômato-lesional, desta enfermidade, ocorre em animais adultos, maduros ou senectos, observação esta que difere do disposto em trabalho norte-americano (DEBOER, 1990), segundo o qual inexistente predisposição etária nesta enfermidade, bem como naquele de Curtis; Lamport; Lloyd (2006), que referiram média de idade de 58,8 meses para o surgimento das primeiras lesões em quadros de piodermite recidivante, havendo, portanto, diferença importante com a média de idade ora observada. Em estudo brasileiro pretérito (OTSUKA; LARSSON, 2003)¹, no qual se utilizou o imunomodulador Staphage Lysate[®], observou-se uma média de idade de 60 meses,

Na comparação da média de idade entre os grupos de animais (Grupos I, II e III), conforme disposto na tabela 1, observou-se que, baseado na análise descritiva, apesar de haver indicações de que a faixa etária era maior no Grupo III, o teste utilizado (ANOVA) apontou não haver diferença da média entre os três grupos, sob o ponto de vista estatístico ($p < 0,05$).

¹ Informação propiciada em aula ministrada na **Disciplina VCM 5728 – Infecções e imunidade nos carnívoros domésticos**, em 16 de janeiro de 2003, do Programa de PG em Clínica Veterinária do VCM da FMVZ / USP

Tabela 1 – Comparação dos animais incluídos nos três grupos do experimento, segundo a média de idade (meses), mediana, desvio-padrão, idades mínima e máxima (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008

Parâmetros (idade)	Grupo I N=7	Grupo II N=8	Grupo III N=8
média	87,1	104,9	111,0
mediana	76,0	111,0	99,0
desvio padrão	25,7	49,0	47,4
mínima	65	23	42
máxima	137	166	181

Da totalidade dos animais participantes, 12 eram fêmeas e 11 machos, com percentuais de, respectivamente, 52,2 % e 47,8 %. Estes valores relativos diferem daqueles observados em recente trabalho europeu (CURTIS; LAMPORT; LLOYD, 2006), no qual se evidenciou 80,0% dos casos em cães machos, contudo, a amostragem analisada por aqueles autores, foi menor, envolvendo apenas 10 caninos.

Os dados do presente estudo, relativos ao sexo, permitem inferir que, nesta enfermidade, *a priori*, não há predisposição sexual significativa, corroborando os resultados do trabalho de DEBoer (1990), que relatou inexistir predisposição sexual em casos de piodermite superficial recidivante.

De acordo com o disposto na tabela 2, elaborada com o objetivo de se comparar o percentual relativo a sexo, em cada um dos três grupos de “per se”, utilizou-se do teste do Qui-Quadrado. Através deste, pôde-se observar que, nos resultados descritivos, apesar de aparentemente existir maior percentual de fêmeas no Grupo III, não houve diferença nestas distribuições, sob o ponto de vista estatístico ($p < 0,05$).

Tabela 2 – Comparação dos animais nos três grupos do experimento, segundo o sexo (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008

			Grupos			Total
			I	II	III	
Sexo	Macho	N	4	5	2	11
		%	57,1%	62,5%	25,0%	47,8%
	Fêmea	N	3	3	6	12
		%	42,9%	37,5%	75,0%	52,2%
Total		N	7	8	8	23
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Trabalhos disponíveis na bibliografia atinentes a esta modalidade de piodermite, e relativos à predisposição racial, insolitamente, são escassos. No presente trabalho, a raça mais representada foi a Poodle, com oito (38,0 %) cães e, na sequência, a raça Cocker spaniel contribuiu com quatro (19,0 %) animais. Este último valor aproxima-se daquele evidenciado em estudo europeu similar (CURTIS; LAMPORT; LLOYD, 2006), no qual a raça Cocker spaniel correspondeu a 20% dos animais participantes. As outras raças representadas foram Pastor alemão e Weimaraner (ambas com 9,5 %). Completando o restante da amostragem, Bichon frisé, Bull terrier, Dogue alemão, Maltês e Schnauzer, todas com cerca de 4,7 %.

Todos os animais participantes, do presente ensaio, apresentaram nítida definição racial, não se observando nenhum animal de raça indefinida, coincidindo com os dados de predisposição observados por Curtis; Lamport; Lloyd (2006), em cujo trabalho todos os cães apresentavam precisa definição racial. Tal situação, talvez se explique por uma provável maior busca de assistência médico-veterinária, por parte de proprietários de animais de raças. Em contra partida, seria precipitado afirmar que, nesta doença, o acometimento de animais sem raça definida, não possa ocorrer. Em virtude do número, não tão grande, de animais englobados neste estudo, não é possível fazer qualquer ilação.

Nome		Pelame			Distribuição			Tipo lesional				
	PRU	Ina	Rar	Alo	LOC	DIS	GEN	AC	FS	CL	PT	AE
Grupo I												
Uxmal	P	P	-	-	-	P	-	-	P	-	P	-
Francesco	P	P	-	-	-	-	P	P	P	P	P	-
Dominique	P	P	-	-	-	P	-	P	P	-	P	-
Leca	-	-	P	-	P	-	-	-	P	-	P	-
Dexter	-	-	P	-	P	-	-	-	-	-	P	-
Spike !	-	-	-	P	-	P	-	P	P	-	P	-
Jully	-	P	-	-	P	-	-	-	-	-	P	-
	PRU	Ina	Rar	Alo	LOC	DIS	GEN	AC	FS	CL	PT	AE
Grupo II												
Twin	P	-	P	-	-	P	-	P	-	-	P	-
Lucky	-	-	P	-	-	P	-	-	P	P	P	-
Dylan	P	P	-	-	-	-	P	P	P	-	P	-
Uller	-	P	-	-	-	P	-	-	P	-	P	-
Chiraz	-	-	-	P	-	-	P	P	P	-	P	P
Yanka	P	-	-	P	-	P	-	P	-	-	P	-
Rebeca	P	P	-	-	-	-	P	P	-	-	P	-
Spike 2	-	-	-	P	-	P	-	P	P	-	P	-
Grupo III												
Jully	-	-	-	P	P	-	-	-	-	-	P	-
Spike 3	P	-	-	P	-	P	-	P	P	P	P	-
Nina	-	-	P	-	-	-	P	P	P	P	P	-
Lilly	P	P	-	-	-	-	P	-	-	P	P	-
Dolly	-	P	-	-	P	-	-	P	P	-	P	-
Shiva	P	-	P	-	-	P	-	-	-	-	P	-
Camomila	P	-	-	P	-	-	P	P	P	-	P	-
Scheck	P	P	-	-	-	P	-	P	-	P	P	-
	12 (52,1)	10 (43,5)	6 (26,1)	7 (30,4)	5 (21,7)	11 (47,8)	7 (30,4)	14 (60,8)	14 (60,8)	6 (26,0)	23 (100,0)	

P: presente --: ausente PRU: prurido INA: inalterada RAR: rarefeito ALO: alopecia LOC: localizada DIS: disseminada GEN: generalizada AC: alterações de cor (eritema, hiperpigmentação) FS: formações sólidas (pápulas, nódulos) CL: coleções líquidas (pústulas) PT: perdas e reparações teciduais ("colarinhos epidérmicos", escamas, crostas, escoriações, fístulas) AE: alterações de espessura (hiperqueratose)

Quadro 3 – Caracterização (Nº e %) dos casos de piodermite superficial crônica recidivante idiopática, segundo a presença de prurido, aspecto do pelame, distribuição, agrupamento e tipo lesional nos 21 animais incluídos no estudo. (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008

De acordo com o disposto no quadro 3, no atinente à presença de prurido, observou-se que, da totalidade dos 23 animais participantes, em 12 (52,1 %) o quadro piodérmico, quando da inclusão no grupo, manifestou-se acompanhado deste sintoma cardeal. Esta constatação vai de encontro ao relato de alguns autores (DEBOER, 1990; HILL; MORIELLO, 1994; IHRKE, 2006), que constataram em casos

de piodermite superficial idiopática recidivante, que o prurido pode ocorrer, embora não represente achado necessariamente existente na totalidade dos animais acometidos. O prurido decorre da ação lipolítica de patógenos que alteram a emulsão suduro-sebácea e levam à liberação de ácidos graxos livres com evidente ação flogênica e pruriginosa.

Quanto ao aspecto do pelame, em 13 (56,5 %) animais observou-se a presença de rarefação pilosa ou franca alopecia, ao passo que em 10 (43,5 %) animais o pelame manteve-se inalterado (Quadro 3).

Em relação à distribuição lesional, observou-se que cinco (21,7 %) animais apresentavam quadros localizados, enquanto que 18 (78,2%) manifestavam as lesões de forma disseminada (11 – 47,8 %) ou generalizada (7 – 30,4 %). Tal magnitude percentual reflete o longo decurso evolutivo em animais maduros, acometidos por sucessivos episódios recidivantes, gerando graves lesões foliculares.

Ainda de acordo com o quadro 3, no que tange aos tipos das lesões evidenciadas, constatou-se que, em ordem decrescente, as perdas teciduais, aqui representadas por escamas, crostas, “colarinhos” epidérmicos, escoriações e, mais raramente, fístulas, estiveram presentes na totalidade dos casos ora reunidos. Na seqüência, as alterações de cor (principalmente o eritema e, raramente, a hiperpigmentação) e as formações sólidas, representadas por pápulas e nódulos, estiveram presentes em percentuais iguais, ou seja, em 14 (60,8 %) dos animais. Por último, com acometimento de seis (26 %) dos animais, o único tipo de coleção líquida identificada foi a pústula.

Em uma análise mais ampla, cotejando-se os percentuais de tipos de lesões presentes, constatou-se que estes coincidem e muito com aqueles dispostos em trabalhos similares sobre a dermatopatia (DEBOER, 1990; DEBOER et al., 1990; DEBOER; PUKAY, 1993; CURTIS, 1998; SCOTT; MILLER JR.; GRIFFING, 2001; IHRKE, 2006).

De acordo com o disposto na tabela 3, obtiveram-se do total de 34 cepas bacterianas, isoladas a partir dos animais que compuseram a amostragem do presente ensaio, 33 (97 %) isolados do gênero *Staphylococcus spp*, de forma que, pode-se afirmar que a quase totalidade dos casos de piodermite recidivante, ora reunidos, tem o envolvimento deste gênero de bactérias, na sua etiologia.

Tabela 3 – Frequência (Nº e %) de isolamentos bacterianos, em valores absolutos e relativos de *Staphylococcus intermedius*, segundo os Grupos experimentais de animais acometidos por piodermite superficial crônica recidivante idiopática – (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008

Agentes isolados	I	II	III	Total
<i>Staphylococcus intermedius</i>	9 (81,8%)	7 (63,6%)	7 (58,3%)	23
<i>Staphylococcus coagulans</i>	1 (9,1%)	1 (9,1%)	-	2
<i>Staphylococcus hyicus</i>	-	1 (9,1%)	3 (25,0%)	4
<i>Staphylococcus warneri</i>	-	1 (9,1%)	2 (16,7%)	3
<i>Micrococcus sp.</i>	-	1 (9,1%)	-	1
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 (9,1%)	-	-	1
Total	11	11	12	34

De acordo com o disposto nas tabelas 3 e 4, considerando todos os animais arrolados no presente ensaio, isolou-se em 23 (67,6 %) de um total de 34 amostras, a mesma espécie bacteriana, qual seja *Staphylococcus intermedius*. Em cada um dos três grupos, verificou-se heterogeneidade quanto ao percentual individualmente obtido no que tange à frequência de isolamento deste agente, fato que será devidamente abordado e discutido *a posteriori*.

Desta maneira, observa-se que esta espécie foi, em todos os grupos, embora com percentuais variáveis, o patógeno mais comumente isolado, estando envolvidos em mais de 50 % dos casos analisados, em termos de média, com percentil de, aproximadamente 67 %. Portanto pode-se, seguramente, incriminá-lo como patógeno de grande relevância na etiologia desta enfermidade tal como referido, preteritamente por diversos autores (BERG et al., 1984; DEBOER; PUKAY, 1993; SCOTT; MILLER JR.; GRIFFING, 2001; IHRKE, 2006; PINCHBECK et al., 2006; LUCAS et al., 2006; INTORRE et al., 2007) brasileiros e estrangeiros.

Tabela 4 – Frequência de isolamentos bacterianos em valores absolutos e relativos de *Staphylococcus intermedius*, a partir de animais com piodermite recidivante, frente às demais espécies bacterianas isoladas, segundo os grupos experimentais (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008

GRUPOS	Isolamentos bacterianos (Nº)	<i>S. intermedius</i> (Nº)	<i>S. intermedius</i> (%)
I	11	9	81,8
II	11	7	63,6
III	12	7	58,3
Total	34	23	67,6

Animal	Agente bacteriano	AMC	AMP	CFE	CLI	CLO	CTF	DOX	ENR	GEN	NOR	SUT
GRUPO I												
1	<i>S.intermedius</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	<i>S.intermedius</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
2	<i>S.intermedius</i>	S	R	S	R	S	S	S	I	S	R	S
3	<i>S.intermedius</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	<i>S.intermedius</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
4	<i>S.intermedius</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
	<i>S.intermedius</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
5	<i>S.intermedius</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
	<i>S.intermedius</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
6	<i>S.coagulans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
7	<i>Staphylococcus</i> sp	S	S	S	***	R	S	I	I	I	***	***
GRUPO II												
1	<i>S.intermedius</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
2	<i>S.intermedius</i>	S	R	S	***	S	S	S	S	S	S	R
3	<i>S.intermedius</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R
	<i>S.warneri</i>	S	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S
4	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***
5	<i>Micrococcus</i> sp	S	S	S	***	S	S	S	S	S	S	S
	<i>S.intermedius</i>	S	S	S	***	S	S	S	S	S	S	S
6	<i>S.intermedius</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R
	<i>S.intermedius</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R
7	<i>S.intermedius</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	<i>S.hyicus</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
8	<i>S.coagulans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
GRUPO III												
1	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***
2	<i>S.hyicus</i>	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S
3	<i>S.intermedius</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	<i>S.intermedius</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
4	<i>S.intermedius</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	<i>S.intermedius</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
5	<i>S.intermedius</i>	S	R	S	I	S	S	S	R	S	S	R
	<i>S.intermedius</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
6	<i>S.hyicus</i>	S	S	S	S	S	S	S	I	S	S	S
	<i>S.hyicus</i>	S	S	S	S	S	S	S	I	S	S	S
7	<i>S.intermedius</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
8	<i>S.warneri</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R
	<i>S.warneri</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R

AMC: amoxicilina com clavulanato de potássio **AMP:** ampicilina **CFE:** cefalexina **CLI:** clindamicina **CLO:** cloranfenicol **CTF:** ceftiofur **DOX:** doxiciclina **ENR:** enrofloxacin **GEN:** gentamicina **NOR:** norfloxacin **SUT:** sulfametaxazol e trimetoprima

S: sensível **R:** resistente **I:** intermediário *****:** dado inexistente

Quadro 4 – Arrolamento dos agentes bacterianos isoladas, a partir dos animais constituintes dos três grupos experimentais, segundo a susceptibilidade frente aos diferentes antibióticos testados, para os animais participantes do presente estudo. (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008.

AMC: amoxicilina com clavulanato de potássio **AMP:** ampicilina **CFE:** cefalexina **CLI:** clindamicina **CLO:** cloranfenicol **CTF:** ceftiofur **DOX:** doxiciclina **ENR:** enrofloxacina **GEN:** gentamicina **NOR:** norfloxacina **SUT:** sulfametoxazol e trimetopima

Gráfico 1 – Susceptibilidade (%) das cepas bacterianas isoladas a partir dos animais constituintes dos três grupos experimentais, frente aos 11 antibióticos testados no antibiograma. (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008

De acordo com o disposto no quadro 4 e gráfico 1, observou-se sensibilidade de todas as cepas isoladas frente à amoxicilina com clavulanato de potássio, cefalexina e ceftiofur. Na sequência, em ordem decrescente, observou-se que 97,1% das bactérias isoladas mostraram-se sensíveis a gentamicina, e que, frente ao cloranfenicol e à doxiciclina, ambos antibióticos bacteriostáticos, a sensibilidade dos agentes bacterianos foi de 94,1 %. A seguir, com diferença percentual muito discreta, evidenciou-se que, relativamente a norfloxacina, 93,9 % dos agentes mostraram-se sensíveis, seguida pela clindamicina, com 93,3% de patógenos susceptíveis a este fármaco. Em patamar pouco abaixo, observou-se que, para a enrofloxacina, 85,3 % das bactérias mostraram-se sensíveis, conjuntamente ao valor de 11,8 % de susceptibilidade intermediária. Portanto, esta fluorquinolona, fármaco amplamente utilizado no manejo das piodermites, mostrou efetividade *in vitro* superior apenas à ampicilina e ao cotrimoxazol, com respectivamente, 64,7 % e 63,6 % de cepas sensíveis.

Duas (5,9 %) das cepas isoladas, obtidas dos animais de distintos grupos (animal N°2 - FRANCESCO do Grupo I; animal N°5 - DOLLY do Grupo III),

apresentaram resistência a antibióticos de três classes distintas (ampicilina, clindamicina e norfloxacin) e (ampicilina, enrofloxacin e cotrimoxazol), respectivamente. Outros oito (23,5 %) isolados apresentaram resistência frente a antibióticos de duas classes distintas, sendo que, destes oito agentes, seis (75 %) foram representadas por *S. intermedius*, um (12,5 %) por *S. warneri* e um (12,5 %) por *S. hyicus*. Finalmente, nove (26,47 %) dos isolados bacterianos apresentaram resistência a apenas uma classe de antibiótico (Quadro 4).

4.1 GRUPO SUBMETIDO À IMUNOTERAPIA COM ESTAFILIN[®] (GRUPO I)

Os sete animais do Grupo I, submetidos à imunoterapia (Estafilin[®]) apresentaram faixa etária variando entre 65 e 137 meses. A média de idade obtida foi de 87,1 meses. Destes, quatro (57,1 %) eram machos e os três (42,9 %) remanescentes eram fêmeas (quadro 5).

A totalidade dos animais apresentava plena definição racial, sendo quatro as raças representadas neste Grupo I (Poodle - 28,6 %, Pastor alemão - 28,6 %, Cocker spaniel - 28,6 % e Weimaraner - 14,2 %), conforme disposto no quadro 5.

ANIMAL	Nome	Raça	Idade (meses)	Sexo	Resposta *
1	Uxmal	Cocker spaniel	137	Macho	In
2	Francesco	Poodle	91	Macho	In
3	Domenique	Poodle	76	Fêmea	PI
4	Leca	Pastor alemão	68	Fêmea	In
5	Dexter	Pastor alemão	65	Macho	Mo
6	Spike	Weimaraner	102	Macho	In
7	Jully	Cocker spaniel	71	Fêmea	PI

* **PI**: plena **Mo**: moderada **In**: insatisfatória **E**: excluído

Quadro 5 – Arrolamento dos animais do Grupo I, submetidos à imunoterapia com Estafilin[®], segundo a raça, sexo, idade (meses) e resposta ao protocolo terapêutico (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008

4.1.1 Agentes bacterianos isolados dos animais do Grupo I

De um total de 11 cepas obtidas nas culturas bacterianas dos animais do Grupo I (quadro 6), identificou-se *Staphylococcus intermedius* em nove (81,8 %) dos isolamentos. Este elevado percentual corresponde exatamente ao mesmo valor daquele relatado no estudo de White et al. (2005), no qual se observou 81,8 % de isolamento de *S. intermedius* em cães com piodermite superficial, e está bastante próximo do percentual evidenciado em outro estudo (CURTIS; LAMPORT; LLOYD, 2006), realizado na Europa, envolvendo cães com piodermite superficial recidivante, dos quais se isolou este patógeno em 90,9 % das amostras submetidas à cultura bacteriana.

Griffith et al. (2007) obtiveram *S. intermedius* em 83,6 % dos isolados; entretanto estes foram obtidos a partir de amostras de grupos de cães que apresentavam, segundo os autores, “dermatopatia inflamatória”, e, portanto, segundo eles, não necessariamente eram acometidos por quadros piodérmicos.

Estes últimos autores obtiveram, no mesmo trabalho, isolamento de *S. intermedius* em 97,1% das amostras oriundas de grupo de caninos normais, desprovidos de qualquer lesão cutânea. Todavia, este elevado percentual destoa de forma marcante, de trabalhos realizados na década de 90 (BURKETT; FRANK, 1998), no qual esta espécie bacteriana foi isolada em 32,2% de amostras oriundas de cães hígidos. Destarte, na década seguinte, White et al. (2005) não foram bem sucedidos na obtenção de isolados de *Staphylococcus intermedius* em nenhuma das amostras oriundas da pele de cães saudáveis.

Uma espécie distinta, o *Staphylococcus schleiferi* sub-espécie *coagulans*, coco coagulase positivo, foi isolado (quadro 6) em uma (9 %) amostra proveniente do animal de N° 6 (SPIKE), valor relativo este muito próximo daqueles encontrados por Frank et al. (2003) e Griffith et al. (2007), que obtiveram, respectivamente, frequência de isolamento de 7,4 e 7,3 % desta sub-espécie de *Staphylococcus*. Este mesmo patógeno foi descrito, como agente etiológico de piodermite caninas, pela primeira vez, na presente década, a partir de dois animais (BES; GUERIN-FAUBLÉE; FRENEY, 2002). Neste mesmo ano, outro trabalho, envolvendo 39 cães com piodermite recorrentes, revelou um elevado percentual de isolamento de *S.*

schleiferi, da ordem de 35,9 % (FRANK et al., 2002), contudo aqueles autores não especificaram qual sub-espécie estava envolvida.

A cepa isolada do animal de N° 6 (SPIKE) mostrou-se sensível à ampicilina, um dos dois derivados penicilínicos testados, fato este que se assemelha às informações dispostas em recente trabalho (RICH et al., 2007). Estes últimos autores consideraram que este patógeno apresenta padrão incomum de sensibilidade à penicilina, se comparad à susceptibilidade, quase sempre muito baixa, de *S. intermedius*, frente a este antibiótico.

Em contrapartida, este valor de 9%, obtido do cão alocado no Grupo I, é razoavelmente maior que aquele, mui recentemente, observado por Intorre et al. (2007) que relataram ter isolado este patógeno (*S. coagulans*) em 4,3 % das amostras analisadas, embora estas tenham sido obtidas de três grupos distintos de cães, tanto hígidos como daqueles acometidos por piodermite superficial ou otite bacteriana.

Isto posto, pode-se sumarizar que os percentuais de isolamento de *S. intermedius* e *S. schleiferi*, sub-espécie *coagulans*, obtidos neste trabalho estão muito próximos daqueles observados em outros artigos, recentemente dispostos na bibliografia pesquisada.

Finalmente, o último dos isolamentos evidenciado neste Grupo I (quadro 6), foi de cepa de espécie indeterminada de *Staphylococcus* sp, obtida do animal de N° 7 (JULLY), em virtude da cultura bacteriana e do antibiograma terem sido realizados em laboratório veterinário privado, por opção da proprietária. A metodologia empregada por aquele laboratório prioriza a detecção do gênero do microorganismo, sem identificar a espécie envolvida.

Animal	Agente bacteriano	AMC	AMP	CFE	CLI	CLO	CTF	DOX	ENR	GEN	NOR	SUT
1	<i>S.intermedius</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	<i>S.intermedius</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
2	<i>S.intermedius</i>	S	R	S	R	S	S	S	I	S	R	S
3	<i>S.intermedius</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	<i>S.intermedius</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
4	<i>S.intermedius</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
	<i>S.intermedius</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
5	<i>S.intermedius</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
	<i>S.intermedius</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
6	<i>S.coagulans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
7	<i>Staphylococcus</i> sp	S	S	S	***	R	S	I	I	I	***	***

AMC: amoxicilina com clavulanato de potássio **AMP:** ampicilina **CFE:** cefalexina **CLI:** clindamicina **CLO:** cloranfenicol **CTF:** ceftiofur **DOX:** doxiciclina **ENR:** enrofloxacin **GEN:** gentamicina **NOR:** norfloxacin **SUT:** sulfametaxazol e trimetoprima

S: sensível **R:** resistente **I:** intermediário *****:** dado inexistente

Quadro 6 – Susceptibilidade das cepas bacterianas isoladas dos animais do Grupo I, submetido à imunoterapia com Estafilin[®], frente aos distintos antibióticos testados (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008.

4.1.2 Resposta dos animais incluídos no Grupo I ao protocolo experimental

Tal como o disposto no quadro 5, pôde-se verificar resposta plena, da ordem de 28,6 %, ao protocolo empregado nos cães (DOMINIQUE e JULY), de N^{os} 3 e 7. O animal (DEXTER) de N^o 5, apresentou resposta dita moderada (14,3 %). Finalmente, em função da recidiva lesional evidenciada, em período inferior a três meses, nos animais de N^{os} 1, 2, 4 e 6 (UXMAL, FRANCESCO, LECA e SPIKE), obteve-se resposta insatisfatória (57,1 %), conforme figuras 3 e 4 do anexo B. Os percentis dos distintos tipos de respostas evidenciadas nos cães submetidos à imunoterapia encontram-se representados no gráfico 2.

Gráfico 2 – Tipos de respostas obtidas (%) no tratamento imunoterápico com Estafilin[®] nos animais do Grupo I (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008.

O percentual de apenas 28,6 % de resposta plena foi bastante inferior àquele obtido em estudo norte-americano, realizado na década passada, em que se utilizou de produto comercial contendo bacterina estafilocócica proveniente, no entanto, de cepa de *S. aureus* (Staphage Lysate[®] / SPL), com resposta clínica, reputada como boa, em 77,0 % dos animais que receberam o medicamento (DEBOER et al., 1990). Contudo, há de se ressaltar que, naquele estudo norte-americano, concomitantemente ao emprego do imunomodulador por via injetável, foi feito uso de terapia tópica com antisséptico à base de peróxido de benzoila, sob a forma de banhos regulares, condição esta que muito provavelmente interfere na avaliação de efetividade do imunomodulador de per se.

Na rotina do Serviço de Dermatologia do HOVET / USP, a utilização de bacterina comercial (Staphage Lysate[®]), mormente nas décadas de 90 e no início do atual decênio, proporcionou controle considerado como “satisfatório” em cerca de 50 % dos casos de piodermite superficial recidivante (OTSUKA; LARSSON, 2003²). Aos animais submetidos à imunoterapia com aquele produto importado, era prescrito tratamento antibiótico prévio com cefalexina, por um mínimo de três semanas. Ao

²Aula ministrada na **Disciplina VCM 5728 – Infecções e imunidade nos carnívoros domésticos**, em 16 de janeiro de 2003, do Programa de PG em Clínica Veterinária do VCM da FMVZ / USP

término dos 21 dias, iniciava-se o uso do medicamento SPL, inicialmente em duas aplicações semanais e, caso o quadro piodérmico se mantivesse em remissão, o intervalo entre as aplicações do produto era gradativamente aumentado.

Não é possível se aprofundar na comparação de eficácia do uso de bacterinas estafilocócicas, em face da inexistência de outros estudos disponíveis na bibliografia, controlados ou de caráter “duplo cego”, que avaliem animais submetidos à imunoterapia, e comparem com grupo de animais não tratados ou tratados com placebos.

De outra parte, obteve-se, com o emprego da bacterina (Estafilin[®]) elaborada na República Argentina, resultados considerados como de remissão plena ou moderada, da ordem de 57,2 % quando somados. Este percentual não é de todo mau, pois em cerca de pouco mais da metade dos casos tratados tornou-se desnecessária a manutenção de antibioticoterapia por longos períodos.

A bacterina ora empregada, tem sido utilizada em grande escala naquele país sul-americano. Na atualidade, pelas informações coligidas, tramita junto aos órgãos governamentais brasileiros a solicitação de registro do produto. Não foi possível obter, na Argentina, resultados de ensaios com ela realizados. Ainda mais, as informações obtidas junto aos docentes do Serviço de Dermatologia da Faculdade de Veterinária da Universidade de Buenos Aires, sobre a eficácia da bacterina são pouco precisas e de caráter anedótico e, também, não se obteve sucesso na detecção de trabalhos de avaliação de eficácia lá desenvolvidos (BLANCO, 2008; LOIZA, 2008; WOLBERG, 2008)³.

Não se evidenciou qualquer relato de efeitos adversos sistêmicos e tampouco farmacodérmicos, no ponto de aplicação ou mesmo à distância, decorrente do emprego do imunomodulador em sucessivas aplicações. Em face da inexistência de relatos dispostos na bibliografia sul-americana, já que o imunomodulador Estafilin[®] é comercializado, por ora, apenas na República Argentina, não é possível cotejar os resultados obtidos relativos à segurança do produto.

Otsuka e Larsson (2003)⁴, empregando produto congênere (SPL), elaborado com cepas de *S. aureus* e bacteriófagos estafilocócicos, evidenciaram efeitos

³ BLANCO, A. ; LOIZA, M. ; WOLBERG, A. C. (2008) – docentes da Faculdade de Veterinária da Universidade de Buenos Aires

⁴ Informação propiciada em aula ministrada na **Disciplina VCM 5728 – Infecções e imunidade nos carnívoros domésticos**, em 16 de janeiro de 2003, do Programa de PG em Clínica Veterinária do VCM da FMVZ / USP

colaterais sistêmicos (prostração) e farmacodérmicos (algia e edema no ponto de aplicação) em 11,5 % dos cães da amostragem.

4.2 GRUPO SUBMETIDO A PULSOTERAPIA “DE FINAIS DE SEMANA” (GRUPO II)

No grupo II, constituído por animais, submetidos à pulsoterapia em regime de “finais de semana”, reuniu-se oito cães, dos quais cinco (62,5 %) eram machos e três (37,5 %) eram fêmeas, com idade variando entre 23 e 166 meses. A média de idade foi de 104,8 meses (quadro 7).

Também neste Grupo II, a totalidade dos animais que o compuseram era de raça definida (Poodle - 25,0 %, Weimaraner – 25,0 %, Bichon frisé - 12,5 %, Bull terrier - 12,5%, Dogue alemão - 12,5% e Schnauzer - 12,5%).

ANIMAL	NOME	Raça	Idade	Sexo	Resposta*
1	Twin	Poodle	128	Macho	E
2	Lucky	Schnauzer	91	Macho	Mo
3	Dilan	Bichon Frise	156	Macho	PI
4	Uller	Bull Terrier	53	Fêmea	PI
5	Shiraz	Dogue alemão	23	Macho	Mo
6	Yanka	Weimaraner	123	Fêmea	PI
7	Rebeca	Poodle	166	Fêmea	E
8	Spike	Weimaraner	99	Macho	In

* **PI**: plena **Mo**: moderada **In**: insatisfatória **E**: excluído

Quadro 7 – Arrolamento dos animais do Grupo II, submetido à pulsoterapia “de finais de semana”, segundo raça, sexo, idade (meses) e resposta ao protocolo terapêutico (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008

4.2.1 Agentes bacterianos isolados dos animais do Grupo II

Do total de 11 isolados (quadro 8), sete (63,6 %) foram representados pelo *S. intermedius*. As demais cepas isoladas foram *S. warneri*, *S. hyicus*, *S. coagulans* e *Micrococcus* sp, em percentis similares de 9,1 %, perfazendo portanto 36,4 %.

Neste Grupo, a percentagem de isolamento de *S. intermedius* foi inferior àquela (81,8 %) observada no Grupo I. Difere, também, daquelas obtidas por DEBoer et al. (1990); White et al. (2005) e Griffith et al. (2007), que isolaram *S. intermedius*, respectivamente, em 100,0 %; 81,8 % e 83,6 % das amostras.

Ainda (quadro 8), quanto ao gênero *Staphylococcus* sp, o *S. warneri* foi isolado de uma (9,1%) única amostra, colhida do cão de N°3 (DILAN), da raça Bichon fris, do qual tambm se isolou *S. intermedius*. De forma semelhante, uma (9,1%) cepa de *S. hyicus* foi a incriminada como agente causal da piodermite, em conjunto com *S. intermedius*, no animal de N°7 (REBECA) da raça Poodle. Do animal de N°5 (SHIRAZ), da raça Dogue alemo, obtiveram-se, simultaneamente, o isolamento de duas cepas, uma (9,1 %) de *Micrococcus* sp e outra (9,1 %) de *S. intermedius*, a partir de reas lesionais distintas.

Por outro lado, *S. coagulans* foi obtido, neste Grupo II, unicamente, a partir de amostra do animal de N° 8 (SPIKE), da raça Weimaraner (quadro 8).

Tanto a cultura como o antibiograma referentes ao animal de N° 4 (ULLER) não foram realizados em virtude de problemas de ordem técnica, junto ao Laboratório de Microbiologia do VCM – FMVZ / USP.

Animal	Agente bacteriano	AMC	AMP	CFE	CLI	CLO	CTF	DOX	ENR	GEN	NOR	SUL
1	<i>S.intermedius</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
2	<i>S.intermedius</i>	S	R	S	***	S	S	S	S	S	S	R
3	<i>S.intermedius</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R
	<i>S.warneri</i>	S	R	S	S	S	S	R	S	S	S	S
4	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***
5	<i>Micrococcus</i> sp	S	S	S	***	S	S	S	S	S	S	S
	<i>S.intermedius</i>	S	S	S	***	S	S	S	S	S	S	S
6	<i>S.intermedius</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R
	<i>S.intermedius</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R
7	<i>S.intermedius</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	<i>S.hyicus</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
8	<i>S.coagulans</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

AMC: amoxicilina com clavulanato de potássio **AMP:** ampicilina **CFE:** cefalexina **CLI:** clindamicina **CLO:** cloranfenicol **CTF:** ceftiofur **DOX:** doxiciclina **ENR:** enrofloxacin **GEN:** gentamicina **NOR:** norfloxacin **SUT:** sulfametaxazol e trimetoprima

S: sensível **R:** resistente **I:** intermediário *****:** dado inexistente

Quadro 8 – Susceptibilidade das cepas bacterianas isoladas dos animais do Grupo II, submetido à pulsoterapia “de finais de semana”, frente aos distintos antibióticos testados (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008

4.2.2 Resposta dos animais incluídos no Grupo II ao protocolo experimental

Neste Grupo II, a análise do percentil de resposta à terapia, disposto no Gráfico 3, foi realizada considerando-se seis animais, em virtude da exclusão daqueles de N°s 1 (TWIN) e 7 (REBECA) deste Grupo, em virtude do seu não comparecimento nos retornos aprazados nos segundo e terceiro meses de

seguimento. Contudo há de se ressaltar que ambos os animais vinham apresentando resposta plena.

Em três (50 %) animais (de Nº 3, 4 e 6) respectivamente, DILAN, ULLER e YANKA, constatou-se eficácia plena, haja visto que não houve recidiva do quadro lesional até o final do período de acompanhamento.

Nos animais de Nº 2 e 5 (33,3 %), respectivamente, LUCKY e SHIRAZ, a resposta ao tratamento foi reputada como moderada, pois apresentaram recrudescimento de lesões e involução inferior a 50 %, se comparado ao quadro original, após cerca de três meses do início do protocolo instituído.

No animal (16,7 %) de Nº 8 (SPIKE) houve recidiva do quadro lesional já no segundo mês após instituição da terapia, caracterizando-se uma resposta insatisfatória.

Gráfico 3 – Tipos de resposta obtidas (%) com pulsoterapia “de finais de semana” nos animais do Grupo II (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008

Carlotti et al. (2004) utilizando a pulsoterapia em esquema de “finais de semana” constatou, em animais que receberam cefalexina, comparativamente àqueles submetidos a placebo, que havia uma diferença significativa em relação ao número de cães que não apresentavam recidiva da enfermidade, dentro do período de acompanhamento. Aqueles autores franceses observaram que, ao se comparar o tempo médio para recidiva da enfermidade, os animais que recebiam cefalexina,

tinham recrudescimento do quadro após 6,6 meses, ao passo que naqueles que recebiam placebo, a recidiva ocorria em período mais curto, ou seja, de 2,5 meses.

Segundo Lucas et al. (2006), a pulsoterapia de “finais de semana” logrou êxito em aproximadamente 81,0 % dos animais acompanhados por aqueles autores brasileiros, com percentuais de recidiva e efeitos colaterais da ordem de, respectivamente, 19 e 14 %.

Na Capital de São Paulo, alguns profissionais que militam em clínicas privadas especializadas em atendimento dermatológico, têm utilizado na rotina, em casos de repetidas recidivas, que exaurem o ânimo e as finanças dos proprietários, a pulsoterapia de finais de semana. Pela ausência de outras pesquisas, de cunho acadêmico, executadas e, principalmente, publicadas ou apresentadas em conclave científicos, buscou-se coligar percentis de eficácia junto a tais profissionais. Assim sendo, verificou-se que estes dermatólogos, segundo comunicações pessoais ⁵, utilizam a pulsoterapia de finais de semana com bastante frequência, no manejo de quadros piodérmicos recidivantes, principalmente após o insucesso na utilização de imunomoduladores, mormente as bacterinas.

Infelizmente, há escasso número de estudos controlados que avaliem a eficácia de tal modalidade de terapia, no controle e prevenção de recidivas de piodermite recorrente. Contudo, alguns autores (DEBOER, 1990; SCOTT; MILLER JR.; GRIFFIN, 2001; IHRKE, 2006), consideram-na como opção interessante no manejo da enfermidade, em alguns casos de desalentadoras recidivas continuadas.

As respostas plena e moderada, de forma conjunta, obtidas no presente trabalho, relativas aos animais do Grupo II, perfizeram percentual de 83,3 %, índice que permite considerar esta modalidade de terapia como opção bastante válida no manejo desta enfermidade, de longo prazo.

Nos seis animais alocados no Grupo II não se observaram relatos, por parte dos proprietários, de ocorrência de efeitos adversos farmacodérmicos ou sistêmicos na inquirição executada nos retornos ao longo dos três meses de terapia. A cefalexina “per os”, particularmente em animais de raça de pequeno porte, pode em protocolos de terapia diária, acarretar êmese, por vezes incoercível, levando à suspensão do tratamento. Lucas et al. (2006) referiram a ocorrência de episódios

⁵ BALDA, A.C.; CASTRO, R.C.C. (2008) – PROVET – Moema (SP) / LUCAS, R. (2008) – DERMATOCLINICA – Santana (SP)

eméticos em 14 % da amostragem de cães com foliculites recidivantes, submetidos à terapia em pulso, em regime de “finais de semana”. No referido trabalho, apresentado em conclave científico e incluído sob a forma de resumo em anais do evento, não se pormenorizou a amostragem no tocante à definição racial, impossibilitando qualquer cotejamento com as raças de cães incluídas neste Grupo II.

4.3. GRUPO SUBMETIDO À PULSOTERAPIA “DE SEMANAS ALTERNADAS” (GRUPO III)

Este Grupo III foi constituído de oito cães, submetidos à pulsoterapia de “semanas alternadas”, com idade variando entre 42 e 181 meses de vida e idade média de 111 meses, dos quais dois (25,0 %) eram machos e os seis (75,0 %) remanescentes eram fêmeas.

A totalidade dos animais apresentava plena definição racial e quatro foram as raças representadas neste Grupo (Poodle - 50,0 %, Cocker spaniel - 25,0 %, Weimaraner - 12,5 % e Maltês com 12,5 %), tal como se pode evidenciar no quadro 9.

Animal	Nome	Raça	Idade (meses)	Sexo	Resposta*
1	Jully	Poodle	157	Fêmea	PI
2	Spike	Weimaraner	89	Macho	In
3	Nina	Poodle	181	Fêmea	E
4	Lilly	Maltês	103	Fêmea	PI
5	Dolly	Poodle	71	Fêmea	E
6	Shiva	Cocker	95	Macho	In
7	Camomila	Cocker	42	Fêmea	In
8	Scheck	Poodle	150	Fêmea	Mo

* **PI**: plena **Mo**: moderada **In**: insatisfatória **E**: excluído

Quadro 9 – Arrolamento dos animais do Grupo III, submetido à pulsoterapia de “semanas alternadas”, segundo a raça, sexo, idade (meses) e resposta ao protocolo terapêutico (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008.

4.3.1 Agentes bacterianos isolados dos animais do Grupo III

Das culturas bacterianas dos animais deste Grupo, obteve-se um total de 12 cepas isoladas. Destas (quadro 10), sete (58,3 %) foram representados pelo *S. intermedius*, três (25,0 %) por *S. hyicus* e, finalmente, duas (16,6 %) por *S. warneri*.

Neste Grupo, o percentil de isolamento de *S. intermedius* foi consideravelmente menor do que aqueles obtidos nos Grupos I e II, bem como daqueles referidos em trabalhos dispostos na bibliografia, da ordem, respectivamente, de 81,8 %; 90,9 % e 83,6 %, por White et al. (2005); Curtis; Lamport; Lloyd, (2006) e Griffith et al. (2007).

O *S. hyicus* representou o único patógeno isolado do animal de N° 2 (SPIKE), da raça Weimaraner, tendo sido também obtido, a partir de amostras oriundas do animal de N° 6 (SHIVA), da raça Cocker spaniel (quadro 10). Já havia sido ele isolado de um animal (REBECA) pertencente ao Grupo II (quadros 7 e 8).

Diferentemente do observado em caninos, esta espécie bacteriana, em suínos, tem grande relevância, uma vez que é o agente causal da denominada epidermite exsudativa (“greasy pig disease”), doença esta, que representa um importante problema em granjas de criação, em face das perdas econômicas acarretadas em alguns plantéis (WERCKENTHIN et al., 2001). De acordo com estudo de autores japoneses (FUTAGAWA-SAITO et al., 2007), foi demonstrado que importante percentil de cepas de *S. hyicus* são produtoras de toxinas esfoliativas. Evidenciou-se, também, seu isolamento, da ordem de 4 %, a partir de amostras cutâneas de felinos, entretanto, estas foram colhidas, segundo o relato daqueles autores, de 24 gatos com dermatopatia inflamatória (ABRAHAM et al., 2007).

Em cães, pouco se conhece acerca do papel desempenhado por esta bactéria no desencadeamento de piodermites. O percentual de isolamento de *S. hyicus*, ora obtido, da ordem de 25,0 %, é bem mais elevado do que aquele obtido na década de 80 por Medleau et al. (1986), quando se isolou este agente, a partir de apenas uma dentre 215 amostras oriundas de cães com piodermites, que per fez valor inferior a 0,5 %.

As cepas de *S. warneri* foram obtidas do animal de N° 8 (SCHECK), da raça Poodle. Encontram-se poucos relatos, correlacionando o envolvimento desta espécie

de bactéria com enfermidades em cães. Segundo Nagase et al. (2002), ao se analisar amostras cutâneas de humanos e caninos hígidos, obtêve-se 28,8 % de isolamento de amostras humanas, ao passo que, naquelas de origem canina, não se evidenciou nenhum isolado. Em outro estudo (BAGCIGIL et al., 2007), que englobou 400 animais, de quatro espécies distintas, analisando amostras colhidas de cavidade nasal, aqueles autores lograram êxito em apenas dois (3,2 %) isolados de *S. warneri*, de um total de 63 amostras, originadas de equinos e cães. Saliente-se que, nos dois estudos retro-citados, a obtenção de isolados de *S. warneri*, foi realizada a partir de indivíduos hígidos. Apenas no relato de Espino et al. (2006), identificou-se *S. warneri* como patógeno para a espécie canina, entretanto como agente etiológico de meningoencefalite trombótica.

Animal	Agente bacteriano	AMC	AMP	CFE	CLI	CLO	CTF	DOX	ENR	GEN	NOR	SUT
1	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***
2	<i>S.hycus</i>	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S
3	<i>S.intermedius</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	<i>S.intermedius</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
4	<i>S.intermedius</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	<i>S.intermedius</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
5	<i>S.intermedius</i>	S	R	S	I	S	S	S	R	S	S	R
	<i>S.intermedius</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
6	<i>S.hycus</i>	S	S	S	S	S	S	S	I	S	S	S
	<i>S.hycus</i>	S	S	S	S	S	S	S	I	S	S	S
7	<i>S.intermedius</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	R
8	<i>S.warneri</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R
	<i>S.warneri</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R

AMC: amoxicilina com clavulanato de potássio ; **AMP:** ampicilina; **CFE:** cefalexina; **CLI:** clindamicina; **CLO:** cloranfenicol; **CTF:** ceftiofur; **DOX:** doxiciclina; **ENR:** enrofloxacin; **GEN:** gentamicina; **NOR:** norfloxacin ; **SUT:** sulfametaxazol e trimetoprima

S: Sensível **R:** Resistente **I:** intermediário *****:** dado inexistente

Quadro 10 – Susceptibilidade das cepas bacterianas isoladas dos animais do Grupo III, submetido à pulsoterapia de “semanas alternadas”, frente aos distintos antibióticos testados (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008

4.3.2 Resposta dos animais incluídos no Grupo III ao protocolo experimental

Neste Grupo III (quadro 9), dois animais (NINA e DOLLY) não foram considerados na análise de eficácia do protocolo. O animal de N° 3 (NINA), da raça Poodle, conforme relatado pelo proprietário, veio a óbito em decorrência de cardiopatia, no terço final do período de acompanhamento clínico. Por outro lado, o animal de N° 5 (DOLLY), também da raça Poodle, raça esta incluída dentre aquelas das mais susceptíveis às manifestações gástricas decorrentes do emprego de cefalosporínicos “per os”, apresentou quadro incoercível de êmese na vigência do protocolo. Portanto, o Grupo III originalmente constituído por oito animais reduziu-se, para efeito de avaliação da eficácia, a seis cães.

De acordo com o disposto no gráfico 4, obteve-se resposta plena em dois (33,3 %) animais, das raças Poodle (animal N° 1) e Maltês (animal N° 4; figuras 1 e 2, anexo A). Já o animal de N° 8 (SCHECK), da raça Poodle, apresentou resposta moderada (16,7 %).

Por outro lado, resposta insatisfatória foi observada nos animais de números 2 (SPIKE), 6 (SHIVA) e 7 (CAMOMILA), ou seja, em 50 % dos animais submetidos a este protocolo, dos quais, respectivamente, um era da raça Weimaraner e dois da raça Cocker (gráfico 4).

Gráfico 4 – Tipos de respostas obtidas (%) com pulsoterapia de “semanas alternadas” nos animais do Grupo III (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008

Uma comparação mais aprofundada acerca desta modalidade de pulsoterapia fica impossibilitada, face à inexistência de estudos controlados e publicados em bibliografia médico veterinária. Autores como DEBoer (1990) e Ihrke (2006) recomendaram esta modalidade de pulsoterapia, tal como o ora executado nos animais pertencentes ao Grupo III, como possível opção no manejo de piodermites recidivantes, a longo prazo. Entretanto, tais pesquisadores norte-americanos apesar de, supostamente, se embasar em protocolos de experimentação não referem os percentis de sucesso ou fracassos por eles obtidos, dificultando sobremaneira o cotejamento de resultados. No gráfico dispõem-se, visando a comparação de eficácia obtida, os resultados em percentis dos diferentes Grupos.

Gráfico 5 – Comparação (%) do tipo de resposta (plena, moderada, insatisfatória) nos três Grupos de animais submetidos aos distintos protocolos experimentais. (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008.

À luz da análise estatística executada, visando à comparação de resposta ao tratamento entre os Grupos (I, II e III), realizou-se duas abordagens distintas, quais sejam, considerando, isoladamente, os três tipos de resposta ao tratamento (plena, moderada, insatisfatória) e dois tipos de resposta agrupados (plena e moderada *versus* insatisfatória).

Tal análise foi executada, considerando-se 19 cães, em virtude da exclusão de quatro animais, do Grupo II (TWIN e SPIKE) e do Grupo III (NINA e DOLY).

Os resultados descritivos sugerem que a resposta ao tratamento foi melhor no Grupo II, tanto na primeira como na segunda abordagem. Entretanto pelos resultados do teste de Qui-Quadrado, o valor de **p** foi maior do que 0,05, mostrando que, sob o enfoque estatístico, não houve diferença estatisticamente significativa nas distribuições das respostas entre os três grupos de animais participantes do presente trabalho (tabelas 5 e 6)

Tabela 5 – Análise estatística da comparação ente tipos de respostas (plena, moderada, insatisfatória), considerados isoladamente entre os Grupos I, II e III. (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008

		Grupos				Total
		I	II	III		
Resposta	Macho	N	2	3	2	7
		%	28,6 %	50,0 %	33,3 %	36,8 %
	Fêmea	N	1	2	1	4
		%	14,3%	33,3%	16,7%	21,1%
	Insatisfatória	N	4	1	3	8
		%	57,1 %	16,7 %	50,0 %	42,1 %
Total	N	7	6	6	19	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

p= 0,653

Tabela 6 – Análise estatística da comparação entre tipos de respostas agrupadas (plena e moderada *versus* insatisfatória) entre os Grupos I, II e III. (FMVZ/USP; 2006-2008) - São Paulo, 2008

		Grupos				Total
		I	II	III		
Resposta agrupada	plena/moderada	N	3	5	3	11
		%	42,9%	83,3%	50,0%	57,9%
	insatisfatória	N	4	1	3	8
		%	57,1 %	16,7 %	50,0 %	42,1 %
Total		N	7	6	6	19
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

p=0,302

Pela inexistência de trabalhos similares, dispostos na bibliografia dermatológica veterinária, torna-se difícil o cotejamento da análise ora executada.

5 CONCLUSÕES

Baseado nos resultados obtidos, no presente estudo, pode-se concluir que:

- 1) a espécie *Staphylococcus intermedius* representou o principal patógeno causal de piodermites superficiais, sendo isolada em 67,6 % das culturas realizadas. Dentre os demais agentes (32,4 %) evidenciou-se *S. hyicus*, *S. schleiferi* subespécie *coagulans*, *S. warneri* e *Micrococcus* sp.
- 2) entre os fármacos, bactericidas e bacteriostáticos, que foram utilizados nos antibiogramas executados com as cepas isoladas, a amoxicilina associada ao clavulanato de potássio, a cefalexina e o ceftiofur foram aqueles mais efetivos “*in vitro*”.
- 3) os três protocolos de terapia empregados mostraram-se seguros, sem acarretar efeitos adversos farmacodérmicos.
- 4) a pulsoterapia de “finais de semana” (Grupo I) redundou, pela análise descritiva, em um melhor (83,3 %) índice de resposta (plena e moderada associadas), no entanto, à luz da estatística, não se observou quaisquer diferenças entre os percentuais de resposta aos três protocolos empregados.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, J. L.; MORRIS, D. O.; GRIFFITH, G. C.; SHOFER, F. S.; RANKIN, S. C. Surveillance of healthy cats and cats with inflammatory skin disease for colonization of the skin by methicillin-resistant coagulase-positive staphylococci and *Staphylococcus schleiferi* ssp. *schleiferi*. **Veterinary Dermatology**, v. 18, n. 4, p. 252-259, 2007.
- ACKERMAN, L. Enfermedad cutánea bacteriana – Piodermia mucocutánea. In: _____. **Atlas de dermatología en pequeños animales**. Buenos Aires: Intermedica, 2008. p. 15-21.
- ALCHORNE, M. M. A. Piodermites e outras dermatoses por bactérias. In: SAMPAIO, S. A. P.; RIVITTI, E. A. (Ed.). **Dermatologia**. 3. ed. Artes Médicas: São Paulo, 2007. p. 585-607.
- ALLAKER, R. P.; LAMPORT, A. I.; LLOYD, D. H.; NOBLE, W. C. Production of “virulence” factors by *Staphylococcus intermedius* isolates from cases of canine pyoderma and healthy carriers. **Microbial Ecology in Health Diseases**, v. 4, n. 3. p. 169-173, 1991.
- AMAGAI, M.; MATSUYOSHI, N.; WANG, Z. H. ANDL, C.; STANLEY, J. R. Toxins in bullous impetigo and staphylococcal scalded-skin syndrome target desmoglein 1. **Nature Medicine**, v. 6, N. 11, p. 1275-1277, 2000.
- AYLIFFE, G. A. J.; BUCKLESS, A.; CASEWELL, M. W.; COOKSON, B. D.; COX, R. A.; DUCKWORTH, G. J.; FRENCH, G. L.; GRIFFITHS-JONES, A.; HEATHCOOK, R.; HUMPHREYS, H.; KEANE, C. T.; MARPLES, R. R.; SHANSON, D. C.; SLACK, R.; TEBBS, E. Revised guidelines for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitals. British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Hospital Infection Society and Infection Control Nurse’s Association. **Journal of Hospital Infection**, v. 39, p. 253-290, 1998 .
- BAGCIGLI, F. A.; MOODLEY, A.; BAPTISTE, K. E.; JENSEN, V. F.; GUARDABASSI, L. Occurrence, species distribution, antimicrobial resistance and clonality of methicillin-and erythromycin-resistant staphylococci in the nasal cavity of domestic animals. **Veterinary Microbiology**, v. 121, n. 3-4, p. 301-315, 2007.
- BERG, J. N.; WENDELL, D. E.; VOGELWEID, C.; FALES, W. H. Identification of the major coagulase-positive *Staphylococcus* sp of dogs as *Staphylococcus intermedius*. **American Journal of Veterinary Research**, v. 45, n. 7, p. 1307-1309, 1984.

BES, M.; GUERIN-FAUBLÉE, V.; FRENEY, J. E. Isolation of *Staphylococcus schleiferi* subspecies *coagulans* from two cases of canine pyoderma. **The Veterinary Record**, v.150, p.487-488, 2002.

BIRGEL, E. H.; REICHMANN, C. E.; D'ANGELINO, J. L.; ARAUJO, W. P.; BENESI, F. J. Emprego da técnica de coloração de Ronsenfeld no diagnóstico de Dermatofilose dos bovinos. Ocorrência da doença em Naviraí (MT). In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA, 15. 1976, Rio de Janeiro, **Anais**. p. 99-100.

BLANCO, J. Infection of a dog with *Dermatophilus congolensis*. **Revue Elevage Medicine Vetenaire Pays Tropicaux**, v. 26, p. 289-291, 1973.

BONIFAZ, A.; CARRASCO-GERARD, E.; SAÚL, A. Itraconazole in onychomycosis: intermittent dose schedule. **Internacional Journal of Dermatology**, v. 36, n. 1, p. 70-72, 1997.

BURKETT, G.; FRANK, L. A. Comparison of production of *Staphylococcus intermedius* exotoxin among clinically normal dogs, atopic dogs with recurrent pyoderma, and dogs with a single episode of pyoderma. **Journal of American Veterinarian Medical Association**, v. 213, n. 2, p. 232-234, 1998.

CALVO, J.; HERNANDES, J. L.; FARINAS, M. C.; GARCIA-PALOMO, D.; AGUERO, J. Osteomyelitis caused by *Staphylococcus schleiferi* and evidence of misidentification of this *Staphylococcus* species by an automated bacterial identification system, **Journal of Clinical Microbiology**, v. 38, p. 3887-3889, 2000.

CARLOTTI, D. N.; JASMIN, P.; GARDEY, L.; SANQUER, A. Evaluation of cephalexin intermittent therapy (weekend therapy) in the control of recurrent idiopathic pyoderma in dogs: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. **Veterinary Dermatology**, v. 15, n. s1, p. 8-9, 2004.

CHASTAIN, C. B.; CARITHERS, R. W.; HOGLE, R. M.; ABOU-GABAL, M.; GRAHAM, C. L.; BRANSTETER, D. Dermatophilosis in two dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 169, n. 10, 1976

CIMIOTTI, J. P.; HAAS, J. P.; DELLA-LATTA, P.; SAIMAN, L.; LARSON, E. L. Prevalence and clinical relevance of *Staphylococcus warneri* in the neonatal care unit. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 28, n. 3, p. 326-330, 2007.

COSTA, E. O.; SILVA, W. T. Dermatite em cães causada pelo *Dermatophilus congolensis*. **Revista da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de São Paulo**, v. 15, n.1, p.7-14, 1978.

COUTINHO, S. D.; COSTA, E. O. Provável envolvimento do cão na transmissão da dermatofilose humana. **Revista da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de São Paulo**, v. 18, n.1, p. 19-21, 1981.

CURTIS, C. F. Canine idiopathic recurrent superficial pyoderma. **The Veterinary Record**, v. 143, n. 12, p. 344, 1998.

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

DEBOER, D. J. Strategies for Management of Recurrent Pyoderma in Dogs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 20, n. 6, p. 1509-1524, 1990.

DEBOER, D. J.; MORIELLO, K. A.; THOMAS, C. B.; SCHULTZ, K. T. Evaluation of commercial staphylococcal bacterin for management of idiopathic recurrent superficial pyoderma in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 51, p. 636, 1990.

DEBOER, D. J.; PUKAY, B. P. Recurrent pyoderma and immunoestimulants. In: Ihrke PJ, Mason IS, White SD (Eds): **Advances in veterinary dermatology**. Oxford: Pergamon Press. 1993, v. 2, p 443.

DEVRIESE, L. A.; DEPELSMAECKER, K. The anal region as a main carrier site of *Staphylococcus intermedius* and *Streptococcus canis* in dogs. **The Veterinary Record**, v. 121, p. 302-303, 1987.

EDWARDS, V. M.; DERINGER, J. R.; CALLANTINE, S. D.; DEOBALD, C. F.; BERGER, P. H.; KAPUR, V.; STAUFFACHER, C. V. Characterization of the canine type C enterotoxin produced by *Staphylococcus intermedius* pyoderma isolates. **Infection and Immunity**, v. 65, p. 2346-2352, 1997.

ESPINO, L.; BÉRMUDEZ, R.; FIDALGO, L.E.; GONZÁLEZ, A.; MIÑO, N.; QUIROGA, M.I. Meningoencephalitis associated with *Staphylococcus warneri* in a dog. **The Journal of Small Animal Practice**, v. 47, n. 10, p. 598-602, 2006.

FRANK, L. A.; KANIA, S. A.; HNILICA, K. A.; WILKES, R. P.; BEMIS, D. A. Isolation of *Staphylococcus schleiferi* from dogs with pyoderma. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 222, n. 4, p. 451-454, 2003

FRANK, L. A.; WILLIAMSON, N. L.; WILKES, R. P.; KANIA, S. A.; HNILICA, K. A.; BEMIS, D. A. The association of *Staphylococcus schleiferi* with canine pyoderma. **Veterinary Dermatology**, v. 13, n. 4, p. 217, 2002.

FREENEY, J.; BRUN, Y.; BES, M. *Staphylococcus lugdunensis* sp. nov. and *Staphylococcus schleiferi* sp. nov., two species from human clinical specimens. **Internacional Journal of Systematic Bacteriology**, v. 38, p.168-172, 1988.

FUTAGAWA, K.; BA-THEIN, W.; HIGUCHI, T.; SAKURAI, N.; FUKUYASU, T. Nationwide molecular surveillance of exfoliative toxigenic *Staphylococcus hyicus* on pig farms across Japan. **Veterinary Microbiology**, v. 124, n. 3-4, p. 370-374, 2007.

FUTAMI, H.; KODAIRA, M.; FURUTA, T.; HANAI, H.; KANEKO, E. Pyoderma gangrenosum complicating ulcerative colitis: successful treatment with methylprednisolone pulse therapy and cyclosporine. **Journal of Gastroenterology**, v. 33, n. 3, p. 408-411, 1998.

GALUN, E.; FLUGELMAN, M. Y.; RACHMILEWITZ, D. Pyoderma gangrenosum complicating ulcerative colitis: successful treatment with methylprednisolone pulse therapy and dapsone. **American Journal of Gastroenterology**, v. 81, n. 10, p. 988-989, 1986.

GREENE, C. E. Dermatophilosis. (Ed.). **Infectious Diseases of the dog and the cat**, 3 ed. St Louis: Saunders Elsevier, 2006, p. 488-490.

GRIFFITH, G. C.; MORRIS, D. O.; ABRAHAM, J. L.; SHOFER, F. S.; RANKIN, S. C. Screening of healthy dogs and dogs with inflammatory skin disease for surface colonization by methicillin-resistant coagulase-positive staphylococci and coagulase-negative *Staphylococcus schleiferi*. **Selected abstracts from North American Veterinary Dermatology Forum, Lihue, Kauai, Hawaii, USA**, v. 18, p.181, 2007.

GROSS, T. L.; IHRKE, P. J.; WALDER, E. J.; AFFOLTER, V. K. Pustular diseases of the epidermis (4-9). Lichenoid diseases of the dermis (261-263). Pustular and nodular diseases without adnexal destruction (406-410) In: _____ Skin diseases of the dog and cat. 2. ed. Ames: Blackwell, 2005, p. 4-9, 261-263, 406-410.

GROSS, T. L.; IHRKE, P. J.; WALDER, E. J.; AFFOLTER, V. K. Lichenoid diseases of the dermis (261-263). Pustular and nodular diseases without adnexal destruction (406-410) In: : _____ **Skin diseases of the dog and cat**. 2. ed. Ames: Blackwell, 2005, p. 261-263.

GROSS, T. L.; IHRKE, P. J.; WALDER, E. J.; AFFOLTER, V. K. Pustular diseases of the epidermis (4-9). Lichenoid diseases of the dermis (261-263). Pustular and nodular diseases without adnexal destruction (406-410) In: : _____ **Skin diseases of the dog and cat**. 2. ed. Ames: Blackwell, 2005, p. 4-9, 261-263, 406-410.

GUPTA, A. K.; LYNDE, C. W.; KONNIKOV, N. Single-blind, randomized, prospective study of sequential itraconazole and terbinafine pulse compared with terbinafine pulse for the treatment of toenail onychomycosis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 44, n. 3, p. 485-491, 2001.

HAJECK, V. *Staphylococcus intermedius*, a new species isolated from animals. **Internacional Journal of Systematic Bacteriology**, v. 26, p. 401-408, 1976.

HENDRICKS, A.; SCHUBERTH, H. J.; SCHUELER, K.; LLOYD, D. H. Frequency of superantigen-producing *Staphylococcus intermedius* isolates from canine pyoderma and proliferation-inducing potential of superantigens in dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 73, p. 273-277, 2002.

HILL, P. B.; LO, A.; EDEN, C. A. N.; HUNTLEY, S.; MOREY, V.; RAMSEY, S.; RICHARDSON, C.; SMITH, D. J. ; SUTTON, C.; TAYLOR, M. D.; THORPE, E.; TIDMARSH, R. T.; WILLIAMS, V. Survey of the prevalence, diagnosis and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice. **The Veterinary Record**, v. 158, n. 16, p. 533-539, 2006.

HILL, P. B.; MORIELLO, K. A. Canine Pyoderma. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 204, n. 3, p. 334-340, 1994.

HORSPOOL, L. J.; VAN LAAR, P.; VAN DEN BOS, R.; MAWHINNEY, I. Treatment of canine pyoderma with ibafloxacin and marbofloxacin--fluoroquinolones with different pharmacokinetic profiles. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 27, n. 3, p. 147-53, 2004.

IHRKE, P. J. Integumentary Infections. In: GREENE, C. E. (Ed.). **Infectious diseases of the dog and the cat**. 3. ed. St Louis: Saunders Elsevier, 2006. p. 807-815.

IHRKE, P. J.; GROSS, T. L. Clinical-pathologic conferences in dermatology 1. Superficial spreading pyoderma. **Veterinary Dermatology**, v. 4, p. 33-36, 1994.

INTORRE, L.; VANNI, M.; DI BELLO, D.; PRETTI, C.; MEUCCI, V.; TOGNETTI, R.; SOLDANI, G.; CARDINI, G.; JOUSSON, O. Antimicrobial susceptibility and mechanism of resistance to fluoroquinolones in *Staphylococcus intermedius* and *Staphylococcus schleiferi*. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 30, p. 464-469, 2007.

JEAN PIERRE, H.; DARBAS, H.; JEAN-ROUSSENQ, A.; BOYER, G. Pathogenicity in two cases of *Staphylococcus schleiferi*, a recently described species. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 27, n. 9, p. 2110-2111, 1989.

JONES, R. D.; KANIA, S. A.; ROHRBACH, B. W.; FRANK, L. A.; BEMIS, D. A. Prevalence of oxacillin – and multidrug-resistant staphylococci in clinical samples from dogs: 1,772 samples (2001-2005). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 230, n. 3, p. 221-227, 2007

JONES, T. F.; KELLUM, M. E.; PORTER, S. S.; BELL, M.; SCHAFFNER, W. An outbreak of Community-Acquired Foodborne Illness Caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Emerging Infectious diseases**, v. 8, n. 1, p. 82-84, 2002.

KLUYTMANS, J.; BERG, H.; STEEGH, P.; VANDENESCH, F.; ETTIENNE, J.; VAN BELKUM, A. Outbreak of *Staphylococcus schleiferi* wound infections: strain characterization by randomly amplified polymorphic DNA analysis, PCR ribotyping, conventional ribotyping and pulsed- field gel electrophoresis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 36, n. 8, p. 2214-2219, 1998.

LARSSON, C. E. Pênfigo foliáceo. In: SIMPOSIO DE ACTUALIZACION VETERINARIA DE BAYER, 8. 2007, México. **Memórias, Novembro**, 2007, p.7-9.

LARSSON, C. E.; DELAYTE, E. H.; BALDA, A. C.; MICHALANY, N. S.; PINHEIRO, S. R.; OTSUKA, M.; ROXO, E. Dermatite micobacteriana atípica em gato: relato de caso. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 58, n. 6, p. 1092-1098, 2006.

LATORRE, M.; ROJO, P. M.; UNZAGA, M. J. *Staphylococcus schleiferi*: a new opportunistic pathogen. **Clinical Infectious Diseases**, v.16, p.589-590, 1993.

LEE, P. K.; ZIPOLI, M. T.; WEINBERG A. N. **Pyodermas: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* and other gram-positive bacteria**. In: FREEDBERG, I. M.; EISEN,

A. Z.; WOLFF, K.; (Eds). **Fitzpatrick's dermatology in general Medicine**. 6th edn. New York: McGraw-Hill Medical Publishing, 2003. p. 1856-1878.

LEUNG, M. J.; NUTTAL, N.; MAZUR, M.; TADDEI, T. L.; MCCOMISH, M.; PEARMAN, J. W. Case of *Staphylococcus schleiferi* endocarditis and a simple scheme to identify clumping factor-positive staphylococci. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 37, n. 10, p. 3353-3356, 1999.

LOEFFLER, A.; LINEK, M.; MOODLEY, A.; GUARDABASSI, L.; SUNG, J. M. L.; WINKLER, M.; WEISS, R.; LLOYD, D.H. First report of multiresistant, *MecA*- positive *Staphylococcus intermedius* in Europe: 12 cases from a veterinary dermatology referral clinic in Germany. **Veterinary Dermatology**, v. 18, n. 6, p. 412-421, 2007.

LUCAS, R.; TRENTINI, E.; PEDRON, B. G.; GAMITO, M. E. U. L.; BEVIANI, D. Avaliação da praticidade e efetividade do uso da pulsoterapia com antibiótico nas foliculites recidivantes dos cães. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE CLÍNICOS VETERINÁRIOS DE PEQUENOS ANIMAIS, 27., 2006, Vitória. **Anais**, p. 22.

MEDLEAU, L.; LONGE, R. E.; BROWN, J.; MILLER, W. H. Frequency and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus* species isolated from canine pyodermas. **American Journal of Veterinary Research**, v. 47, n. 2, p. 229-231, 1986.

MEMPHEL, M.; LINA, G.; HOJKA, M. High prevalence of superantigens associated with the *egc* locus in *Staphylococcus aureus* isolates from patients with atopic eczema. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 22, p. 306-309, 2003.

MORRIS, D. O.; ROOK, K. A.; SHOFER, F. S.; RANKIN, S. C. Screening of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, and *Staphylococcus schleiferi* isolates obtained from small companion animals for antimicrobial resistance: a retrospective review of 749 isolates (2003-04). **Veterinary Dermatology**, v. 17, n. 5, p. 332-337, 2006.

MULLER, G. H.; KIRK, R. W. (Ed.). Pyoderma. In: **MULLER, G. H.; KIRK, R. W. Small animal dermatology**. 1. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1969. p. 321-328

MULLER, G. H.; KIRK, R. W. (Ed.). Pyoderma. In: **MULLER, G. H.; KIRK, R. W. Small animal dermatology**. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1976. p. 231-269.

MULLER, G. H.; KIRK, R. W.; SCOTT, D. W. (Ed.). Bacterial skin diseases. In: **MULLER, G. H.; KIRK, R. W.; SCOTT, D. W. Small animal dermatology**. 4. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1989. p. 244-287.

MULLER, R. S.; BETTENAY, S. V.; LORDING, P.; DELL'OSA, D. Antibiotic sensitivity of *Staphylococcus intermedius* isolated from canine pyoderma. **Australian Veterinary Practitioners**, v. 28, n. 1, p. 10-13, 1998.

NAGASE, N.; SASAKI, A.; YAMASHITA, K.; SHIMIZU, A.; WAKITA, Y.; KITAI, S.; KAWANO, J. Isolation and Species Distribution of Staphylococci from Animal and Human Skin. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 64, n. 3, p. 245-250, 2002.

NOBLE, W. C.; LLOYD, D. H. Pathogenesis and management of wound infections in domestic animals. **Veterinary Dermatology**, v. 8, p. 243-248, 1997.

O' MAHONY, R.; ABBOTT, Y.; LEONARD, F. C.; MARKEY, B. K.; QUINN, P. J.; POLLOCK, P. J.; FANNING, S.; ROSSNEY, A. S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from animals and veterinary personnel in Ireland. **Veterinary Microbiology**, v.109, p. 285-296, 2005.

OZTURKERI, H.; KOCABEYOGLU, O.; YERGOK, Y. Z.; KOSAN, E.; YENEN, O. S.; KESKIN, K. Distribution of coagulase-negative staphylococci, including the newly described species *Staphylococcus schleiferi*, in nosocomial and community acquired urinary tract infections. **European Journal of Clinical Microbiology Infectious Diseases**, v. 13, n. 12, p. 1076-1079, 1994.

PINCHBECK, L. R.; COLE, L. K.; HILLIER, A.; KOWALSKI, J. J.; BANNERMAN, T. L.; YORK, S.; RAJALA-SCHULTZ, P. J. Coagulase-positive staphylococci isolated from pustules and nonlesional carriage sites in dogs with superficial pyoderma are genotypically related. **Selected Abstracts from National American Veterinary Dermatology Forum**, p.217, 2006.

PREVOST, G.; COUPPIE, P.; MONTEIL, H. Staphylococcal epidermolysins. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 16, n. 2, p.71-76, 2003.

RICH, M.; ROBERTS, L.; JONES, M.; YOUNG, V. *Staphylococcus schleiferi* subspecies *coagulans* in companion animals. **Veterinary Record**, v. 161, n. 3, p. 107, 2007.

RICHARD, J. L.; PIER, A. C.; GYSEWKI, S. J. Experimentally induced canine dermatophilosis. **The American Journal of Veterinary Research**, v. 34, p. 797-799, 1973.

SAITO, K. F.; BA-THEIN, W. B.; FUKUYASU, T. High occurrence of multi-antimicrobial resistance in *Staphylococcus intermedius* isolates from healthy and diseased dogs and domestic pigeons. **Research in Veterinary Science**, v. 83, p. 336-339, 2007.

SCHMIDT, C., WITTIG, B. M., MOSER, C., ZEITZ, M., STALLMACH, A. Cyclophosphamide pulse therapy followed by azathioprine or methotrexate induces long-term remission in patients with steroid-refractory Crohn's disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics** v. 24, p. 343-350, 2006.

SCOTT, D.W.; BENINGO, K. E.; MILLER JR., W. H.; ROTHSTEIN, E. Efficacy of clindamycin hydrochloride capsules for the management of deep pyoderma due to *Staphylococcus intermedius* in dogs. **Canadian Veterinary Journal**, v. 39, p. 753, 1998

SCOTT, D. W.; MILLER JR, W. H. (Ed.). Bacterial skin diseases – Dermatophilosis. In: _____ **Equine Dermatology**. St Louis: Saunders, 2003. p. 235-242.

SCOTT, D. W.; MILLER JR., W. H.; GRIFFING, C. E. (Ed.). Bacterial skin diseases. In: **Muller and Kirk's Small Animal Dermatology**. 5. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1995. p. 279-328.

SCOTT, D. W.; MILLER JR., W. H.; GRIFFING, C. E. (Ed.). Bacterial skin diseases. In: **Muller and Kirk's Small Animal Dermatology**. 6. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 2001. p. 274-335.

TERAUCHI, R.; SATO, H.; HASEGAWA, T.; YAMAGUCHI, T.; AIZANA, C.; MAEHARA, N. Isolation of exfoliative toxin from *S. intermedius* and its local toxicity in dogs. **Veterinary Microbiology**, v. 94, n. 1, p. 19-29, 2003.

WERCKENTHIN, C.; CARDOSO, M.; MARTEL, J. L.; SCHWARZ, S. Antimicrobial resistance in staphylococci from animals with particular reference to bovine *Staphylococcus aureus*, porcine *Staphylococcus hyicus*, and canine *Staphylococcus intermedius*. **Veterinary Research**, v. 32, n. 3-4, p. 341-362, 2001.

WHITE, S. D.; BROWN, A. E.; CHAPMAN, P. L.; JANG, S. S.; IHRKE, P. J. Evaluation of bacteriologic culture of epidermal collarette specimens in dogs with

superficial pyoderma. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 226, n. 6, p. 904-908, 2005.

YAMADA, S.; FLORIANO, M. C. Infecções bacterianas em geral. In: ROTTA, O. **Dermatologia – clínica, cirúrgica e cosmiática**. São Paulo: Manole, 2008. p. 109-112.

YAMAUCHI, T.; ISHIDA, K.; IWASHIMA, Y.; IKEGAYA, S.; KAWAI, Y.; WAKAHARA, M.; KUMAKIRI, M.; UEDA, T. Successful treatment of pyoderma gangrenosum that developed in a patient with myelodysplastic syndrome. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 9, n. 3, p. 268-271, 2003.

ANEXO A

Acervo LARSSON JR (2007)

Figura 1: Animal de N° 4 (LILLY), Maltês, fêmea, do Grupo III, de 103 meses, **pré-terapia**. Pápulas, crostas melicéricas, retalhos epidérmicos em área alopecica e eritematosa.

Acervo LARSSON JR (2008)

Figura 2: Animal de N° 4 (LILLY), Maltês, fêmea, do Grupo III, 7 meses **pós- terapia**. Repilação plena e ausência de lesões.

ANEXO B

Acervo LARSSON JR (2007)

Figura 3: Animal de N° 6. (SPIKE), Weimaraner, macho, do Grupo I, de 102 meses, **pré- terapia**. Pápulas eritematosas, máculas alopécicas e colarinhos epidérmicos.

Acervo LARSSON JR (2008)

Figura 4: Animal de N° 6. (SPIKE), Weimaraner, macho, do Grupo I, 8 meses **pós-terapia**. Pápulas eritematosas, máculas alopécicas e colarinhos epidérmicos.