

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
CAMPUS – UMUARAMA - PR
DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUÇÃO SUSTENTÁVEL E
SAÚDE ANIMAL



**PADRONIZAÇÃO DOS TESTES DE ANTIMICROBIANOS PARA DETECÇÃO E
CATEGORIZAÇÃO DA MULTIRRESISTÊNCIA BACTERIANA PARA A ROTINA
CLÍNICA DA MEDICINA DE CÃES E GATOS**

MARIANA DA SILVA DE MACEDO

UMUARAMA - PR

2023

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUÇÃO SUSTENTÁVEL E
SAÚDE ANIMAL

MARIANA DA SILVA DE MACEDO

Padronização dos testes de antimicrobianos para detecção e categorização da multirresistência bacteriana para a rotina clínica da medicina de cães e gatos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Produção Sustentável e Saúde Animal do Departamento de Medicina Veterinária, Centro de Ciências Agrárias da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Veterinária.

Área de concentração: Microbiologia Animal

UMUARAMA – PR

2023

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
(Biblioteca Central - UEM, Maringá - PR, Brasil)

M141p

Macedo, Mariana da Silva de

Padronização dos testes de antimicrobianos para detecção e categorização da multirresistência bacteriana para a rotina clínica da medicina de cães e gatos / Mariana da Silva de Macedo. -- Umuarama, PR, 2023.

73 f.: il. color., figs., tabs.

Orientadora: Profa. Dra. Sheila Rezler Wosiacki.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Agrárias, Departamento de Medicina Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Produção Sustentável e Saúde Animal, 2023.

1. Antibiógama. 2. Microbiologia animal. 3. Resistência antimicrobiana. 4. Medicina veterinária. I. Wosiacki, Sheila Rezler, orient. II. Universidade Estadual de Maringá. Centro de Ciências Agrárias. Departamento de Medicina Veterinária. Programa de Pós-Graduação em Produção Sustentável e Saúde Animal. III. Título.

CDD 23.ed. 636.089

Elaine Cristina Soares Lira - CRB-9/1202

FOLHA DE APROVAÇÃO

MARIANA DA SILVA DE MACEDO

Padronização dos testes de antimicrobianos para detecção e categorização da multirresistência bacteriana para a rotina clínica da medicina de cães e gatos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Produção Sustentável e Saúde Animal do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Veterinária pela Comissão Julgadora composta pelos membros:

:

COMISSÃO JULGADORA



Prof.^a. Dr.^a. Sheila Rezler Wosiacki
Universidade Estadual de Maringá (Presidente)

Documento assinado digitalmente
gov.br MARILDA ONGHERO TAFFAREL
Data: 23/08/2023 16:27:56-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a. Dr.^a. Marilda Onghero Taffarel
Universidade Estadual de Maringá (Membro)



Prof. Dr. Ricardo Antônio Pilegi Sfaciote
Universidade do Estado de Santa Catarina (Membro)

Aprovada em: 28 de Junho de 2023.

Local da defesa: Sala de Aulas do Mestrado, Campus Regional de Umuarama-UEM - Online

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu Tio Geraldo Domingos de Macedo (*in memoriam*). Existem pessoas que marcam nossas vidas e ensinam com exemplos. Sempre lembrarei de ti como uma pessoa que tinha uma imensa paixão pela vida em todos seus aspectos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais Cácia e Gilberto pelo apoio estrutural, e por sempre me incentivarem nos estudos e na busca de conhecimento. Sem vocês nada disso seria possível.

Aos meus familiares (irmão, cunhada, tios, primos, avós) por serem grandes apoiadores e incentivadores dos meus projetos, seja nos estudos, ou em qualquer âmbito da minha vida.

Aos meus amigos, pois eles tornam a caminhada mais leve. Toda conversa, apoio e incentivo sempre são fatores motivadores.

Agradecimento especial à Mariana Almeida, uma pessoa especial, que recentemente apareceu na minha, e com toda certeza, seu apoio foi de extrema importância. Por cada palavra de incentivo, por cada xícara de chá enquanto escrevia a dissertação e principalmente por acreditar em mim.

Padronização dos testes de antimicrobianos para detecção e categorização da multirresistência bacteriana para a rotina clínica da medicina de cães e gatos

RESUMO

Uma das funções do laboratório de microbiologia, dentro de programas de gerenciamento de antimicrobianos, é a atualização de dados epidemiológicos, incluindo o mapeamento de microrganismos multirresistentes. Tabelas incluindo os microrganismos mais frequentes isolados de diferentes amostras, e seus respectivos perfis de susceptibilidade aos antimicrobianos, contribuem ativamente para determinação da multirresistência. Com o objetivo de padronizar os testes de antimicrobianos em antibiogramas, para categorização de bactérias multirresistentes, foi inicialmente feito um levantamento dos principais antimicrobianos indicados clinicamente nas principais diretrizes disponíveis para uso de antimicrobianos em cães e gatos. Em sequência, foram avaliados também a disponibilidade de valores de referência para interpretação dos antibiogramas presentes no CLSI e BrCast/EUCAST. Os critérios para seleção de categorias e agentes de antimicrobianos a serem testados por grupo bacteriano, foram: 1) drogas fortemente indicadas nas diretrizes e com valores de referências disponíveis para animais; 2) drogas indicadas em diretrizes, porém, sem valores de referência dirigidos à veterinária, mas, que ainda podem ser extrapolados da medicina humana para a animal; 3) antimicrobianos pouco citados ou não citados em diretrizes, porém, seu teste é útil como triagem para pesquisa de algum mecanismo importante de resistência para o gênero bacteriano em questão. Desta forma, foram elaboradas tabelas contendo categorias antimicrobianas e agentes usados para definir a multirresistência em *Staphylococcus* spp.; *Enterococcus* spp.; *Enterobacterales*; *Pseudomonas aeruginosa*. Com a padronização de dados, o compartilhamento de um entendimento em comum sobre as diversas informações que podem ser obtidas através de um teste de susceptibilidade aos antimicrobianos, é esperado. Assim como, para o médico veterinário clínico, a disponibilidade de dados que possam ser aplicados na rotina clínica de uma forma compreensível, pode contribuir para a escolha do antimicrobiano.

Palavras chaves: resistência, microrganismos, conceitos, veterinária

Standardization of antimicrobial tests for the detection and categorization of bacterial multidrug resistance for the clinical routine of dogs and cats medicine.

One of the functions of the microbiology laboratory within antimicrobial management programs is the updating of epidemiological data, including the mapping of multidrug-resistant microorganisms. Tables including the most frequently isolated microorganisms from different samples, along with their respective antimicrobial susceptibility profiles, actively contribute to the determining of multidrug resistance. With the aim of standardizing antimicrobial testing in antimicrobial susceptibility testing, for the categorization of multiresistant bacteria, a survey was initially carried out of the main antimicrobials indicated clinically in the main guidelines available for the use of antimicrobials in dogs and cats. Subsequently, were also evaluated the availability of reference values for the interpretation of antibiograms present in CLSI and BrCast/EUCAST. The criteria for selection of categories and antimicrobial agents to be tested by bacterial group were: 1) drugs strongly indicated in the guidelines and with reference values available for animals; 2) drugs indicated in guidelines, however, without reference values directed for veterinary use, but which can still be extrapolated from human medicine to animal medicine; 3) antimicrobials rarely mentioned or not mentioned in guidelines, however, their test are useful as a screening tool for researching an important mechanism of resistance for the bacterial genus in question. Thus, were elaborated tables containing antimicrobial categories and agents used to define multidrug resistance in *Staphylococcus* spp.; *Enterococcus* spp.; *Enterobacteriales*; *Pseudomonas aeruginosa*. With the standardization of data, the sharing of a common understanding about the diverse information that can be obtained through an antimicrobial susceptibility test is expected. Just as, for the clinical veterinarian, the availability of data that can be applied in the clinical routine in an understandable way, can contribute to the choice of antimicrobial to be used.

Keywords: resistance, microorganisms, concepts, veterinary.

LISTAS DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1. Categorias antimicrobianas e agentes usados para definir multirresistência em *Staphylococcus* spp.

Tabela 2. Categorias antimicrobianas e agentes usados para definir multirresistência em *Enterococcus* spp.

Tabela 3. Categorias antimicrobianas e agentes usados para definir multirresistência em *Enterobacterales*

Tabela 4. Triagem para detecção de ESBL pelo método de disco difusão.

Tabela 5. Categorias antimicrobianas e agentes usados para definir multirresistência em *Pseudomonas aeruginosa*

Quadro 1. Regras específicas para resistência intrínseca para as *Enterobacterales*.

LISTAS DE SIMBOLOS E ABREVIATURAS

≥ igual ou maior do que

< Menor do que

= Igual

% Porcentagem

µl microlitros

AMR - *Antimicrobial Resistance* (resistência aos antimicrobianos)

Antimicrobial Stewardship – Gerenciamento de Antimicrobianos

BrCast - Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

CIM - Concentração Inibitória Mínima

CLSI - The Clinical & Laboratory Standards Institute

CRE - *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenêmicos

DSAVA - Associação Dinamarquesa de Veterinários de Pequenos Animais

EUCAST – European Committee on Antimicrobial Susceptibility

ESBL - Enzimas beta-lactamases de espectro estendido

Grupo CESP - *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Providência* spp. e *Morganella morganii*

Grupo MYSPACE - *Morganella* spp., *Yersinia* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Aeromonas* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. e *Enterobacter* spp.

Grupo PSC – *Staphylococcus pseudintermedius*, *Staphylococcus schleiferi*, *Staphylococcus coagulans*.

I - Intermediário

ISCAID - Sociedade Internacional para Doenças Infecciosas de Animais de Companhia

ITU - Infecção do trato urinário

MAPA – Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento

MDR - *Multidrug resistant*

MLSb - Gene de resistência à macrolídeos, lincosaminas e estreptograminas

B

OMS – Organização Mundial da Saúde

One Health – Saúde Única

PDR - *Pandrug resistant*

R – Resistente

S – Sensível

SCoN – *Staphylococcus* spp. Coagulase Negativa

SCoP - *Staphylococcus* spp. Coagulase Positiva

TSA - Teste de Sensibilidade Antimicrobiana

UE – União Européia

XDR - *Extensively drug resistant*

Sumário

1. Revisão bibliográfica.....	14
1.1. Conceitos de multirresistência bacteriana.....	15
1.2. Programas de <i>Stewardship</i> e importância dos testes de susceptibilidade antimicrobiana.....	17
1.3. <i>Staphylococcus</i> spp.	18
1.4. <i>Enterococcus</i> spp.....	18
1.5. <i>Enterobacteriales</i>	19
1.6. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20
2. Hipótese.....	21
3. Objetivos.....	21
3.1. Objetivos gerais	21
3.2. Objetivos específicos	21
4. Materiais e método	22
4.1. Antimicrobianos incluídos:	22
4.2. Organização dos dados:	22
4.3. Análise	23
5. Resultados e discussão	23
5.1. <i>Staphylococcus</i> spp.	23
5.2. <i>Enterococcus</i> spp.....	27
5.3. <i>Enterobacteriales</i>	30
5.4. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	37
5.5. Considerações gerais.....	39
6. Conclusão.....	40
7. Referências.....	41
8. Artigo para publicação.....	48
Standardization of antimicrobial tests for detection and categorization of bacterial multidrug resistance in <i>Staphylococcus</i> spp. and <i>Enterococcus</i> spp. isolated from dogs and cats.....	48
9. Diretrizes para submissão de artigo	59
Apêndices.....	61
Apêndice 1. Quadro contendo a relação de drogas citadas nas diretrizes bases e suas respectivas indicações por sítio infeccioso; disponibilidade de valores de referência para categorização de susceptibilidade ou resistência; utilização das drogas para triagem ou pesquisa de mecanismo de resistência.	61
Apêndice 2. Antimicrobianos para serem testados na rotina clínica veterinária para isolados de <i>Staphylococcus</i> spp. e seus valores de referência para a categorização da sensibilidade ou resistência.	70

Apêndice 3. Tabela contendo antimicrobianos para serem testados na rotina clínica veterinária para isolados de <i>Enterococcus</i> spp. e seus valores de referência para a categorização da sensibilidade ou resistência pela técnica da Disco-difusão.	72
Apêndice 4. Tabela contendo antimicrobianos para serem testados na rotina clínica veterinária para isolados de <i>Enterobacterales</i> e seus valores de referência para a categorização da sensibilidade ou resistência pela técnica da Disco-difusão.	73
Apêndice 5. Tabela contendo antimicrobianos para serem testados na rotina clínica veterinária para isolados de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e seus valores de referência para a categorização da sensibilidade ou resistência pela técnica da Disco-difusão.	74

1. Revisão bibliográfica

O surgimento e a rápida disseminação de bactérias multirresistentes é um desafio da saúde global. Pesquisas mostram uma taxa crescente de resistência bacteriana aos antimicrobianos disponíveis para utilização em pacientes clínicos. As infecções causadas por bactérias resistentes a múltiplos antimicrobianos são mais desafiadoras quanto ao estabelecimento de um tratamento eficaz e, em alguns casos, se torna impossível o tratamento com os antimicrobianos já comercializados (GASHAW *et al.*, 2018).

Recentemente, a pandemia pelo SARS-CoV-2 dominou cada aspecto da questão da saúde no mundo, colocando em pauta questões a longo prazo no que se refere ao aumento da resistência antimicrobiana. Diversos problemas de saúde serão agravados por esta pandemia persistindo mesmo após seu término. Uma observação importante é que em 1918 a natureza mortal da influenza foi relacionada a pneumonia secundária bacteriana (GHOSH; BORNMAN; ZAFER, 2021). Infecções com envolvimento de bactérias resistentes, não apenas estão relacionadas com impacto econômico, mas estão relacionadas também a períodos prolongados de internamento, altos custos com medicações, maior necessidade de monitoramento do paciente (ALAME; HESS; EL-BEYROUTY, 2020).

O termo “One Health”, em evidência na atualidade, define a existência de apenas “uma” saúde compartilhada por humanos, animais e meio ambiente, e aquilo que afeta um, por consequência, pode afetar a todos os três componentes. Este conceito é defendido principalmente no que se refere à resistência antimicrobiana. Para apoiar a aplicação da abordagem One Health no combate a resistência antimicrobiana, estudos envolvendo o ser humano-interface animal-ambiente são essenciais (JUNG *et al.*, 2020).

Com o decorrer dos anos, o consumo excessivo de antimicrobianos em animais e humanos tornou-se um fator preocupante, pois vários estudos destacaram a ligação entre o uso de antimicrobianos e resistência antimicrobiana (LÉGER *et al.*, 2021). Em uma visão geral, as principais causas que contribuem para essa realidade são: o uso de antimicrobianos quando este não é indicado, regime de dosagem incorreto, duração excessiva da terapia e a utilização da terapia combinada (RIBEIRO; CORTEZI; GOMES, 2018)

Na veterinária, a falta de padronização e o uso indiscriminado de antimicrobianos em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, são

relacionados como as principais causas de infecções do sítio cirúrgico e conseqüentemente no aumento da resistência (MENEZES; RUARO; MORAES, 2021). Outro exemplo semelhante ocorre no tratamento e prevenção de doenças do trato urinário, na qual o uso abusivo destes medicamentos associados a carência de recursos de diagnóstico laboratorial ou a não utilização destes quando disponíveis agrava esse quadro (SILVA *et al.*, 2021).

1.1. Conceitos de multirresistência bacteriana

A resistência aos antimicrobianos segue sendo um assunto de importância para a humanidade. Portanto, a comunicação efetiva entre médicos e pesquisadores é necessária. Uma linguagem comum em relação à terminologia de extensão da resistência antimicrobiana em bactérias é extremamente necessário (RAFAILIDIS; KOFTERIDIS, 2022).

Em 1983, Krumpferman, categorizou a multirresistência bacteriana, como a Resistência à Múltiplos Antimicrobianos, através do índice MAR (*Multiple Antibiotic Resistances*), considerando a relação entre o número de antimicrobianos aos quais um microrganismo foi resistente, sobre o número de antimicrobianos aos quais este foi exposto, quando aplicado para apenas um isolado bacteriano. De uma forma prática, se forem testados 12 antimicrobianos para determinado microrganismo, e 6 forem considerados resistentes, o índice para o isolado seria 6/12 ou 0,50. Para índices acima de 0,200, o microrganismo é considerado multirresistente.

Em definições mais recentes para categorização da multirresistência bacteriana, alguns termos foram descritos para bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, sendo a Multidroga resistência (*Multidrug resistant – MDR*) um deles. Para uma bactéria Multidroga Resistente, em termos literais, representa a resistência a mais de um agente antimicrobiano, porém não havia um padrão específico para tal conceito. Atualmente, a definição proposta para um microrganismo MDR é “resistente a pelo menos um agente antimicrobiano em três ou mais classes” (MAGIORAKOS *et al.*, 2012).

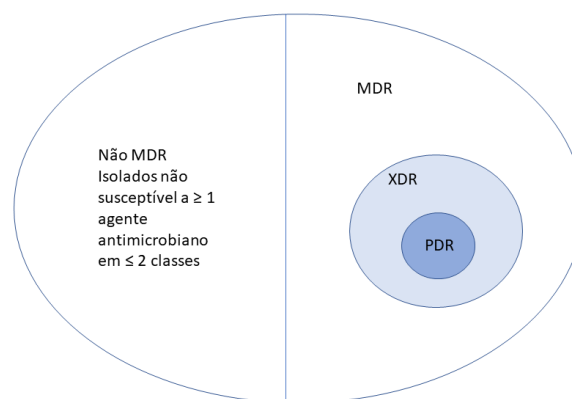
Para caracterizar o grau de multirresistência, também é empregado o conceito de Extensivamente Drogas Resistentes (*XDR – extensively drug resistant*), definido como a não suscetibilidade a pelo menos um agente antimicrobiano de todas as classes, exceto por duas classes ou menos de antimicrobianos (ou seja, isolados bacterianos permanecem suscetíveis a apenas uma ou duas classes)

(MAGIORAKOS *et al.*, 2012). Para os microrganismos resistentes a todos os agentes antimicrobianos de todas as classes de antimicrobianos disponíveis para uso clínico atual, são denominados Pandroga-resistentes (PDR – *pandrug resistant*) (MAGIORAKOS *et al.*, 2012).

Os conceitos de PDR e XDR são dinâmicos e mudam conforme resultado das categorias de antimicrobianos disponíveis, variando com o tempo e localização. Como o exemplo da tigeciclina, depois que foi lançada para uso clínico, as cepas de *Acinetobacter baumannii* anteriormente consideradas PDR podem se tornarem XDR se demonstrarem suscetíveis à Tigeciclina (GUAN *et al.*, 2016).

Através dos Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana, apenas a resistência adquirida pode ser utilizada como critério na criação das definições de bactérias multirresistentes. A resistência intrínseca não deve ser abordada, pois significa um viés à multirresistência em alguns grupos bacterianos (MAGIORAKOS *et al.*, 2012).

Imagem 1. Imagem ilustrativa da proposta de especialistas internacionais para definições padronizadas para resistência adquirida.



MDR (multidrug resistant) - resistente a três ou mais classes de antimicrobianos. XDR (*extensively drug resistant*) não suscetibilidade a pelo menos um agente antimicrobiano de todas as classes, exceto por duas classes ou menos de antimicrobianos. PDR (*pandrug resistant*) - Microrganismos resistentes a todos os agentes antimicrobianos. Não MDR – isolados não suscetíveis a um agente ou mais em até duas classes de antimicrobianos.

Fonte: adaptado de Magiorakos *et al.* (2012).

1.2. Programas de *Stewardship* e importância dos testes de susceptibilidade antimicrobiana

O termo “Antimicrobial Stewardship” é encontrado em crescente número e diversidade de contextos, desde programas de Stewardship em hospitais, comunidade e na veterinária (DYAR *et al.*, 2017). É um modelo assistencial que tem por objetivo promover o uso adequado de antimicrobianos, no qual, é considerado as condições clínicas do paciente e epidemiologia local para que o paciente receba o antimicrobiano correto, pelo tempo correto e na dose correta (HOLGUÍN, HÉCTOR; AMARILES; OSPINA, 2020). Priorizando minimizar a toxicidade, prevenir o surgimento da resistência e reduzir custos nos cuidados à saúde (LEE *et al.*, 2021).

Alguns fatores são considerados determinantes no sucesso da terapia antimicrobiana, entre eles: a seleção da droga adequada, no momento correto, a via de administração apropriada, regime de dosagem e duração da terapia (GUARDABASSI *et al.*, 2018). Neste aspecto, os testes de susceptibilidade antimicrobiana, fornecem dados importantes para auxiliar na seleção de drogas para uso clínico, e também para serem utilizados na elaboração de guias terapêuticos (SOUZA *et al.*, 2020). Pois o laboratórios de microbiologia fornecem informações como: identificação e determinação do perfil de sensibilidade dos patógenos causadores de infecção (BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA., 2017). Desta forma, uma das competências da microbiologia é atualizar informações estatísticas baseadas em bancos de dados para orientação dentro do programa. Tabelas dos microrganismos mais frequentes isolados de diferentes amostras, e seus respectivos perfis de susceptibilidade aos antimicrobianos, contribuem ativamente para a escolha do antimicrobiano (BOUZA; MUÑOZ; BURILLO, 2018).

Porém, recomenda-se que as informações sejam fornecidas com critérios, pois laudos mais seletivos para perfis de susceptibilidade podem ser utilizados para desencorajar o uso desnecessário de antimicrobianos de amplo espectro que não são licenciado para uso veterinário (por exemplo, ocultar resultados sobre carbapenêmicos em cepas suscetível a drogas veterinárias licenciadas). Evitar inserir em relatórios, dados sobre cultura e perfil de susceptibilidade de prováveis contaminantes ou comensais não patogênicos, pois, também pode incentivar ao uso inapropriado de antimicrobianos (GUARDABASSI; PRESCOTT, 2015).

1.3. *Staphylococcus* spp.

Staphylococcus spp. englobam um grupo diversificado de cocos Gram-positivos, anaeróbios facultativos, não móveis (CONNER *et al.*, 2018). Estes são divididos em duas categorias: *Staphylococcus* coagulase negativo (SCoN), usualmente encontrado na microbiota dos seres humanos e animais, e positivo (SCoP), que apresentam maior potencial patogênico. Para essa classificação é considerado a capacidade do microrganismo em coagular o plasma, sendo um importante fator de patogenicidade para os estafilococos (SILVA, J. G.; ALCÂNTARA; MOTA, 2018). Sendo considerados, os produtores de coagulase, os de maiores relevância clínica, principalmente o *S.aureus* e os do grupo Intermedius, principalmente o *S. Pseudintermedius* (ABUSLEME *et al.*, 2022).

Esta bactéria comensal que coloniza diversas espécies animais, podendo ser um patógeno oportunista que é o principal responsável por infecções da pele, como piодermites, em cães e gatos (BARDIAU *et al.*, 2013). É também comumente encontrado das narinas, boca, virilha, axila e áreas perianais, podendo estar presentes em outros tecidos do corpo e cavidades, em infecções de feridas pós-operatórias, infecções do trato urinário e faceíte necrosante em cães e gatos (ANANDACHITRA; JAYANTHY; NAGARAJAN, 2018).

Normalmente a maioria das infecções estafilocócicas são facilmente controlada com terapia antimicrobiana, no entanto, recentemente, diferentes cepas de *Staphylococcus* spp. têm se demonstrado resistentes aos antimicrobianos comumente utilizados na rotina, como: macrolídeos, lincosamidas, tetraciclina, gentamicina, cefalosporinas e outros beta-lactâmicos (ABUSLEME *et al.*, 2022). A resistência de *Staphylococcus* spp. a agentes antimicrobianos usados em cães podem complicar os tratamentos e resultar em aumento da morbidade, mortalidade e encargos financeiros aos proprietários (QEKWANA *et al.*, 2017).

1.4. *Enterococcus* spp.

Os *Enterococcus* spp. são bactérias Gram-positivas, catalase-negativas, não formadoras de esporos, anaeróbicas facultativas do ácido láctico e normalmente não hemolíticas, podendo apresentar eventualmente α -hemólise ou raramente β -hemólise (ALIPOUR *et al.*, 2021). Atualmente são estimadas aproximadamente 50 espécies deste gênero, incluindo os clinicamente mais relevantes, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* (ABDEL-MOEIN *et al.*, 2017).

Os *Enterococcus* spp. são constituintes naturais da microbiota intestinal de humanos e de outras espécies animais de mamíferos, aves, peixes, répteis e anfíbios. (ALIPOUR *et al.*, 2021) e são encontrados também amplamente distribuídos em uma variedade de ambientes, como solo, água e plantas (DANIEL *et al.*, 2017).

Nas últimas décadas, os *Enterococcus* spp. surgiram como um dos mais prevalentes microrganismos associados mundialmente a infecções bacterianas nosocomiais (ABDEL-MOEIN *et al.*, 2017). Entre as principais infecções causadas por esse gênero bacteriano estão as infecções do trato urinário (ITUs), infecções de feridas (destaque para feridas cirúrgicas e queimaduras) e bacteremia. Estas bactérias também frequentemente causam endocardite, infecções intra-abdominais e infecções pélvicas (ALIPOUR *et al.*, 2021). Ressaltando ainda a importância destas bactérias devido a alta flexibilidade do seu genoma, onde 25% da herança genética é composta de elementos genéticos móveis, facilitando desta forma a transferência de material genético associado com multirresistência e aquisição de novos determinantes (NOWAKIEWICZ *et al.*, 2020).

1.5. *Enterobacteriales*

Houve uma mudança taxonômica recente, modificando a definição da família Enterobacteriaceae, ou seja, alguns componentes anteriormente pertencentes a esta família foram redistribuídos para outras famílias englobadas na ordem *Enterobacterales* (BrCast 2023). São Gram-negativas, móveis (flagelados) ou imóveis, anaeróbicos facultativos. Também conhecidas como enterobactérias ou bactérias entéricas ou ainda coliformes, pois muitas são habitantes de intestinos de humanos ou animais (PATEL *et al.*, 2014). A resistência antimicrobiana (AMR) para microrganismos Gram-negativos, particularmente para as Enterobactérias, está se elevando no mundo inteiro. Este fato está relacionado principalmente à disseminação de cepas produtoras de beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs), beta-lactamases do tipo AmpC e carbapenemases (PERERA *et al.*, 2022).

Um dos mecanismos de resistência presentes é a produção de enzimas beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), a qual, confere resistência à maioria dos antimicrobianos beta-lactâmicos utilizados na rotina. A ação das ESBLs é através do rompimento por hidrólise do anel beta-lactâmicos que pode ocorrer em algumas drogas da classe, na dependência do tipo de ESLB envolvido (WIELER *et al.*, 2011).

Enterobactérias como *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Providência* spp. e *Morganella morganii* (grupo CESP) e ainda *Morganella* spp., *Yersinia* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Aeromonas* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. e *Enterobacter* spp. (grupo MYSPACE) possuem cromossomos que codificam as beta-lactamases do tipo AmpC. Mesmo em um baixo nível de expressão, a AmpC hidrolisa moléculas de benzilpenicilina, amoxicilina, ampicilina e cefalosporinas de primeira geração (MIZRAHI *et al.*, 2020; SAKATA *et al.*, 2022). Também tem ação em cefalosporinas de 3ª geração, porém excluindo os inibidores da beta-lactamase (por exemplo, ácido clavulânico) (WIELER *et al.*, 2011).

Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (CRE) são resistentes a todos os beta-lactâmicos desta subclasse, como imipenem, meropenem ou ertapenem (LIAO *et al.*, 2019). Os genes que codificam as carbapenemases são normalmente carregados por diversos elementos genéticos móveis, e portanto, facilmente transmitidos entre as Enterobactérias (FU *et al.*, 2022).

1.6. *Pseudomonas aeruginosa*

Bactérias Gram-negativas não fermentadoras (BGNNF) constituem um grupo heterogêneo de microrganismos, sendo o mais prevalente, a *Pseudomonas* spp. Este grupo de bactérias podem causar infecções graves relacionadas aos cuidados de saúde em pacientes com estado imunológico reduzido, como em pacientes idosos, pacientes em unidades de terapia intensiva e imunocomprometidos. As infecções causadas podem assumir diferentes formas, como infecção do trato urinário, pneumonia, bacteremia e infecções de pele e partes moles em humanos (SOMILY *et al.*, 2021)

Desta forma, podem representar um desafio de tratamento significativo no ambiente de saúde. Embora vários patógenos Gram-negativos são clinicamente preocupantes, destaca-se a infecção por *Pseudomonas aeruginosa* como um dos problemas de saúde mais desafiadores devido a capacidade substancial deste microrganismo de desenvolver resistência aos antimicrobianos mais comumente usados (ALMANGOUR *et al.*, 2022)

A ampla prevalência de microrganismos Gram-negativos produtores de carbapenemase, incluindo tanto espécies de enterobactérias e bactérias Gram negativas não fermentadoras, reflete em uma crise de saúde pública em escala global. Estão associados a infecções graves em pacientes hospitalizados e

consequente aumento da mortalidade. A transmissão cruzada é comum e os surtos podem ocorrer em unidades de saúde onde as práticas de controle de infecções são inadequadas (AKOVA *et al.*, 2012). Reforçando que os carbapenêmicos são fármacos de amplo espectro de atividade e, em muitos casos, são o tratamento de último recurso para várias infecções bacterianas (CHERAK *et al.*, 2021).

2. Hipótese

A elaboração de listas de antimicrobianos a serem testados para definição e categorização das multiresistências, para os principais grupos bacterianos na Medicina veterinária, resultará em dados consistentes que podem rastrear de forma mais precisa as tendências de resistência antimicrobiana localmente, bem como, internacionalmente. Ademais, a padronização destes testes otimizará os sistemas de vigilância epidemiológica, facilitando a troca de informações entre as comunidades médicas e veterinárias, autoridades de saúde pública, com o objetivo de promover o uso consciente de antimicrobianos e outras medidas de saúde pública.

3. Objetivos

3.1. Objetivos gerais

Padronizar os testes de antimicrobianos para detecção e categorização da multiresistência bacteriana para isolados oriundos de infecções de cães e gatos. Utilizando como critério de seleção de antimicrobianos: os antimicrobianos citados para uso clínico em cães e gatos presentes em diretrizes reconhecidas internacionalmente, e disponibilidade de valores de referência para interpretação de testes de susceptibilidade aos antimicrobianos, bem como, indicações de testes para fins de pesquisa de mecanismo de resistência.

3.2. Objetivos específicos

Analisar drogas, classes e subclasses a serem testadas, para detecção e categorização da multiresistência de *Staphylococcus* isolados de cães e gatos;

Analisar drogas, classes e subclasses a serem testadas, para detecção e categorização da multiresistência de *Enterococcus* isolados de cães e gatos;

Analisar drogas, classes e subclasses a serem testadas, para detecção e categorização da multiresistência de Enterobactérias isoladas de cães e gatos;

Analisar drogas, classes e subclasses a serem testadas, para detecção e categorização da multirresistência de *Pseudomonas* isolados de cães e gatos.

Padronizar os testes de antimicrobianos para detecção e categorização da multirresistência para isolados bacterianos de cães e gatos em antibiogramas.

4. Materiais e método

4.1. Antimicrobianos incluídos:

As drogas antimicrobianas foram escolhidas baseados nas principais indicações de diretrizes clínicas para cães e gatos e também os citados pelo Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI). As diretrizes base para a pesquisa foram: Diretrizes de uso de antimicrobianos para a prática de animais de companhia (2^a ed.), elaborado pela Associação Dinamarquesa de Veterinários de Pequenos Animais (DSAVA)(JESSEN *et al.*, 2019) e Diretrizes da Sociedade Internacional para Doenças Infecciosas de Animais de Companhia (ISCAID) para o diagnóstico e manejo de infecções bacterianas: do trato urinário (WEESE *et al.*, 2019); do trato respiratório em cães e gatos (LAPPIN *et al.*, 2017); para foliculite bacteriana superficial canina (HILLIER *et al.*, 2014). Para profilaxia antimicrobiana de cirurgia em cães e gatos foi utilizada a Diretrizes Australianas de Prescrição Veterinária (HARDEFELDT *et al.*, 2019).

4.2. Organização dos dados:

As informações foram organizadas em forma de tabelas em planilhas do Software Excel, para avaliação e interpretação dos dados de forma descritiva. Em um primeiro momento foram listados os antimicrobianos citados nas diretrizes, relacionando estes, as suas principais indicações para infecções bacterianas por sistema orgânico acometido (ex. Sistema respiratório, pele, ouvido) gerando, dessa forma, uma primeira lista. Em sequência, foram acrescentadas duas colunas na tabela (para cada gênero bacteriano) indicando, se para o antimicrobiano citado, haviam valores de referências para isolados de cães e/ou gatos e/ou humanos indicados pelo CLSI VET01 (2023) como base, e ainda os reportados pelo Manual CLSI M100 (2023) e BrCAST/EUCAST (2023), quando não disponíveis os dados de estudos em animais.

Além da disponibilidade dos valores de referência, foi realizado o levantamento para quais técnicas estes valores estão presentes: Concentração Inibitória Mínima (CIM) e/ou Disco-difusão (DD). Como alguns antimicrobianos trazem informações,

além, da susceptibilidade ou resistência, como exemplo, o teste de penicilina para *Enterococcus* spp. pode prever susceptibilidade à Amoxicilina, Ampicilina, Ampicilina e Piperaciclina com ou sem inibidor de Beta-lactamase. Essa informação também foi relacionada para cada gênero bacteriano. Para finalizar o banco de dados gerado, foram acrescentados à lista, aqueles antimicrobianos que não foram citados em diretrizes e não possuem valores de referência para animais, porém, são necessários para triagem e/ou pesquisas de mecanismos de resistência dentro dos grupos bacterianos analisados.

4.3. Análise

Como prioridade para seleção das drogas a serem testadas para definição dos conceitos de MDR, XDR e PDR sugeridos por Magiorakos et al. (2012) e o índice MAR para determinação da multirresistência, descrito por Krumperman (1983), foram utilizados critérios, como: 1) drogas fortemente indicadas nas diretrizes e com valores de referências disponíveis para animais; 2) drogas indicadas em diretrizes, porém, sem valores de referência dirigidos à veterinária, mas, que ainda podem ser extrapolados da medicina humana para a animal; 3) antimicrobianos pouco citados ou não citados em diretrizes, porém, seu teste é útil como triagem para pesquisa de algum mecanismo importante de resistência para o gênero bacteriano em questão.

A resistência intrínseca foi considerada como critério de exclusão para alguns antimicrobianos nos grupos bacterianos avaliados. Desta forma, foram listados antimicrobianos a serem testados, para categorização das multirresistências para os seguintes grupos bacterianos: *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Enterobacteriales* e *Pseudomonas* spp.

5. Resultados e discussão

5.1. *Staphylococcus* spp.

Para os *Staphylococcus* spp. foram selecionadas para teste 9 classes de antimicrobianos distintas. Os antimicrobianos a serem testados na rotina clínica veterinária para isolados do gênero *Staphylococcus* spp. para categorização da multirresistência estão presentes na **Tabela 1**.

Tabela 1. Categorias antimicrobianas e agentes usados para definir a multirresistência em *Staphylococcus* spp.

Classes	Agentes Antimicrobianos
Beta-lactâmicos	Penicilina
	Oxacilina
	Cefoxitina
Aminoglicosídeos	Gentamicina
	Amicacina
Tetraciclina	Tetraciclina
	Doxiciclina
Macrolídeo	Eritromicina
Lincosamida	Clindamicina
Fenicol	Cloranfenicol
Sulfa	Trimetoprim/Sulfametoxazol
Fluorquinolonas	Enrofloxacino
	Marbofloxacino
Considerar apenas para amostras de urina	
Derivado nitrofurânico	Nitrofurantoína

Antimicrobianos a serem testados como critério para definição de MDR; XDR; PDR e índice MAR para *Staphylococcus* spp.

MDR (*Multidrug resistant*): não suscetível a ≥ 1 agente em ≥ 3 categorias antimicrobianas.

XDR (*extensively drug resistant*): não suscetível a ≥ 1 agente em todas as categorias, exceto ≤ 2 .

PDR (*pandrug resistant*): não suscetível a todos os agentes antimicrobianos listados
Índice MAR: relação da quantidade antimicrobianos resistentes sobre a quantidade de antimicrobianos testados. $\geq 0,200$ = multirresistente.

Fonte: Elaborado pela autora, 2023.

Em relação a classe dos beta-lactâmicos destacam-se 3 drogas de importância considerando o gênero dos *Staphylococcus* spp.: Penicilina, Oxacilina e Cefoxitina. A penicilina G detecta a produção de uma enzima beta-lactamase, mais precisamente uma penicilinase, única de importância para este gênero bacteriano, e a Oxacilina/Cefoxitina como triagem de susceptibilidade aos beta-lactâmicos em geral, através da detecção da produção de uma proteína PBP2a. Essa estrutura é uma proteína adicional de ligação a penicilina com baixa afinidade com o anel beta-lactâmico, assim o antimicrobiano não consegue impedir a formação da parede celular bacteriana (BrCast, 2023; CLSI VET01, 2023).

De uma forma prática, os isolados sensíveis à benzilpenicilina e à oxacilina/cefotaxima podem ser reportados como sensíveis a todas as penicilinas. Porém, os isolados resistentes à benzilpenicilina, mas sensíveis à oxacilina/cefotaxima,

são sensíveis às combinações de penicilinas lábeis a beta-lactamases (aminopenicilinas, ureidopenicilinas e Carboxipenicilinas) com inibidores de β -lactamase (Clavulonato, Sulbactam, Tazobactam), também são sensíveis a penicilinas estáveis a beta-lactamases como isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina e flucloxacilina) e à nafcilina e a todas as cefalosporinas, que não são afetadas pela beta-lactamase de estafilococos (BrCast, 2023; CLSI VET01, 2023).

Por outro lado, isolados resistentes à oxacilina/cefotaxima são resistentes a todas as penicilinas e cefalosporinas (exceto as de 5ª geração). Quando os isolados forem de *Staphylococcus pseudintermedius*, *S. schleiferi* ou *S. coagulans*, utiliza-se para triagem a Oxacilina, para as demais espécies incluindo os SCoN e SCoP, utiliza-se a Cefotaxima (BrCast, 2023; CLSI VET01, 2023). Portanto, esses 2 antimicrobianos (penicilina e oxacilina/cefotaxima) são suficientes para prever a susceptibilidade a todos os antimicrobianos da classe, com exceção das cefalosporinas de quinta geração (uso desaconselhado na medicina veterinária) (BrCast, 2023; CLSI VET01, 2023).

Na diretriz australiana para profilaxia cirúrgica em cães e gatos, os *Staphylococcus pseudintermedius* são considerados prováveis patógenos que podem estar presentes em procedimentos ortopédicos limpos, e como indicação de profilaxia, são citadas a Amoxicilina e cefalosporinas de primeira geração, como exemplo da aplicabilidade dos beta-lactâmicos quando suspeita-se da presença dos estafilococos no provável sítio infeccioso (HARDEFELDT *et al.*, 2019). Em paralelo com a diretriz australiana e o presente trabalho, as indicações presentes no manual do MAPA, reforçam a importância do teste dos beta-lactâmicos, pois além de presentes em diversas diretrizes e sua alta aplicabilidade na medicina veterinária, é uma droga que tem indicação no tratamento de infecções estafilocócicas desde que descartados a presença de mecanismos de resistência adquiridos.

A tetraciclina pode ser usada para triagem de sensibilidade às demais tetraciclinas para *Staphylococcus spp.* e *Enterococcus spp.* Isolados categorizados como sensíveis podem ser reportados como sensíveis à doxiciclina e minociclina. Isolados categorizados como resistentes devem ser testados quanto à sensibilidade a agentes individuais ou reportados como resistentes (BrCast, 2023). A utilização desta classe na medicina veterinária é alta, principalmente devido a sua indicação para hemoparasitose, porém, reforçando que não é restrito para esses casos, sendo

a doxiciclina recomendada como 1ª escolha para o uso em infecções do trato respiratório superior em cães e gatos devido ao seu espectro de ação em microrganismos comuns nestas infecções nestas espécies animais como *Chlamydia felis*, *Bordetella bronchiseptica* e *Mycoplasma* spp. (LAPPIN *et al.*, 2017).

Um fenótipo de resistência para ser pesquisado em *Staphylococcus* spp. é o MLSb (Macrolídeos, Lincosaminas e Streptograminas B), trata-se de três classes diferentes de antimicrobianos, porém, com mecanismos de ação bastante similares. Este fenótipo indica uma resistência induzida da lincosamina (clindamicina) e estreptograminas B a partir de um macrolídeo (geralmente a eritromicina). Em casos de uma resistência induzida a clindamicina (lincosamina), essa droga ainda poder ser utilizada para tratamento de curta duração em infecções de pele e tecidos moles (MAPA, 2022). Se a resistência não for detectada, deve ser reportado como testado de acordo com os pontos de corte clínicos. Se detectado, reportar como resistente. Uma outra forma para proceder o teste, é posicionando os discos de eritromicina e clindamicina separados por 12-16 mm (borda a borda) e verificar a presença de halo de inibição em forma de “D” (BrCast, 2023). As estreptograminas não tem uso atual na Medicina Veterinária.

A Nitrofurantoína tem indicação exclusiva para cistites não complicadas. Em uma pesquisa conduzida Laboratório de Microbiologia Veterinária da Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília (FAV/UnB), com levantamento de dados de isolados de antibiogramas realizados de infecções de trato urinário de cães e gatos, a Nitrofurantoína demonstrou resistência de 11,8% para 68 antibiogramas de *Staphylococcus* spp. isolados de cães (LIMA *et al.*, 2021). Dessa forma, quando se tratar de uma amostra de urina, torna-se uma boa opção de droga a ser testada.

Algumas resistências intrínsecas a serem consideradas para *Staphylococcus* spp. são: ao Ácido fusídico (*S. saprophyticus*); Novobiocina (*S. saprophyticus*, *S. cohnii*, *S. xylosum*); Fosfomicina (*S. saprophyticus*, *S. capitis*) Ceftazidima (*Staphylococcus saprophyticus* *Staphylococcus cohnii*; *Staphylococcus xylosum*; *Staphylococcus capitis*; Outros *Staphylococcus* coagulase-negativo; e *S. aureus*) (BRCAST, 2020).

5.2. *Enterococcus* spp.

Para os *Enterococcus* spp. é importante enfatizar que valores de referência para animais são escassos. Exceto pela Ampicilina e Amoxicilina com clavulonato, que possuem valores de referência para trato urinário de cães e gatos, a escolha dos antimicrobianos são baseados em indicações clínicas presentes em diretrizes e valores de referência disponíveis para humanos e que possam ser extrapolados para animais. Outro ponto de destaque para esse gênero, é a resistência intrínseca a diversas drogas, limitando, portanto, a quantidade de drogas a serem consideradas para teste. Desta forma, foram selecionadas 9 classes distintas de antimicrobianos, porém representados por 11 drogas diferentes. Os antimicrobianos a serem testados na rotina clínica veterinária para isolados do gênero *Enterococcus* spp. para categorização da multirresistência estão presentes na **Tabela 2**.

Tabela 2. Categorias antimicrobianas e agentes usados para definir a multirresistência em *Enterococcus* spp.

CLASSES	AGENTES
Penicilinas	Ampicilina
	Penicilina
Glicopeptídeo	Vancomicina
Aminoglicosídeo	Gentamicina
Tetraciclina	Tetraciclina
	Doxaciclina
Macrolídeo	Eritromicina
Fenicol	Cloranfenicol
Considerar apenas para amostra de urina	
Derivados nitrofurânico	Nitrofurantoína
Fosfomicina	Fosfomicina
Fluorquinolona	Levofloxacino

Antimicrobianos a serem testados como critério para definição de MDR; XDR; PDR e índice MAR para *Enterococcus* spp.

MDR (*Multidrug resistant*): não suscetível a ≥ 1 agente em ≥ 3 categorias antimicrobianas.

XDR (*extensively drug resistant*): não suscetível a ≥ 1 agente em todas as categorias, exceto ≤ 2 .

PDR (*pandrug resistant*): não suscetível a todos os agentes antimicrobianos listados
Índice MAR: relação da quantidade antimicrobianos resistentes sobre a quantidade de antimicrobianos testados. $\geq 0,200$ = multirresistente.

Fonte: Elaborado pela autora, 2023.

Como representantes da classe dos beta-lactâmicos são indicados os testes da Ampicilina e/ou a Penicilina. A ampicilina pode ser usada para prever a sensibilidade à amoxicilina e piperacilina, com e sem inibidor de beta-lactamase. A Penicilina pode ser usada para prever a sensibilidade à ampicilina, amoxicilina, amoxicilina com clavulonato, ampicilina com Sulbactam e Piperacilina com tazobactam, por outro lado, ampicilina não prevê a penicilina (BrCAST 2021 e CLSI 2020). Somado ao fato dessas duas drogas preverem resultados de diversas aminopenicilinas e penicilinas associadas, deve ser destacado a resistência intrínseca dos *Enterococcus* spp. às Cefalosporinas, portanto, os beta-lactâmicos foram amplamente representados, além se serem indicações de primeira escolha em infecções por *Enterococcus* spp.

Em sequência, apresentando o mecanismo de ação semelhante encontrado nos beta-lactâmicos, existe a classe dos Glicopeptídeos, agindo também na inibição da parede celular, na tabela representando pela Vancomicina. Este fármaco é de grande importância para saúde pública, normalmente de uso hospitalar, com ação para bactérias Gram positivas multirresistentes, principalmente *Staphylococcus* spp. resistentes à Meticilina. Mesmo citada na diretriz de Hillier et al. (2014) como opção de terceira linha (apenas quando não houver outras opções disponíveis) para casos de foliculite, ainda é destacado que seu uso é fortemente desencorajado. Desta forma, sua utilização deve ser avaliada criteriosamente, e quando houver fármacos de menor impacto, estes devem ser priorizados.

Uma das principais características dos *Enterococcus* spp., como um patógeno nosocomial, é sua resistência intrínseca aos antimicrobianos normalmente utilizados no tratamento de infecções ocasionadas por outros cocos Gram-positivos comuns, como os *Staphylococcus* spp e *Streptococcus* spp. A seleção de antimicrobianos para proceder o antibiograma para *Enterococcus* spp. é desafiadora e deve ser realizada de forma criteriosa, pois trata-se de um microrganismo com resistências intrínsecas a diversos antimicrobianos. *Enterococcus* spp. são intrinsecamente resistentes aos aminoglicosídeos e a monoterapia não é indicada. Essas drogas ainda são testadas para em *Enterococcus* spp., com o objetivo de distinção entre a resistência intrínseca em baixo nível e a resistência adquirida de alto nível (BrCAST 2021 e CLSI 2020).

Aminoglicosídeos, (exceto teste de resistência de alto nível), cefalosporinas, clindamicina e sulfametoxazol-trimetoprim podem parecer ativos *in vitro*, porém não são efetivos clinicamente, e os isolados não podem ser reportados como suscetíveis, segundo o CLSI (2020). Quando detectada a resistência intrínseca em baixo nível, existe ainda a possibilidade de associação com os beta-lactâmicos ou Glicopeptídeos (quando estes forem testados como sensíveis) para uso clínico. Ainda como triagem para resistência adquirida de alto nível à Aminoglicosídeos, tem a possibilidade do teste da Estreptomicina, pois os resultados da triagem da gentamicina não são extrapoláveis para a Estreptomicina, devendo ser testado separadamente (BrCast, 2023). Porém, como na medicina veterinária, a aplicabilidade clínica da Gentamicina é maior, foi priorizada a testagem desta droga para triagem.

Os *Enterococcus spp.* eventualmente podem ser inibidos por antimicrobianos beta-lactâmicos (por exemplo, ampicilina), mas normalmente não são eliminados por eles. Para a Ampicilina os valores de referências são baseados em alta dosagem (2g a cada 6 ou 4 horas para humanos). Portanto, para o tratamento de infecções sistêmicas graves causadas por *Enterococcus spp.*, geralmente é recomendado a utilização de um aminoglicosídeo em combinação aos beta-lactâmicos (penicilina, ampicilina) ou Glicopeptídeos (vancomicina) (CLSI, 2023). Porém, alguns *Enterococcus spp.* têm resistência adquirida em altos níveis aos aminoglicosídeos e não são sinergicamente sensíveis (ALIPOUR *et al.*, 2021). Portanto, a determinação no nível de resistência a aminoglicosídeos é necessário para o tratamento eficaz de infecções causadas por *Enterococcus spp.* (HAN *et al.*, 2011).

Algumas fluoroquinolonas veterinárias são listadas como opções para infecções do trato urinário, como: Marbofloxacina, Enrofloxacino, orbifloxacino e pradofloxacino, porém, sempre destacando em comentário que não são recomendadas quando suspeita-se de infecção por *Enterococcus spp.* São citadas também Fluoroquinolonas não veterinárias como a Levofloxacino e Ciprofloxacino, sempre ressaltando que são preferíveis as drogas de uso veterinário, sendo que a Levofloxacina possui maior biodisponibilidade em cães comparado ao Ciprofloxacino (WEESE *et al.*, 2019). Como não se tem valores de referência para interpretação de TSA das Fluoroquinolonas veterinárias e nem dados que indiquem sua eficácia frente a uma infecção por *Enterococcus spp.*, a Levofloxacina, baseando seu uso em literatura técnica de estudos conduzidos em isolados bacterianos de humanos, torna-

se uma opção dentro da classe que pode ser considerada para teste quando se tratar de uma amostra de urina.

Também citada no trabalho de Weese et al. (2019), a Fosfomicina é citada como uma possibilidade terapêutica, e possui parâmetros para interpretação em TSA para isolados de *Enterococcus faecalis* de trato urinário, porém os estudos são direcionados para humanos. Dados disponíveis em cães ainda não estão totalmente elucidados, porém, através de dados extrapolados de estudos em humanos pode ser empregado em terapias de cães e gatos, apesar de ainda ser pouco utilizado na medicina veterinária.

5.3. *Enterobacteriales*

Foram selecionadas 10 classes de antimicrobianos diferentes para serem testadas na rotina clínica, entre elas: Beta-lactâmicos, subdivididos em Penicilinas, Cefalosporinas e Carbapenêmicos, Aminoglicosídeos, Tetraciclina, Fenicol, Sulfas, Quinolonas, os derivados nitrofurânico (representado pela Nitrofurantoína) e Fosfomicina. Os antimicrobianos a serem testados na rotina clínica veterinária para isolados da Ordem *Enterobacterales* para categorização da multirresistência estão presentes na **Tabela 3**.

Tabela 3. Categorias antimicrobianas e agentes usados para definir a multirresistência em *Enterobacterales*

CLASSES	AGENTES
Cefalosporinas	Cefazolina
	Cefoxitina
	Ceftazidima
Carbapenêmico	Meropenem
Aminoglicosídeos	Gentamicina
	Amicacina
Tetraciclina	Tetraciclina
Fenicol	Cloranfenicol
Sulfas	Sulfazotrim
Quinolonas	Enrofloxacina
	Marbofloxacina

Considerar apenas para amostra de urina	
Derivados nitrofurânicos	Nitrofurantoina
Fosfomicina	Fosfomicina
Penicilina	Amoxicilina com clavulonato

Antimicrobianos a serem testados como critério para definição de MDR; XDR; PDR e índice MAR para *Enterobacterales*

MDR (*Multidrug resistant*): não suscetível a ≥ 1 agente em ≥ 3 categorias antimicrobianas.

XDR (*extensively drug resistant*): não suscetível a ≥ 1 agente em todas as categorias, exceto ≤ 2 .

PDR (*pandrug resistant*): não suscetível a todos os agentes antimicrobianos listados

Índice MAR: relação da quantidade antimicrobianos resistentes sobre a quantidade de antimicrobianos testados. $\geq 0,200$ = multirresistente.

Fonte: Elaborado pela autora, 2023.

Os beta-lactâmicos, principalmente as cefalosporinas, permitem detectar os mecanismos de resistências clinicamente relevantes, incluindo produção de ESBL e beta-lactamase tipo AmpC. Para triagem de ESBL de um modo geral, são utilizados valores de referência de triagem para Cefalosporinas de terceira e quarta geração e o Aztreonam. Além da avaliação do halo de inibição dessas drogas, é adicionado um disco de Amoxicilina com ácido clavulônico, preferencialmente no centro da placa, para verificação da interação do inibidor de beta-lactamase (ácido clavulônico) com as demais drogas (teste de sinergismo do disco duplo – BrCast 2017), o teste é considerado positivo se houver aumento da zona de inibição de uma ou mais cefalosporinas de espectro ampliado na presença do ácido clavulônico. Recomenda-se que essa triagem seja realizada em complemento ao antibiograma padrão para fins epidemiológico de saúde única. Valores de referência para triagem de ESBL, baseados em dados de isolados de *Enterobacterales* de humanos descrito no CLSI e BrCast na estão presentes na **Tabela 4**.

Tabela 4. Triagem para detecção de ESBL pelo método de disco difusão.

AGENTES	CLSI VET01S (2023) / M100 (2023)			BrCAST/EUCAST (2017)	
	Ponto de corte	Triagem		Ponto de corte	Triagem
		<i>Klebsiella</i> spp. e <i>E. coli</i>	<i>Proteus mirabilis</i>		
Cefotaxima (CTX 30)	≥ 23	≥ 27		-	
Cefotaxima (CTX 5)	-			≥ 17	<21
Ceftazidima (CAZ 30)	≥ 18	≥ 22		-	
Ceftazidima (CAZ 10)	-			≥ 19	<22
Ceftriaxona (CRO 30)	≥ 20	≥ 25	-	≥ 22	<23
Cefepima (CPM 30)	≥ 19	-		≥ 24	-
Aztreonam (ATM 30)	-	≥ 27	-	-	-
Cefpodoxima (10) apenas triagem	≥ 18	<18	<23	≥ 21	<21

Notas: BrCAST/EUCAST: testar Cefotaxima ou Ceftriaxona + Ceftazidima ou apenas Cefpodoxima.

Fonte: elaborada pela autora. Pontos de cortes BrCast 2023 e CLSI VET01S e M100 2023.

Algumas considerações importantes sobre a interpretação do teste de triagem para enterobactérias são: para possíveis produtores de ESBL a resistência pode ser inferida para as penicilinas, cefalosporinas de primeira geração e ao monobactâmico (aztreonam), porém, para cefalosporinas de terceira e quarta geração pode haver variação. É importante ressaltar que o aztreonam está entre as classes que devem ser reservadas para uso humano segundo as recomendações da Organização mundial de Saúde (OMS) e na nova legislação da União Europeia (UE) (MAPA, 2022). O mesmo não apresenta registro em medicina veterinária no Brasil e seu uso deve ser extremamente controlado e desencorajado, seu teste é realizado apenas para triagem de ESBL pelo manual do CLSI. Alguns isolados produtores de beta-lactamases são sensíveis ou sensíveis aumentando exposição a cefalosporinas de terceira ou quarta gerações, considerando-se os pontos de corte disponíveis, e devem ser reportados de acordo com o resultado do teste, ou seja, a presença ou ausência de ESBL não influencia na categorização da sensibilidade. Porém detecção e caracterização de ESBL são indicadas para fins de saúde pública (BrCast, 2017).

Quando bactérias expressam o gene AmpC, normalmente produzem enzimas que hidrolisam a penicilina G, e cefalosporinas de primeira geração, como a cefazolina, considerados bons substratos. Outros antimicrobianos beta-lactâmicos como Piperacilina, Cefuroxima, Cefotaxima, Ceftriaxona, Ceftazidima e o Aztreonam também podem ser hidrolisados quando ocorre uma superprodução dessas enzimas (MIZRAHI *et al.*, 2020). Para fim de detecção de beta-lactamase AmpC, o EUCAST em seu manual de orientações para a detecção de mecanismos de resistência e resistências específicas de importância clínica e/ou epidemiológica, relata o teste de triagem da Cefoxitina em combinação com a avaliação da resistência fenotípica da Ceftazidima e/ou Cefotaxima (considerando os valores de referência padrão) para pesquisa deste mecanismo de resistência (BrCast, 2017). Portanto, a Cefoxitina (valor de triagem baseados em dados de isolados de humanos) pode ser avaliado juntamente com o teste da Ceftazidima (valor de referência basados em *Enterobacterales* de cão) para tais fins.

Ainda dentro da subclasse das cefalosporinas, a Cefazolina tem recomendação de teste quando forem utilizadas para tratamento de infecções do trato urinário não complicada causada por: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*. Seu teste, como agente substituto para cefalosporinas orais em infecções do TU não complicadas (valores de referência disponível para isolados de humanos), pode prever outros agentes orais como exemplo: Cefpodoxime, Cefalexina. Para teste exclusivo para amostras de urina há a possibilidade de teste da Amoxicilina com clavulonato (valor de triagem disponíveis para cães e gatos). Porém, com exceção dos isolados de trato urinário, *E. coli* e outras enterobactérias devem ser reportadas como resistentes à Ampicilina, Amoxicilina e Amoxicilina com Clavulonato, pois as concentrações atingidas de acordo com o regime de dosagem utilizado para estabelecer os valores de referência não são altos o suficiente para atingir níveis terapêuticos (CLSI, 2023).

O Meropenem é uma droga testada como triagem da produção de enzimas beta-lactamase do tipo Carbapenemase. É uma detecção importante para fins de saúde pública, por se tratar de um fenótipo incomum, somado ao fato de ser um fármaco de uso hospitalar humano com indicação para infecções causadas por bactérias Gram-negativas multirresistentes (BrCAST, 2017).

Quanto a classe dos Aminoglicosídeos, estes são fármacos de importância para o tratamento de enterobactérias. Como exemplo, um estudo realizado incluindo cães e gatos, observou-se que dos 98 isolados de *E. coli*, metade foi suscetível a Gentamicina, porém para os demais antimicrobianos a percentagem de suscetibilidade foi menor. Sessenta de 98 (61,2%) isolados de *E. coli* foram considerados multidrogas resistentes (MDR), incluindo resistência a beta-lactâmicos. Um total de 19/98 (19,4%) foram resistentes ou intermediários a todos os antimicrobianos (RAMPACCI *et al.*, 2018).

As Declarações de Consenso do Colégio Americano de Medicina Interna veterinária (ACVIM) fornecem à comunidade veterinária informações atualizadas sobre a fisiopatologia, diagnóstico e tratamento de doença animal clinicamente importante. Em seu relatório sobre bactérias enteropatogênicas em cães e gatos, as Fluorquinolonas são indicadas para duas enterobactérias *Salmonella* spp. e *Escherichia coli*. Para infecções entéricas causadas por *Salmonella* spp., em casos de doença sistêmica concomitante ou paciente imunocomprometido, a enrofloxacin é indicada em associação com a Ampicilina como terapia empírica. No tratamento de infecções por *Escherichia coli*, associada a colite granulomatosa, novamente a

Enrofloxacin é indicada como fármaco de escolha com indicação de administração. (MARKS *et al.*, 2011). Outra fluoroquinolona também com diversas indicações clínicas, e valores de referência disponíveis para animais, é a Marbofloxacin, citada como opção para infecções de pele, ouvido, trato urinário e respiratório (HILLIER *et al.* 2014; JESSEN, *et al.* 2019; LAPPIN, *et al.* 2017; WEESE *et al.* 2019).

A Associação Dinamarquesa de Veterinária de pequenos animais (DSAVA) em sua diretriz sobre o uso de antimicrobianos, considerando que, dos diversos focos sépticos potenciais, a infecção do trato gastrointestinal é a mais incidente e representa cerca de 50% dos casos. Portanto, as bactérias Gram-negativas (principalmente *Escherichia coli*) são mais comumente isoladas de cães e gatos sépticos. Dessa forma as drogas recomendadas são: Ampicilina ou Clindamicina em associação com Enrofloxacin ou Gentamicina (JESSEN *et al.*, 2019). Desta forma, as principais classes citadas em diretrizes ou estudos, quando há dados ou suspeita de Enterobactérias, são as Fluoroquinolonas, Aminoglicosídeos podendo estar associados a outras drogas, principalmente beta-lactâmicos.

Para o infecções do trato urinário, além da nítrofurantoína citada para cistites não complicadas, há valores de referência para isolados de *Escherichia coli* em humanos (CLSI M100) para a fosfomicina, da mesma forma descrita anteriormente para os *Enterococcus* spp. Por ambos gêneros bacterianos possuem alta prevalência em infecções do trato urinário, e a Fosfomicina ser citada como uma possibilidade terapêutica em infecções multirresistentes na diretriz sobre diagnóstico e manejo de infecções do trato urinário (WEESE *et al.*, 2019), a droga foi inclusa no protocolo de teste como uma opção para amostras de urina.

A resistência intrínseca é definida pela resistência que já faz parte daquele grupo/gênero/espécie de bactéria, ou seja, todos os representantes daquele gênero/espécie vão ser resistentes a determinados antimicrobianos. Geralmente essa resistência vem descrita em laudo do TSA em forma de nota, e aqueles antimicrobianos não vão estar presentes na relação de antimicrobianos testados. Essa informação é essencial para a instituição da terapia empírica quando necessária, pois se um determinado microrganismo for um dos mais prevalentes em determinado tipo de infecção ou local, os antimicrobianos aos quais essa bactéria possui resistência intrínseca não devem ser considerados para o tratamento (MAPA, 2022). As resistências intrínsecas de enterobactérias são relatadas no **Quadro 1**.

Quadro 1. Regras específicas para resistência intrínseca para as *Enterobacteriales*.

Microrganismo	Ampicilina/amoxicilina	Amoxicilina + Ácido clavulônico	Ampicilina + Sulbactam	Ticarclina	Cefalosporinas 1ª geração: Cefazolina, Cefalotina, Cefalexina, Cefadroxil	Cefamicinas: Cefoxitina, cefotetam	Cefalosporinas 2ª geração: Cefuroxima	Fosfomicina	Polimixina B, Colistina	Aminoglicosídeos	Tetraciclina	Tigeciclina	Nitrofurantoina
<i>Citrobacter koseri</i> , <i>C. amalonaticus</i> , <i>C. sedlakii</i> , <i>C. farmeri</i> , <i>C. rodentium</i>	R ^A			R ^E									
<i>Citrobacter freundii</i> , <i>C. braakii</i> , <i>C. murlinae</i> , <i>C. werkmanii</i> , <i>C. youngae</i>	R ^A	R ^A	R ^A		R ^A	R _A	R ^C						
<i>Enterobacter cloacae</i> complex (<i>E. asburiae</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>E. hormaechei</i>). Outros membros do complexo não foram avaliados (<i>E. kobei</i> e <i>E. lugwigii</i>)	R ^A	R ^A	R ^A		R ^A	R _A	R ^C						
<i>Escherichia hermannii</i>	R ^E			R ^E									
<i>Escherichia coli</i>	Não existe resistência intrínseca aos beta-lactâmicos listados												
<i>Salmonella spp.</i> e <i>Shigella spp.</i>					R ^{C4}	R _{C4}	R ^{C4}			R ^{C4}			
<i>Hafnia alvei</i>	R ^A	R ^A	R ^A		R ^A	R _A			R ^E				
<i>Klebsiella aerogenes</i>	R ^A	R ^A	R ^A		R ^A	R _A							

<i>Klebsiella pneumoniae</i> complex, <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>K. quasipneumoniae</i> e <i>K. variicola</i>	R ^A			R ^E									
<i>Leclercia adecarboxylata</i>								R ^E					
<i>Morganella morgani</i>	R ^A	R ^A	R ^A		R ^A		R ^C		R ^A		R ^E		R ^A
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	R ^E	R ^E	R ^E										
<i>Proteus mirabilis</i>									R ^A		R ^A	R ^E	R ^A
<i>Proteus penneri</i> , <i>P. vulgaris</i>	R ^A				R ^A		R ^A		R ^A		R ^A	R ^E	R ^A
<i>Providencia rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i> ^{C3}	R ^A	R ^A	R ^E		R ^A				R ^A	R ^{C3}	R ^A		R ^A
<i>Raoultella</i> spp. (<i>R.</i> , <i>R. terrigena</i> , <i>R. planticola</i>)	R ^A			R ^E									
<i>Serratia marcescens</i>	R ^A	R ^A	R ^A		R ^A	R _A	R ^A		R ^A		R ^{E2}		R ^A
<i>Yersinia enterocolitica</i>	R ^A	R ^A	R ^A	R ^E	R ^A	R _A							
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>									R ^A				

NOTAS: não existe resistência intrínseca em *Enterobacteriales* a cefalosporinas de 3ª geração, cefepima, aztreonam, ticarcilina+clavulonato, piperacilina+tazobactam e carbapenêmicos (CLSI, 2020). Os pontos de corte clínicos para cefoxitina não foram definidos. As espécies de *Enterobacteriales* intrinsecamente resistentes a este antibiótico produzem uma beta-lactamase cromossômica indutível do tipo AmpC que é responsável por maiores valores de MIC para a cefoxitina quando comparado com as espécies de *Enterobacteriales* que não produzem esta beta-lactamase (EuCast, 2020)

R^A: reportado como resistente tanto no manual CLSI, quanto EuCast. **R^C:** reportado como resistente no manual CLSI. **R^E:** reportado como resistente no manual EuCast.

R^{E2}: *Serratia marcescens* é intrinsecamente resistente à Tetraciclina e Doxiciclina, mas não à minociclina ou tigeciclina (EuCast, 2020). **R^{C3}:** *Providencia stuartii* pode ser considerada resistente à Gentamicina, Netilmicina, e Tobramicina, mas não é intrinsecamente resistente à amicacina (CLSI, 2020). **R^{C4}:** Para *Salmonella* spp. e *Shigella* spp., aminoglicosídeos, 1ª e 2ª geração de cefalosporinas e cefamicinas podem parecer ativas *in vitro*, mas não são efetivas clinicamente e não devem ser reportadas como suscetíveis (CLSI, 2020).

Fonte: Elaborado pelas autoras, 2023.

5.4. *Pseudomonas aeruginosa*

Determinar um protocolo de drogas para serem testadas para *Pseudomonas* spp. é desafiador, pois é um gênero que possui resistência intrínseca a diversas classes de antimicrobianos, além da possibilidade de adquirirem resistência durante a terapia antimicrobiana, principalmente aquelas prolongadas. Para critério de teste foram selecionadas 5 classes de antimicrobianos: Beta-lactâmicos subdivididos em Penicilinas, Cefalosporinas e Carbapenêmicos, Aminoglicosídeos e Fluorquinolonas. Os antimicrobianos a serem testados na rotina clínica veterinária para isolados de *Pseudomonas* spp. para categorização da multirresistência estão presentes na **Tabela 5**.

Tabela 5. Categorias antimicrobianas e agentes usados para definir multiresistência em *Pseudomonas aeruginosa*

CLASSES	AGENTES
Penicilinas	Piperacilina / tazobactam
Cefalosporinas	Ceftazidima
	Cefepima
Carbapenêmicos	Meropenem
Aminoglicosídeos	Gentamicina
	Amicacina
Quinolonas	Enrofloxacino
	Levofloxacino

Antimicrobianos a serem testados como critério para definição de MDR; XDR; PDR e índice MAR para *Pseudomonas aeruginosa*

MDR (*Multidrug resistant*): não suscetível a ≥ 1 agente em ≥ 3 categorias antimicrobianas.

XDR (*extensively drug resistant*): não suscetível a ≥ 1 agente em todas as categorias, exceto ≤ 2 .

PDR (*pandrug resistant*): não suscetível a todos os agentes antimicrobianos listados
Índice MAR: relação da quantidade antimicrobianos resistentes sobre a quantidade de antimicrobianos testados. $\geq 0,200$ = multirresistente.

Fonte: Elaborado pela autora, 2023.

Os beta-lactâmicos representa a classe de antimicrobianos mais importantes clinicamente, tanto na medicina humana, quanto na veterinária. Desta classe, as cefalosporinas de terceira geração são os antimicrobianos mais utilizados (MENGISTU *et al.*, 2022). A Ceftazidima (cefalosporina de terceira geração) possui valores de referência para interpretação de TSA para *Pseudomonas aeruginosa* isoladas de cães, e é listada como antimicrobianos apropriado para ser testado na rotina em infecções ocasionadas por *Pseudomonas* spp. (CLSI, 2023). Embora não possua indicações desta droga nas diretrizes consultadas, este antimicrobiano deve ser considerado devido a sua possível eficácia em relação ao microrganismo em questão, aplicando-se também ao Cefepime (cefalosporina de quarta geração), porém, para este agente, não possui valores de referência para cães e gatos. É importante destacar que as *Pseudomonas* possuem resistência intrínseca à Ceftriaxona (BrCast, 2020).

Como uma outra opção de beta-lactâmico, a Piperacilina associada ao Tazobactam, considerada a Penicilina anti-*Pseudomonas*, possui também, indicação clínica de importância para pneumonia com risco de vida ou piotórax (LAPPIN *et al.*, 2017). Entretanto, as aminopenicilinas, mesmo em associação a um inibidor de beta-lactamase, como: Amoxicilina; Amoxicilina com Clavulonato; Ampicilina e Ampicilina com Sulbactam não tem indicação de teste, pois este microrganismo apresenta resistência intrínseca a estes fármacos (BrCast 2020).

Ainda representando a classe do beta-lactâmicos, os carbapenêmicos são os antimicrobianos disponíveis como último recurso contra patógenos resistentes a medicamentos, tornando a resistência aos carbapenêmicos um grande problema de saúde, especialmente devido à produção de carbapenemase. Os carbapenêmicos são os fármacos de amplo espectro de atividade e, em muitos casos, são o tratamento de último recurso para várias infecções bacterianas. Genes que codificam carbapenemases, principalmente transportados por elementos genéticos móveis, é o principal mecanismo de resistência contra carbapenêmicos em bactérias Gram negativas (CHERAK *et al.*, 2021).

A resistência a carbapenêmicos tornou-se uma preocupação global, em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou uma lista de patógenos resistentes a carbapenêmicos nos quais Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* tiveram a maior frequência. Para enfrentar esta epidemia

global, a identificação contínua e o monitoramento de bactérias Gram-negativas resistentes a carbapenêmicos é obrigatória (KHARAZMKIA *et al.*, 2022).

Entre as Fluoroquinolonas, há disponibilidade de valores de valores de referência para Enrofloxacina (baseado em isolados de *Pseudomonas aeruginosa* de gatos) e a Levofloxacina (baseado em isolados de *Pseudomonas aeruginosa* de cães). A Levofloxacina é uma fluoroquinolona licenciada para uso em humanos, e apesar de ser citada como uma possibilidade terapêutica para infecções do trato urinário em cães e gatos, indica-se seu uso de forma restrita, as fluoroquinolonas licenciadas veterinárias são priorizadas (WEESE *et al.*, 2019).

Outras resistências intrínsecas que foram consideradas para elaboração do protocolo para *Pseudomonas* spp. foram: Canamicina, Cloranfenicol, Trimetoprima, Tetraciclina, Tigeciclina e Ertapenem (BrCast 2020).

5.5. Considerações gerais

Os beta-lactâmicos representam a classe predominante de antimicrobianos utilizados na medicina veterinária de pequenos animais, além da diversidade de aplicabilidade em diferentes sítios infecciosos e formulações, os testes dos diferentes antimicrobianos presentes nesta classe podem ser úteis na detecção de diversos mecanismos de resistência adquiridos, principalmente a produção de enzimas beta-lactamases. Considerando as bactérias Gram positivas, a principal beta lactamase para *Staphylococcus* spp. é a Penicilinase. Em relação as Gram negativas, a pesquisa de ESBLs e Carbapenemases são mais relevantes.

A nível de teste de susceptibilidade aos antimicrobianos, os pontos de corte para os aminoglicosídeos, é importante distinguir entre microrganismos com e sem mecanismos de resistência adquiridos. Para aqueles isolados sem mecanismos de resistência, deve ser reportado em laudo: "Os Aminoglicosídeos são frequentemente administrados em combinação com outros antimicrobianos, para maximizar a atividade do aminoglicosídeo ou para ampliar o espectro da terapia. Nas infecções sistêmicas, o aminoglicosídeo deve ser administrado em conjunto com outro antimicrobiano ativo" (BrCast, 2023).

A classe dos aminoglicosídeos é utilizada principalmente contra infecções causadas por bactérias Gram-negativas, tanto em terapia em humanos, quanto na medicina veterinária. Em geral são caracterizados pela má absorção após administração oral. Portanto, são administrados principalmente por via parenteral:

intramuscular, soluções tópicas, colírios e soluções otológicas (GLINKA; WOJNOWSKI; WASIK, 2020). A Amicacina é um fármaco com indicações importantes clinicamente, em infecções do trato urinário e respiratório, porém, com a observação de não recomendação para uso rotineiro, priorizando a sua utilização para tratamento de infecções causadas por organismos multirresistentes. Deve ser criteriosamente avaliada a necessidade de uso deste fármaco de ao seu potencial nefrotóxico, desta forma, deve se evitar em animais com insuficiência renal (LAPPIN *et al.*, 2017; WEESE *et al.*, 2019).

A utilização do cloranfenicol baseia-se em literatura técnica de dados obtidos para humanos. Atualmente não se tem muitos relatos de resistências associadas a este fármaco. Um fato que dificulta a utilização sistêmica deste fármaco, é sua alta toxicidade, portanto, a administração via tópica (ex. colírios) é mais comum. O uso sistêmico deve ser criteriosamente avaliado. A inclusão deste antimicrobiano na diretriz dinamarquesa (DSAVA) é recomendada porque geralmente é um dos poucos antimicrobianos eficazes contra MRSP e *E. coli* produtora de ESBL (JESSEN *et al.*, 2019)

6. Conclusão

Na rotina clínica da medicina veterinária de pequenos animais, a escolha da terapia antimicrobiana é desafiadora, principalmente quando há envolvimento de patógenos multirresistentes. Desta forma, torna-se importante o mapeamento das tendências de resistências para os principais grupos bacterianos envolvidos em infecções clínicas de cães e gatos. Através da padronização dos antimicrobianos testado em antibiogramas, um banco de dados epidemiológico mais consistente pode ser gerado, facilitando a troca de informações entre laboratórios, e entre laboratórios e clínicas. Para o microbiologista, é visado o compartilhamento de um entendimento em comum sobre as diversas informações que podem ser obtidas através de um teste de susceptibilidade aos antimicrobianos. Para o médico veterinário clínico, dados que possam ser aplicados na rotina clínica de uma forma compreensível são esperados.

7. Referências

- ABDEL-MOEIN, K. A.; EL-HARIRI, M. D.; WASFY, M. O.; SAMIR, A. Occurrence of ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* carrying esp gene in pet animals: An upcoming threat for pet lovers. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, [s. l.], v. 9, p. 115–117, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.02.011>
- ABUSLEME, F.; GALARCE, N.; QUEZADA-AGUILUZ, M.; IRAGUEM, D.; GONZÁLEZ-ROCHA, G. Characterization and antimicrobial susceptibility of coagulase-positive *Staphylococcus* isolated in a veterinary teaching hospital in Chile. **Revista Argentina de Microbiologia**, [s. l.], v. 54, n. 3, p. 192–202, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ram.2021.12.001>
- AKOVA, M.; DAIKOS, D. L.; TZOUVELEKIS, L.; CARMELI, Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. **Clinical Microbiology and Infection**, [s. l.], v. 18, n. 5, p. 439–448, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03823.x>
- ALAME, D.; HESS, B.; EL-BEYROUTY, C. Antimicrobial Stewardship: What the Clinical Laboratory Needs to Know. **Clinics in Laboratory Medicine**, [s. l.], v. 40, n. 4, p. 509–520, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cll.2020.08.008>
- ALIPOUR, M.; RAJABI, M.; KALILI, R.; TORKAMANZADEH, P. Prevalence of antibiotic resistance genes among *Enterococcus* strains isolated from the clinical specimens. **Gene Reports**, [s. l.], v. 23, n. March, p. 101092, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2021.101092>
- ALMANGOUR, T.; ALJABRI, A.; MUSAWA, M.; ALMOHAIZEIE, A.; ALMUHISEN, S.; DAMFU, N.; ALFOZAN, A.; ALRADDADI, B. M.; ALATTAS, M.; QUTUB, M.; ALHAMEED, A. F.; KHUWAJA, M.; ALGHAMDI, A.; BINKHAMIS, K. M.; ALFAHAD, W.; ALSHAHRANI, F. S. Ceftolozane-tazobactam vs. colistin for the treatment of infections due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a multicentre cohort study. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, [s. l.], v. 28, p. 288–294, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.01.023>
- ANANDACHITRA, M.; JAYANTHY, C.; NAGARAJAN, B. Virulence Genes Detection and Antimicrobial Susceptibility of *Staphylococcus pseudintermedius* Isolates from Canine Skin Infection in Chennai, India. **Proceedings of the National Academy of Sciences India Section B - Biological Sciences**, [s. l.], v. 88, n. 1, p. 355–361, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40011-016-0760-9>
- ANVISA. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, [s. l.], p. 90, 2017. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/diretriz-nacional-para-elaboracao-de-programa-de-gerenciamento-do-uso-de-antimicrobianos-em-servicos-de-saude>
- BARDIAU, M.; YAMAZAKI, K.; OTE, I.; MISAWA, N.; MAINIL, J. G. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from dogs and cats. **Microbiology and Immunology**, [s. l.], v. 57, n. 7, p. 496–501, 2013. Disponível em:

<https://doi.org/10.1111/1348-0421.12059>

BOUZA, E.; MUÑOZ, P.; BURILLO, A. Role of the Clinical Microbiology Laboratory in Antimicrobial Stewardship. **Medical Clinics of North America**, [s. l.], v. 102, n. 5, p. 883–898, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.05.003>

BrCast. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Orientações do EUCAST para a detecção de mecanismos de resistência e resistências específicas de importância clínica e/ou epidemiológica. Versão 2.01 de 2017. Disponível em: <https://brcast.org.br>

BrCast. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIMs e diâmetros de halos versão 13.0, 2023 do EUCAST. Disponível em: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_13.0_Breakpoint_Tables.pdf

BrCast. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIMs e diâmetros de halos versão 12.0, 2022 do EUCAST. Disponível em: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf

BrCast. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Resistência Intrínseca e Fenótipos Raros. Versão 3.2 2020 do EUCAST Disponível em: http://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/

CHERAK, Z.; LOUCIF, L.; MOUSSI, A.; ROLAIN, J. Carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in aquatic environments: a review. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, [s. l.], v. 25, p. 287–309, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.03.024>

Clinical and Laboratory Institute (CLSI). Performance Standarts for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolate from Animal. 6ed. CLSI supplement VET01S (ISBN 978-1-68440-116-6 (Print) ISBN 978-1-68440-167-3 (electronic). Clinical and Laboratory Institute, USA, 2023.

Clinical and Laboratory Institute (CLSI). Performance Standarts for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolate from Animal. 6^{ed} ed. CLSI supplement VET01S (ISBN 978-1-68440-116-6 (Print) ISBN 978-1-68440-167-3 (electronic). Clinical and Laboratory Institute, USA, 2020.

Clinical and Laboratory Institute (CLSI). Performance Standarts for Antimicrobial Susceptibility Testing. 33^aed. CLSI supplement M100 (ISBN: 978-1-68440-171-0), Clinical and Laboratory Institute, USA, 2023.

CONNER, J.; SMITH, J.; EROL, E.; LOCKE, S.; PHILLIPS, E.; CARTER, C. N.; ODOI, A. Temporal trends and predictors of antimicrobial resistance among *Staphylococcus* spp. isolated from canine specimens submitted to a diagnostic laboratory. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 13, n. 8, p. 1–22, 2018. Disponível em:

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200719>

DANIEL, D.; LEE, S. M.; GAN, H. G.; DYKES, G. A.; RAHMAN, S. Genetic diversity of *Enterococcus faecalis* isolated from environmental, animal and clinical sources in Malaysia. **Journal of Infection and Public Health**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 617–623, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.02.006>

DYAR, O. J.; HUTTNER, B.; SCHOUTEN, J.; PULCINI, C. What is antimicrobial stewardship? **Clinical Microbiology and Infection**, [s. l.], v. 23, n. 11, p. 793–798, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.026>

FU, P.; XINPENG, L.; SHEN, J.; HE, L.; RONG, H.; CHUNLING, L.; CHEN, S.; ZHANG, L.; WANG, A.; WANG, C. The molecular and epidemiological characteristics of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae isolated from children in Shanghai, China, 2016–2021. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, [s. l.], , 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.07.012>

GASHAW, M.; BERHANE, M.; BEKELE, S.; KIBRU, G.; TESHAGER, L.; YLMA, Y.; AHMMED, Y.; FENTAHUN, N.; ASSEFA, H.; WIESER, A.; GUDINA, E. K.; ALI, S. Emergence of high drug resistant bacterial isolates from patients with health care associated infections at Jimma University medical center: A cross sectional study. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 1–8, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0431-0>

GHOSH, S.; BORNMAN, C.; ZAFER, M. M. Antimicrobial Resistance Threats in the emerging COVID-19 pandemic: Where do we stand? **Journal of Infection and Public Health**, [s. l.], 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.02.011>

GUAN, X.; HU, B.; HU, J.; HUANG, X.; LAI, G.; LI, Y.; LIU, Y.; NI, Y.; QIU, H.; SHAO, Z.; SHI, Y.; WANG, M.; WANG, R.; WU, D.; XIE, C.; XU, Y.; YANG, F.; YU, Y.; ZHANG, J.; ZHUO, C. Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant Gram-negative bacilli: A Chinese consensus statement. **Clinical Microbiology and Infection**, [s. l.], v. 22, n. November 2015, p. S15–S25, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.11.004>

GUARDABASSI, L.; APLEY.; OLSEN, J. E.; TOUTAIN, P.; WEESE, S. Optimization of Antimicrobial Treatment to Minimize Resistance Selection. **Microbiology Spectrum**, [s. l.], v. 6, n. 3, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.arba-0018-2017>

GUARDABASSI, L.; PRESCOTT, J. F. Antimicrobial Stewardship in Small Animal Veterinary Practice: From Theory to Practice. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, [s. l.], v. 45, n. 2, p. 361–376, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2014.11.005>

HARDEFELDT, L. Y.; CRABB, H. K.; JOHNSTONE, T.; GILKERSON, J. R.; BILMAN-JACOB, H.; BROWNING, G. F. Appraisal of the Australian Veterinary Prescribing Guidelines for antimicrobial prophylaxis for surgery in dogs and cats. **Australian Veterinary Journal**, [s. l.], v. 97, n. 9, p. 316–322, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/avj.12848>

HILLIER, A.; LLOYD, D. H.; WEESE, J. S.; BLONDEAUS, J. M.; BOOTHE, D.; BREITSCHWERDT, E.; GUARDABASSI, L.; PAPICH, M. G.; RANKIN, S.; TURNIDGE, J. D.; SYKES, J. E. Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. **Veterinary Dermatology**, [s. l.], v. 25, n. 3, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/vde.12118>

HOLGUÍN, H.; AMARILES, P.; OSPINA, W.; PINZÓN, M.; GRANADOS, J. Intervenciones farmacéuticas y desenlaces clínicos en un programa de gerenciamiento de antimicrobianos. **Rev Chilena Infectol 2020**;, [s. l.], v. 37, n. 4, p. 343–348, 2020.

JESSEN, L. R.; DAMBORG, P.; SPOHR, A.; GOERICKE-PESCH, S.; LANGHOR, R.; HOUSER, G.; WILLESEN, J.; SCHJAERFF, M.; ERIKSEN, T.; SORENSEN, T. M.; JENSEN, V. F.; OBLING, F.; GUARDABASSI, L. Antibiotic Use Guidelines for Companion Animal Practice (2nd edition). [s. l.], n. **Companion Animal Group, Danish Veterinary Association**. September 2019, 2019.

JUNG, W. K.; SHIN, S.; PARK, Y. K.; SEONG, M. N.; SHIN, S. R.; YOO, H. S.; PARK, S. C.; PARK, Y. H.; PARK, H. T.. Distribution and antimicrobial resistance profiles of bacterial species in stray dogs, hospital-admitted dogs, and veterinary staff in South Korea. **Preventive Veterinary Medicine**, [s. l.], v. 184, n. May, p. 105151, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105151>

KARKABA, A.; HILL, K.; BENSCHOP, J.; PLEYDELL, E.; GRINBENG, A. Carriage and population genetics of extended spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in cats and dogs in New Zealand. **Veterinary Microbiology**, [s. l.], v. 233, n. April, p. 61–67, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2019.04.015>

KRUMPERMAN, P. H. Multiple Antibiotic Resistance Indexing of *Escherichia coli* to Identify High-Risk Sources of Fecal Contamination of Foods. **Applied And Environmental Microbiology**. [s. l.], v. 46, n. 1, p. 165 - 170, 1983. Disponível em: [https://doi.org/0099-2240/83/070165-06\\$02.00/0](https://doi.org/0099-2240/83/070165-06$02.00/0)

LAPPIN, M. R.; BLONDEAU, J.; BOOTHE, D.; BREITSCHWERDT, E. B.; GUARDABASSI, L.; LLOYD, D. H.; PAPICH, M. G.; RANKIN, S. C.; SYKES, J. E.; TURNIDGE, J.; WEESE, J. S. Antimicrobial use Guidelines for Treatment of Respiratory Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [s. l.], v. 31, n. 2, p. 279–294, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jvim.14627>

LEE, T. H.; LYE, D. C.; CHUNG, D. R.; THAMLIKITKUL, V.; LU, M.; WONG, A. T.; HSUEH, P.; WANG, H.; COOPER, C.; WONG, J. G.; SHIMONO, N.; PHAM, V. H.; PERERA, J.; YANG, Y.; SHIBL, A. M.; KIM, S. H.; HSU, L. Y.; SONG, J. Antimicrobial stewardship capacity and manpower needs in the Asia Pacific. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, [s. l.], v. 24, p. 387–394, 2021. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.01.013>

LÉGER, A.; LECHNER, I.; PONT, J.; KASKE, M.; FIELDMANN.; STARK, K. D. C. Income compensation options and partial budget analysis following a reduction of antimicrobial sales at the veterinary practice level. **Preventive Veterinary Medicine**, [s. l.], v. 192, n. March, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2021.105372>

LIAO, Q.; XIE, Y.; WANG, C.; ZONG, Z.; WU, S.; LIU, Y.; ZHANG, W.; XIE, Y.; XIAO, Y.; KANG, M. Development and evaluation of the method for detecting metallo-carbapenemases among carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. **Journal of Microbiological Methods**, [s. l.], v. 163, n. January, p. 105652, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2019.105652>

LIMA, F. S.; ALVES, A. O.; SANTANA, B. A.; FARIA, R. S. A.; NOVAIS, E. P. F.; RODRIGUES, M. M.; PARECMANIS, S. Survey of the main bacterial isolates and their respective antibiograms of urine samples from dogs and cats carried out at the Laboratory of Veterinary Microbiology of the FAV/UnB. **Brazilian Journal of Development**, v.7, n.8, p.76297-76307, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv7n8-040>

MAGIORAKOS, A. P.; SRINIVASAN, A.; CAREY, R. B.; CARMELLI, Y.; FALAGAS, M. E.; GISKE, C. G.; HARBARTH, S.; HINDLER, J. F.; KAHLMETER, G.; OLSSON-LILJEQUIST, B.; PETERSON, D. L. RICE, L. B.; STELLING, J.; STRUELENS, M. J.; VATOPOULOS, A.; WEBER, J. T.; MONNET, D. L. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical Microbiology and Infection**, [s. l.], v. 18, n. 3, p. 268–281, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>

MAPA. **Guia de Uso Racional de Antimicrobianos para Cães e Gatos**. 1. ed. Brasília: [s. n.], 2022.

MENEZES, M. P.; RUARO, M. A.; MORAES, P. C. Profilaxia antimicrobiana perioperatória: aplicação na rotina da clínica cirúrgica veterinária. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, [s. l.], v. 19, n. 1, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.36440/recmvz.v19i1.38111>

MIZRAHI, A.; DELERUE, T.; MOREL, H.; LE MONNIER, A.; CARBONNELLE, E.; PILMIS, B.; ZAHAR, J. R. Infections caused by naturally AmpC-producing Enterobacteriaceae: Can we use third-generation cephalosporins? A narrative review. **International Journal of Antimicrobial Agents**, [s. l.], v. 55, n. 2, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.10.015>

NOWAKIEWICZ, A.; ZIEBA, P.; GNAT, S.; TROSCIANCZYK, OSINSKA, M.; LAGOWSKI, D.; KOSIOR-KORZECKA, U.; PUZIO, I. A significant number of multi-drug resistant Enterococcus faecalis in wildlife animals; long-term consequences and new or known reservoirs of resistance? **Science of the Total Environment**, [s. l.], v. 705, n. xxxx, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135830>

PATEL, A. K.; PANDEY, A.; JOSHI, V. K.; NINGAM, P. S.; SOCCOL, C. R. Enterobacteriaceae, Coliforms and E.Coli: Introduction. **Encyclopedia of Food Microbiology: Second Edition**, [s. l.], v. 1, p. 659–666, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384730-0.00096-3>

PERERA, P. D. V. M.; GAMAGE, S.; SILVA, H. S. M.; JAYATILLEKE, S, K.; SILVA, N.; AYDIN, A.; ENNE, V. I.; COREA, E. M. Phenotypic and genotypic distribution of ESBL, AmpC β -lactamase and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in community-acquired and hospital-acquired urinary tract infections in Sri Lanka. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, [s. l.], v. 30, p. 115–122, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.05.024>

QEKWANA, D. N.; OGUTTU, J. W.; SITHOLE, F.; ODOI, A. Patterns and predictors of antimicrobial resistance among Staphylococcus spp. from canine clinical cases presented at a veterinary academic hospital in South Africa. **BMC Veterinary Research**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 1–9, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1034-3>

RAFAILIDIS, P. I.; KOFTERIDIS, D. Proposed amendments regarding the definitions of multidrug-resistant and extensively drug-resistant bacteria. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 139–146, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1945922>

RIBEIRO, C. R. N.; CORTEZI, A. M.; GOMES, D. E. Utilização Racional De Antimicrobianos Na Clínica Veterinária. **Revista Científica Unilago**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 1–13, 2018.

SAKATA, R.A.P.; SILVA, R. C.; GALES, A. C.; CUBA, G. T.; PIGNATARI, A. C. C.; KIFFER, C. R. V. Broad-spectrum antimicrobial consumption trends and correlation with bacterial infections and antimicrobial resistance over 5 years. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, [s. l.], v. 28, p. 115–119, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.10.031>

SILVA, B. R.; FERREIRA, D. J.; GUIMARÃES, G. M.; SILVA, T. M.; ACURCIO, T. O. R.; ACURCIO, L. B. Caracterização da microbiota de urina de cães e sua suscetibilidade aos antimicrobianos. **Pubvet**, [s. l.], v. 15, n. 9, p. 1–6, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.31533/pubvet.v15n09a902.1-6>

SILVA, J. G.; ALCÂNTARA, A. M.; MOTA, R. A. Bovine mastitis caused by Staphylococcus spp. Methicillin-resistant: Literature review. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [s. l.], v. 38, n. 2, p. 223–228, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-4996>

SOMILY, A.; BALKHY, H. H.; ENANI, M. A. S.; ALTHAWADI, S. I.; ALAWI, M.; AL JOHANI, S. M.; AL JINDAN, R.; ALBARRAK, A.; ALAJLAN, H.; ALAGEEL, A. A.; ROUSHDY, H. M.; DADA, H. M.; AL-ABDELY, H. M. . Antimicrobial resistance trends of non-fermenter Gram negative bacteria in Saudi Arabia: A six-year national study. **Journal of Infection and Public Health**, [s. l.], v. 14, n. 9, p. 1144–1150, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.07.007>

SOUZA, M. M.; BORDIM, J. T.; PAVAN, A. C.; RODRIGUES, R. G. A.; SFACIOTTE, R. A. P.; VIGNOTO, V. K. C.; FERRANTE, M.; WOSIACKI. Antimicrobial resistance evaluation of bacteria isolated from infections in small animals in the Umuarama region, Paraná. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [s. l.], v. 40, n. 10, p. 804–813, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-6420>

WEESE, J. S.; BLONDEAU, J.; BOOTHE, D.; GUARDABASSI, L. G.; GUMLEY, N.; PAPICH, M.; JESSEN, L. R.; LAPPIN, M.; RANKIN, S.; WESTROPP, J. L.; SYKES, J. International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats. **Veterinary Journal**, [s. l.], v. 247, p. 8–25, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.02.008>

WIELER, L. H.; EWERS, C.; GUENTHER, S.; WALTHER, B.; LUBKE-BECKER, A. Methicillin-resistant staphylococci (MRS) and extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)-producing Enterobacteriaceae in companion animals: Nosocomial infections as one reason for the rising prevalence of these potential zoonotic pathogens in clinical sampl. **International Journal of Medical Microbiology**, [s. l.], v. 301, n. 8, p. 635–641, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2011.09.009>

8. Artigo para publicação

Standardization of antimicrobial tests for detection and categorization of bacterial multidrug resistance in *Staphylococcus* spp. and *Enterococcus* spp. isolated from dogs and cats

Abstract

Through the realization of antimicrobial susceptibility tests, the updating of epidemiological data, including the mapping of multidrug-resistant microorganisms, becomes possible. For the microbiology laboratories by providing data such as the most frequent microorganisms isolated from different samples and their respective antimicrobial susceptibility profiles, they actively contribute to the determination of multidrug resistance. With the goal of standardizing antimicrobial tests in antibiograms for the categorization of multidrug-resistant bacteria, it was initially conducted a survey of the main antimicrobials clinically indicated in the main guidelines available for the use of antimicrobials in dogs and cats. Sequentially, were also evaluated the availability of reference values for the interpretation of antibiograms present in Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) and Brazilian Committee for Antimicrobial Sensitivity Testing (BrCast). The criteria for the selection of the categories and antimicrobial agents to be tested by bacterial group were: 1) drugs strongly indicated in the guidelines and with reference values available for animals; 2) drugs indicated in the guidelines however without reference values directed to the veterinary medicine, but which can still be extrapolated from human medicine to animal medicine; 3) antimicrobials rarely mentioned or not mentioned in guidelines however their test are useful as a screening tool for researching an important mechanism of resistance for the bacterial genus in question. Thus, were elaborated tables containing antimicrobial categories and agents used to define multidrug resistance in *Staphylococcus* spp. and *Enterococcus* spp. With the standardization of data, the sharing of a collective understanding about the diverse information that can be obtained through an antimicrobial susceptibility test is expected.

Keywords: resistance, microorganisms, concepts, dogs and cats.

Mariana da Silva de Macedo¹; Ricardo Antônio Pilegi Sfaciotte², Sheila Rezler Wosiacki³

1- Corresponding author

Graduate student

Department of Veterinary Medicine, State University of Maringá, Umuarama, Paraná, Brazil

E-mail: mariana_sm96@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9110-6649>

2- Co-author

Collaborating professor

Department of Agroveterinary Sciences, State University of Santa Catarina, Lages, Santa Catarina, Brazil

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0198-5695>

3- Co-author

Associate professor

Department of Veterinary Medicine, State University of Maringá, Umuarama, Paraná, Brazil

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3882-8327>

Declarations

Funding and competing interests

The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose. The authors have no competing interests to declare that are relevant to the content of this article. All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest or non-financial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript. The authors have no financial or proprietary interests in any material discussed in this article.

Author contributions

All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by Mariana da Silva de Macedo. The first draft of the manuscript was written by Mariana da Silva de Macedo and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Introduction

In a general context, the purpose of Antimicrobial Susceptibility Testing (AST) is to assist the clinician in the selection of antimicrobials. Therefore, the veterinary microbiology laboratory is responsible for choosing the most suitable agents for routine tests. However, issuing AST reports for bacterial isolates from animals is a challenge when compared to human pathogens due to differences in approved antimicrobial agents and approved interpretive criteria for various animal species [1].

The *Staphylococcus* spp. are commensal Gram-positive bacteria of the skin and mucous that colonize several animal species. It is considered an opportunistic microorganism and the main accountable for skin infections such as pyoderma in dogs and cats [2], may cause post-operative wound infections, urinary tract infections and necrotizing fasciitis in dogs and cats [3]. Another important Gram-positive genus is *Enterococcus* spp., a natural constituent of the intestinal microbiota of mammals, birds, fish, reptiles, and amphibians [4]. It is found widely distributed in a variety of environments, such as soil, water, and plants [5]. Among the major infections caused by this bacterial genus are Urinary Tract Infections (UTIs), wound infections (especially surgical wounds and burns) and bacteremia [4], furthermore, it is associated worldwide with nosocomial infections [6].

As antimicrobial resistance remains a significant issue for humanity, effective communication between clinicians and researchers is essential. Therefore, a common language regarding the terminology of the extent of antimicrobial resistance in bacteria is necessary [7]. One of the first criteria described for categorization of multidrug resistance was in 1983, by Krumperman, defined as Multiple Antibiotic Resistances (MAR), through the MAR index, which considers the relationship between the number of antimicrobials to which a microorganism is resistant, on the number of antimicrobials to which it was exposed, when applied to only one bacterial individually. For indices above 0.200, the microorganism is considered multiresistant [8].

In a more recent definition and criteria for the categorizing of bacterial multidrug resistance, some terms were described for Gram-positive and Gram-negative bacteria. One of these terms is Multidrug resistance (MDR). For a Multidrug Resistant Bacteria, in literal terms, it is defined by resistance to more than one antimicrobial agent. However, in a definition proposed by experts, an MDR microorganism is described as “resistant to at least one antimicrobial agent in three or more classes”, there is also the term Extensively Drug Resistant (XDR), which is defined as susceptible to only one or two classes of antimicrobials among all tested. Microorganisms resistant to all antimicrobial agents of all classes available for current clinical use, are denominated as Pandrug Resistant (PDR) [9].

Some factors are considered determinant in the success of antimicrobial therapy, including the selection of the appropriate drug at the correct time, the appropriate route of administration, dosage regimen and duration of therapy [10]. In this context, the AST provide important data to assist in the selection of drugs for clinical use and to be used in the elaboration of therapeutic guidelines [11] given the significance of susceptibility tests in aiding the implementation of antimicrobial therapy and for the mapping resistance profiles. The objective of this work was to elaborate lists of antimicrobials for testing as part of the standardization of antimicrobial susceptibility tests for detection and categorization of bacterial multidrug resistance to *Staphylococcus* spp. and *Enterococcus* spp. from infections from dogs and cats.

Materials and method

Antimicrobials included:

The antimicrobial drugs selected were based on the main recommendations present in clinical guidelines on the use of antimicrobials in dogs and cats and those cited by the Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) [12]. The research was based on the following guidelines: Antimicrobial Use Guidelines for Companion Animal Practice (2nd ed.), elaborated by the Danish Small Animal Veterinary Association (DSAVA) [13] and the Guidelines of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) for the diagnosis and management of bacterial infections: urinary tract [14]; the respiratory tract in dogs and cats [15]; for canine superficial bacterial folliculitis [16]. For antimicrobial prophylaxis of surgery in dogs and cats it was analyzed antimicrobials presents in the Australian Veterinary Prescribing Guidelines provided by the Australian Veterinary Association [17].

Data organization:

The information was organized in the form of tables using Excel Software spreadsheets, for the descriptive evaluation and interpretation of data. First, the antimicrobials mentioned in the guidelines were listed, relating these to their main indications for bacterial infections by affected organ system (respiratory system, skin, ear), thus generating a first compilation of data. In sequence, two columns were added to the table (for each bacterial genus) indicating, if for the cited antimicrobial, there were reference values available for isolates from dogs and/or cats present in the CLSI 2023 manuals, VET01 as a basis, and also values of reference to humans reported by the M100 Manual. As a complement, reference values for human isolates present in the documents of the Brazilian Committee for Antimicrobial Sensitivity Testing (BrCast) [18] based on the 2023 European Committee for Antimicrobial Sensitivity Testing (EUCAST) were also considered when studies involving animal data were not available. In addition to the present reference values, a survey was carried out for which antimicrobial susceptibility testing techniques, these values are available for: Minimum Inhibitory Concentration (MIC) and/or Disc-diffusion (DD).

As some antimicrobials bring information beyond susceptibility or resistance, for example, the penicillin test for *Enterococcus* spp. can predict susceptibility to amoxicillin, ampicillin and piperacilicline with or without beta-lactamase inhibitor, this information was also related for each bacterial genus. To finalize the database, those antimicrobials that were not mentioned in guidelines and do not have reference values for animals but are necessary for screening and/or research of important resistance mechanisms within the analyzed bacterial groups, were added to the list.

Analysis

As a priority, for the selection of drugs to be tested for the definition of the concepts of MDR, XDR and PDR suggested by Magiorakos *et al.* (2012) [9], and the MAR index for determining multidrug resistance, described by Krumperman (1983) [8], were used criteria, such as: 1) drugs strongly indicated in the guidelines and with reference values available for animals; 2) drugs indicated in guidelines even without reference values directed to animals, but which can be extrapolated from human medicine to animal medicine; 3) antimicrobials rarely mentioned or not mentioned in guidelines however their test is important as a screening for researching some important mechanism of resistance for the bacterial genus in question.

Intrinsic resistance was considered as an exclusion criterion for testing antimicrobial classes and agents. Thus, antimicrobials to be tested were listed for categorization of multidrug resistance for *Staphylococcus* spp., and *Enterococcus* spp.

Results and discussion

For *Staphylococcus* spp., nine distinct classes of antimicrobials were selected for testing. The antimicrobials to be tested in the veterinary clinical routine for isolates of the genus *Staphylococcus* spp. to categorization of multidrug resistance are present on **Table 1**.

Table 1. Antimicrobials to be tested as a criterion for defining MDR; XDR; PDR and MAR index for *Staphylococcus* spp.

Category	Antimicrobial Agents
Beta-lactams	Penicillin
	Oxacillin/Cefoxitin
Aminoglycosides	Gentamicin
	Amikacin
Tetracyclines	Tetracycline
	Doxycycline
Macrolides	Erythromycin
Lincosamides	Clindamycin
Phenicol	Chloramphenicol
Sulfonamides	Trimethoprim/Sulfamethoxazole
Fluoroquinolones	Enrofloxacin
	Marbofloxacin
Just for urine samples	
Nitrofurans	Nitrofurantoin
Just for ear and skin samples	
Aminoglycosides	Neomycin

MDR (Multidrug resistant): not susceptible to ≥ 1 agent in ≥ 3 antimicrobial categories.

XDR (Extensively drug resistant): not susceptible to ≥ 1 agent in all categories except ≤ 2 .

PDR (Pandrug resistant): not susceptible to all listed antimicrobial agents.

MAR index: ratio of the number of resistant antimicrobials to the number tested. $\geq 0.200 =$

Multidrug resistant.

Source: Formulated by the authors, 2023.

When considering the *Enterococcus* spp. group, it is important to emphasize that reference values for animals are scarce, except for ampicillin and amoxicillin with clavulanate, which have reference values for the urinary tract for dogs and cats. Therefore, when choosing antimicrobials, the clinical indications present in the guidelines and reference values available for humans, that can be extrapolated to animals, are considered. Another

relevant issue for this genus is the intrinsic resistance to several drugs, thus making antimicrobial therapy challenging. Thus, nine distinct classes of antimicrobials were selected for testing, represented by eleven different drugs. The antimicrobials to be tested in the veterinary clinical routine for isolates of the genus *Enterococcus* spp. to categorization of multidrug resistance are present in on **Table 2**.

Table 2. Antimicrobials to be tested as a criterion for defining MDR; XDR; PDR and MAR index for *Enterococcus* spp.

Category	Antimicrobial Agents
Penicillin	Ampicillin
	Penicillin
Glycopeptides	Vancomycin
Aminoglycosides	Gentamicin
Tetracyclines	Tetracycline
	Doxycycline
Macrolides	Erythromycin
Phenicol	Chloramphenicol
Just for urine samples	
Nitrofurans	Nitrofurantoin
Fosfomycins	Fosfomycin
Fluoroquinolones	Levofloxacin

MDR (Multidrug resistant): not susceptible to ≥ 1 agent in ≥ 3 antimicrobial categories.

XDR (Extensively drug resistant): not susceptible to ≥ 1 agent in all categories except ≤ 2 .

PDR (Pandrug resistant): not susceptible to all listed antimicrobial agents

MAR index: ratio of the number of resistant antimicrobials to the number tested. $\geq 0.200 =$

Multidrug resistant.

Source: Formulated by the authors, 2023.

Intrinsic resistance

Intrinsic resistance is defined by the resistance that is already part of that group/genus/species of bacteria, that is, all representatives of that genus/species will be resistant to certain antimicrobials. Generally, this resistance is described in the AST report in note form, and these antimicrobials will not be present in the list of antimicrobials to be tested. This information is essential for the institution of empirical therapy, when necessary, because if a certain microorganism is one of the most prevalent in a certain type of infection or location, the antimicrobials to which a bacterium have intrinsic resistance should not be considered for treatment [19].

Some intrinsic resistances to be considered for *Staphylococcus* spp. are: fusidic acid (*S. saprophyticus*); novobiocin (*S. saprophyticus*, *S. cohnii*, *S. xylosus*); fosfomycin (*S. saprophyticus*, *S. capitis*) ceftazidime

(*Staphylococcus saprophyticus* *Staphylococcus cohnii*; *Staphylococcus xylosus*; *Staphylococcus capitis*; other coagulase-negative *Staphylococcus* spp. and *S. aureus*) [20].

One of the main characteristics of *Enterococcus* spp., as a nosocomial pathogen, is its intrinsic resistance to antimicrobials normally used in the treatment of infections caused by other common Gram-positive cocci, such as *Staphylococcus* spp. and *Streptococcus* spp. The selection of antimicrobials to carry out the antibiogram for *Enterococcus* spp. becomes challenging and must be carried out judiciously, as it is a microorganism with intrinsic resistance to several antimicrobials. For *Enterococcus* spp., aminoglycosides (except high-level resistance testing), cephalosporins, clindamycin, and trimethoprim-sulfamethoxazole may appear active *in vitro* but are not clinically effective, and the isolates cannot be reported as susceptible, according to the CLSI [12]. Gram-positive bacteria in general are intrinsically resistant to aztreonam, temocillin, polymyxin B/colistin and nalidixic acid [20].

Beta-lactams

For the genus *Staphylococcus* spp. 3 beta-lactams drugs of importance are: Penicillin, Oxacillin and Cefoxitin. Penicillin G is tested to detect the production of a beta-lactamase enzyme, more precisely penicillinase, the only important for this bacterial genus. In addition, Oxacillin/Cefoxitin tests are performed to screen for susceptibility to beta-lactams in general, except for the 5th generation of cephalosporins (currently not recommended for use in veterinary medicine), by detecting the production of a PBP2a protein. It is an additional penicillin-binding protein with low affinity for the beta-lactam ring so the antimicrobial cannot prevent the formation of the bacterial cell wall [12, 18].

In a practical matter, benzylpenicillin and oxacillin/cefoxitin sensitive isolates can be reported as sensitive to all beta-lactams, including all penicillins, cephalosporins and carbapenems. However, isolates resistant to benzylpenicillin, but sensitive to oxacillin/cefoxitin are sensitive to combinations of beta-lactamase labile penicillins (aminopenicillins, ureidopenicillins and carboxypenicillins) with beta-lactamase inhibitors (clavulanate, sulbactam, tazobactam). Are also susceptible to beta-lactamases stable penicillin such as isoxazolympenicillins (oxacillin, cloxacillin, dicloxacillin and flucloxacillin) and to nafcillin and all cephalosporins and carbapenems, which are not affected by beta-lactamase from *Staphylococcus* spp. On the other hand, oxacillin/cefoxitin resistant isolates are resistant to all penicillins and cephalosporins (except 5th generation) and carbapenems. When the isolates are *Staphylococcus pseudintermedius*, *S. schleiferi* or *S. coagulans*, oxacillin is used for screening, for the other species, cefoxitin is used. Therefore, these two antimicrobials (penicillin and oxacillin/cefoxitin) are sufficient to predict susceptibility to all antimicrobials in the class, except for 5th generation cephalosporins, which are not recommended for use in veterinary medicine [12, 18].

Considering the clinical indications of beta-lactams, in the Australian guideline for surgical prophylaxis in dogs and cats, *Staphylococcus pseudintermedius* is considered a probable pathogen that may be present in clean orthopedic procedures and as an indication of prophylaxis, amoxicillin and 1st generation cephalosporins are mentioned [17]. In parallel with the Australian guideline and the present study, the indications in the manual elaborated by the Brazilian Ministry of Agriculture Livestock and Supply, reinforce the importance of testing beta-lactams, since in addition to being present in several guidelines and their high applicability in veterinary medicine, it is a drug indicated for the treatment of infections caused by *Staphylococcus* spp. as long as the presence of acquired resistance mechanisms are ruled out [19].

For *Enterococcus* spp. the drugs to be tested in the beta-lactam category are ampicillin and/or penicillin. Ampicillin can be used to predict sensitivity to amoxicillin and piperacillin, with or without a beta-lactamase inhibitor. Penicillin can be used to predict susceptibility to ampicillin, amoxicillin, amoxicillin with clavulanate, ampicillin with sulbactam and piperacillin with tazobactam, however, ampicillin does not predict penicillin [12, 18]. Observant to the fact that these two drugs predict the results of several aminopenicillins, associated penicillin and the intrinsic resistance of *Enterococcus* spp. to cephalosporins, the beta-lactams are widely represented. In addition, ampicillin and penicillin are the first-choice indications in infections caused by *Enterococcus* spp.

Glycopeptides

Also, acting on the cell wall, there is the class of Glycopeptides. In the table of *Enterococcus* spp., the class is represented by vancomycin. This drug is of great importance for public health, usually used in hospitals, with action against multiresistant Gram-positive bacteria, mainly *Staphylococcus* spp. Methicillin resistant. Even though mentioned in the guideline by Hillier *et al.* (2014) as a third-line option (only when no other options are available) for cases of folliculitis, it is still highlighted that the use is strongly discouraged. Thus, its use must be carefully evaluated and when there are less impactful drugs these must be prioritized [16].

For *Staphylococcus* spp. routine vancomycin testing becomes challenging, as currently the reference values available for determining the susceptibility of all isolates of the genus are only for the MIC technique, as the disk-diffusion does not differentiate isolates from *Staphylococcus* spp. susceptible intermediate and resistant to vancomycin. Furthermore, even when the MIC technique is used, isolates considered intermediate or resistant must be sent to reference laboratories for confirmation [12, 18]. As the research carried out aims at the applicability of the elaborated protocols, regardless of the technique used by the laboratories, the vancomycin test was not considered for *Staphylococcus* spp.

Aminoglycosides

The *Enterococcus* spp. are intrinsically resistant to aminoglycosides at low levels and monotherapy is not indicated. These drugs are still being tested for *Enterococcus* spp., with the aim of distinguishing between low-level intrinsic resistance and high-level acquired resistance. When high-level acquired resistance is ruled out, there is still the possibility of associating aminoglycosides with beta-lactams or glycopeptides (when these are tested as sensitive) for clinical use [12, 18].

As screening for high-level acquired resistance to aminoglycosides, there is the possibility of testing streptomycin, as the results of screening for gentamicin cannot be extrapolated to streptomycin and should be tested separately. However, as in veterinary medicine, the clinical applicability of gentamicin is greater, the testing of this drug for screening purposes was prioritized. The breakpoints for aminoglycosides are important to distinguish between microorganisms with or without acquired resistance mechanisms, therefore, for the disk-diffusion technique, more concentrated discs of the gentamicin are used (120µg if interpreted by CLSI or 30µg by BrCast). For those isolates without detected mechanisms of resistance, the following should be reported in the report: "Aminoglycosides are often administered in combination with other antimicrobials, to maximize the activity of the aminoglycoside or to broaden the spectrum of therapy. In systemic infections, the aminoglycoside should be administered together with another active antimicrobial" [12, 18].

Approximately 90% of bacterial pyoderma in dogs are caused by *Staphylococcus pseudointermedius*, with the involvement of other species of *Staphylococcus* spp., this pathogen is also commonly associated with cases of otitis. When necessary, treatment with topical agents of the aminoglycoside class, becomes a therapeutic option through neomycin and gentamicin available in ointments and ear solutions with clinical indications for skin infections and otitis [13].

Tetracyclines

Tetracycline can be used to screen for susceptibility to other tetracyclines, both for *Staphylococcus* spp. and *Enterococcus* spp. Thus for, isolates categorized as susceptibility to tetracycline may be reported as sensitive to doxycycline and minocycline. However, isolates categorized as resistant should be tested for susceptibility to individual agents or reported as resistant [12, 18]. The use of this class of antimicrobials in veterinary medicine is common, mainly due to its indication for hemoparasitosis, highlighting that it is not restricted to these cases, for the doxycycline is also recommended as a first choice drug for use in upper respiratory tract infections in dogs and cats due to its spectrum of action on microorganisms prevalent in these animal species such as *Chlamydia felis*, *Bordetella bronchiseptica* and *Mycoplasma* spp. [15].

Macrolides and lincosamides

For the *Staphylococcus* spp. a resistance phenotype to be researched is MLSb (macrolides, lincosamide and streptogramins B), these are three different classes of antimicrobials, however, with very similar mechanisms of action. This phenotype indicates an induced resistance of lincosamide (clindamycin) and streptogramin B from a macrolide (erythromycin). In cases of induced resistance to clindamycin (lincosamide), it can still be used for short-term treatment of skin and soft tissue infections [19].

If the resistance is ruled out it should be reported as analyzed according to clinical breakpoints, if detected, it should be reported as resistant. To proceed with the test, the disks of erythromycin and clindamycin should be positioned separately by 12-16 mm (edge to edge) and check for the presence of a “D”-shaped inhibition halo [18]. Therefore, *Staphylococcus* spp., macrolides and lincosamides are evaluated together. However, streptogramins are not currently used in veterinary medicine and are not included in the lists of antimicrobials to be evaluated. Since *Enterococcus* spp. are intrinsically resistant to clindamycin [12] only the macrolides are considered for testing of this genus.

Phenicol

The use of chloramphenicol is based on technical literature of data obtained of humans. Currently, there are not significant reports of resistance associated with this drug. A fact that hinders the systemic use of chloramphenicol is its high toxicity, therefore, topical administration (ex. eye drops) is common. Systemic use must be cautiously evaluated. The inclusion of this antimicrobial is recommended in the Danish guideline (DSAVA) because it is one of the few antimicrobials effective against Methicillin-Resistant *Staphylococcus pseudointermedius* (MRSP) [13].

Sulfonamides Combination Agents

Sulfamethoxazole with trimethoprim has a variety of indications in guidelines, mainly for cases of bacterial cystitis in dogs and cats, as the drug of choice for empirical therapy [13, 14]. Sulfonamides combination agent drugs is also described as a good therapeutic option for skin infections [13, 16]. Its importance in the clinical routine is a criterion for inclusion in test protocols, as well as in the categorization of multidrug resistance for *Staphylococcus* spp. The *Enterococcus* spp. are intrinsically resistant to sulfamethoxazole with trimethoprim [12].

Fluoroquinolones

The CLSI provides reference values for the various fluoroquinolones licensed for animals, however, the possibility of cross-resistance between antimicrobials in this class must be considered, if resistance is evidenced in each agent within this class, the use of others is not recommended. Fluoroquinolones, such as enrofloxacin and marbofloxacin, have clinical indications, as well as available reference values for *Staphylococcus* spp. isolated from animal. They are reported as therapeutic options for: skin, ear, urinary tract, and respiratory infections [12-14, 16].

Although fluoroquinolones for veterinary use have strong clinical indications for the treatment of urinary tract infections and is considered the first choice for cases of pyelonephritis in dogs and cats, it is worth noting that they are not recommended when infection by *Enterococcus* spp. is suspected. Non-veterinary fluoroquinolones such as levofloxacin and ciprofloxacin are also mentioned in the guideline of diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats, emphasizing that drugs for veterinary use are preferable and levofloxacin has greater bioavailability in dogs compared to ciprofloxacin [14]. As there are no reference values for the interpretation of veterinary fluoroquinolone AST, nor data that indicate their efficacy against an infection by *Enterococcus* spp., the use of levofloxacin is based on the technical literature of studies conducted on bacterial isolates of humans, becomes an option within the class of fluoroquinolones that can be considered for testing when testing urine samples.

Nitrofurantoin

Nitrofurantoin is exclusively indicated for uncomplicated cystitis. In research conducted at the Laboratory of Veterinary Microbiology of the Department of Agronomy and Veterinary Medicine of the University of Brasília (FAV/UnB), with data collection of isolates from antibiograms performed on urinary tract infections of dogs and cats, nitrofurantoin demonstrated resistance to 11.8% of 68 antibiograms of *Staphylococcus* spp. isolated from dogs [21]. Thus, when dealing with a urine sample, it becomes a good drug option to be tested. For both *Staphylococcus* spp. and *Enterococcus* spp., the available reference values are based on human isolates [12, 18].

Fosfomicin

In the research performed by Weese *et al.* (2019), fosfomicin is reported as a therapeutic possibility for urinary tract infections and has parameters for interpretation in AST for *Enterococcus faecalis* isolates from the human urinary tract. Data available for dogs and cats are not yet fully elucidated, however, through extrapolated data from studies in humans it can be used in therapies for dogs and cats, although it is still scarcely used in veterinary medicine. For *Staphylococcus* spp., the reference values for the interpretation of the antibiogram is established on human isolates and are still under review, these data are based on the intravenous administration of fosfomicin, only the MIC technique is available, thus, the testing of fosfomicin for animals is uncertain [14, 18].

Conclusion

The choice of antimicrobial therapy is challenging, especially when multidrug-resistant pathogens are involved. Therefore, it is of extreme importance to map resistance trends for the main bacterial groups involved in clinical infections in dogs and cats. Through the standardization of antimicrobials tested in antibiograms a more consistent epidemiological database is generated, facilitating the exchange of information between laboratories, and amid laboratories and clinics. For the microbiologist, the aim is to share a common understanding of the various information that can be obtained through an antimicrobial susceptibility test. For the clinical veterinarian, the availability of data that can be applied in the clinical routine in an understandable way is expected.

References

- 1- Watts, JL, Sweeney, MT, Lubbers, BV (2023). Antimicrobial Susceptibility Testing of Bacteria of Veterinary Origin. *Microbiol Spectrum* 6: ARBA-0001-2017.
<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0001-2017>.
- 2- Bardiau, M.; Yamazaki, K.; Ote, I.; Misawa, N.; Mainil, J. G (2013). Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from dogs and cats. *Microbiology and Immunology* 57:496–501.
<https://doi.org/10.1111/1348-0421.12059>
- 3- Anandachitra, M, Jayanthi, C.; Nagarajan, B (2018). Virulence Genes Detection and Antimicrobial Susceptibility of *Staphylococcus pseudintermedius* Isolates from Canine Skin Infection in Chennai, India. *Proceedings of the National Academy of Sciences India Section B - Biological Sciences* 88: 355–361.
<https://doi.org/10.1007/s40011-016-0760-9>
- 4- Alipour, M, Rajabi, M, Kalili, R, Torkamanzadeh, P (2021). Prevalence of antibiotic resistance genes among *Enterococcus* strains isolated from the clinical specimens. *Gene Reports* 23:092-101.
<https://doi.org/10.1016/j.genrep.2021.101092>
- 5- Daniel, D, Lee, SM, Gan, HG, Dykes, GA, Rahman, S (2017). Genetic diversity of *Enterococcus faecalis* isolated from environmental, animal and clinical sources in Malaysia. *Journal of Infection and Public Health* 10:617–623.
<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.02.006>
- 6- Abdel-moein, KA, El-hariri, MD, Wasfy, MO, Samir, A (2017). Occurrence of ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* carrying *esp* gene in pet animals: An upcoming threat for pet lovers. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 9:115–117.
<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.02.011>
- 7- Rafailidis, PI, Kofteridis, D (2022). Proposed amendments regarding the definitions of multidrug-resistant and extensively drug-resistant bacteria. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 20:139–146.
<https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1945922>
- 8- Krumperman, PH (1983). Multiple Antibiotic Resistance Indexing of *Escherichia coli* to Identify High-Risk Sources of Fecal Contamination of Foods. *Applied And Environmental Microbiology*. 46:165 - 170.
[https://doi.org/0099-2240/83/070165-06\\$02.00/0](https://doi.org/0099-2240/83/070165-06$02.00/0)
- 9 - Magiorakos, AP, Srinivasan, A, Carey, RB, Carmelli, Y, Falagas, ME, Giske, CG, Harbarth, S, Hindler, JF, Kahlmeter, G, Olsson-liljequist, B, Peterson, DL, Rice, LB, Stelling, J, Struelens, MJ, Vatopoulos, A, Weber, J T, Monnet, DL (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 18:268–281.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
- 10- Guardabassi, L, Apley, Olsen, JE, Toutain, P, Weese, S (2018). Optimization of Antimicrobial Treatment to Minimize Resistance Selection. *Microbiology Spectrum* 6: ARBA-0018-2017.
<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.arba-0018-2017>

- 11- Souza, MM, Bordim, JT, Pavan, AC, Rodrigues, RGA, Sfaciotte, RAP, Vignoto, VKC, Ferrante, M, Wosiacki, SR (2020). Antimicrobial resistance evaluation of bacteria isolated from infections in small animals in the Umuarama region, Paraná. *Pesquisa Veterinaria Brasileira* 40:804–813.
<https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-6420>
- 12- CLSI (2023). Clinical and Laboratory Institute. Performance Standarts for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolate from animal. 6ed. supplement VET01S and Performance Standarts for Antimicrobial Susceptibility Testing. 33^{ed}. Supplement M100.
<https://clsi.org/all-free-resources/>
- 13- Jessen, LR, Damborg, P, Spohr, A, Goericke-pesch, S, Langhor, R, Houser, G, Willesen, J, Schjaerff, M, Eriksen, T, Sorensen, TM, Jensen, VF, Obling, F, Guardabassi, L (2019). Antibiotic Use Guidelines for Companion Animal Practice (2nd edition) of Companion Animal Group, Danish Veterinary Association.
- 14- Weese, JS, Blondeau, J, Boothe, D, Guardabassi, LG, Gumley, N, Papich, M, Jessen, LR, Lappin, M, Rankin, S, Westropp, JL, Sykes, J (2019). International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats. *Veterinary Journal* 247:8–25.
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.02.008>
- 15- Lappin, MR, Blondeau, J, Boothe, D, Breitschwerdt, EB, Guardabassi, L, Lloyd, DH, Papich, MG, Rankin, SC, Sykes, JE, Turnidge, J, Weese, JS (2017). Antimicrobial use Guidelines for Treatment of Respiratory Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31:279–294.
<https://doi.org/10.1111/jvim.14627>
- 16- Hillier, A, Lloyd, DH, Weese, JS, Blondeaus, JM, Boothe, D, Breitschwerdt, E, Guardabassi, L, Papich, MG, Rankin, S, Turnidge, JD, SYKES, JE (2014). Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. *Veterinary Dermatology*, 25:163-e43.
<https://doi.org/10.1111/vde.12118>
- 17- Hardefeldt, LY, Crabb. HK, Johnstone, T, Gilkerson, JR, Bilman-jacobe, H, BROWNING, GF (2019). Appraisal of the Australian Veterinary Prescribing Guidelines for antimicrobial prophylaxis for surgery in dogs and cats. *Australian Veterinary Journal* 97:316–322.
<https://doi.org/10.1111/avj.12848>
- 18- BrCast (2023). Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIMs e diâmetros de halos versão 13.0 (pontos de corte da versão 13.0, 2023 do EUCAST (www.eucast.org)).
https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_13.0_Breakpoint_Tables.pdf
- 19- MAPA (2022). Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - Brasil. Guia de Uso Racional de Antimicrobianos para Cães e Gatos. 1ed.
<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/noticias/mapa-lanca-guia-de-uso-racional-de-antimicrobianos-para-caes-e-gatos>
- 20- BrCast (2020). Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Resistência Intrínseca e Fenótipos Raros. Versão 3.2 2020.
http://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/
- 21- Lima, FS, Alves, AO, Santana, BA, Faria, RSA, Novais, EPF, Rodrigues, MM, Parecmanis, S (2021). Survey of the main bacterial isolates and their respective antibiograms of urine samples from dogs and cats carried out at the Laboratory of Veterinary Microbiology of the FAV/UnB. *Brazilian Journal of Development* 7:76297-76307.
<https://doi.org/10.34117/bjdv7n8-040>

9. Diretrizes para submissão de artigo

Brazilian Journal of Microbiology

Folha de rosto

Certifique-se de que sua página de título contém as seguintes informações

Título

O título deve ser conciso e informativo.

Informação sobre o autor

O(s) nome(s) do(s) autor(es)

Um título conciso e informativo

A(s) afiliação(ões) do(s) autor(es), ou seja, instituição, (departamento), cidade, (estado), país

Uma indicação clara e um endereço de e-mail ativo do autor correspondente

Se disponível, o ORCID de 16 dígitos do(s) autor(es)

Resumo

Forneça um resumo de 150 a 250 palavras. O resumo não deve conter abreviações indefinidas ou referências não especificadas.

Palavras-chave

Forneça de 4 a 6 palavras-chave que podem ser usadas para fins de indexação.

Declarações

As seguintes declarações devem ser incluídas sob o título "Declarações e Declarações" para inclusão no artigo publicado. Observe que os envios que não incluem declarações relevantes serão devolvidos como incompletos.

Interesses concorrentes: Os autores são obrigados a divulgar interesses financeiros ou não financeiros que estejam direta ou indiretamente relacionados ao trabalho submetido para publicação.

Texto

Formatação de texto

Os manuscritos devem ser submetidos em Word.

Use uma fonte normal e simples (por exemplo, Times Roman tamanho 10) para o texto.

Use itálico para dar ênfase.

Use a função de numeração automática de páginas para numerar as páginas.

Não use funções de campo.

Use paradas de tabulação ou outros comandos para recuos, não a barra de espaço.

Use a função de tabela, não planilhas, para fazer tabelas.

Salve seu arquivo no formato docx (Word 2007 ou superior) ou no formato doc (versões mais antigas do Word).

Títulos

Use no máximo três níveis de cabeçalhos exibidos.

Abreviaturas

As abreviaturas devem ser definidas na primeira menção e usadas consistentemente depois disso.

Referências

Citação

As citações de referências no texto devem ser identificadas por números entre colchetes. Alguns exemplos:

1. A pesquisa em negociação abrange muitas disciplinas [3].
2. Este resultado foi posteriormente contestado por Becker e Seligman [5].
3. Este efeito tem sido amplamente estudado [1-3, 7].

Lista de referência

A lista de referências deve incluir apenas os trabalhos citados no texto e que tenham sido publicados ou aceitos para publicação. Comunicações pessoais e trabalhos inéditos devem ser mencionados apenas no texto.

As entradas na lista devem ser numeradas consecutivamente.

Se disponível, sempre inclua DOIs como links DOI completos em sua lista de referência (por exemplo, "<https://doi.org/abc>").

Artigos

Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731-738. <https://doi.org/10.1007/s00421-008-0955-8>

Apêndices

Apêndice 1. Quadro contendo a relação de drogas citadas nas diretrizes bases e suas respectivas indicações por sítio infeccioso; disponibilidade de valores de referência para categorização de susceptibilidade ou resistência; utilização das drogas para triagem ou pesquisa de mecanismo de resistência.

Classes	Drogas	Indicações em diretrizes	<i>Staphylococcus spp</i>		<i>Enterococcus spp.</i>		Enterobactérias		<i>Pseudomonas spp.</i>	
			Triagem e/ou pesquisa de mecanismos de resistência	Valores de referência disponíveis para teste	Triagem e/ou pesquisa de mecanismos de resistência	Valores de referência disponíveis para teste	Triagem e/ou pesquisa de mecanismos de resistência	Valores de referência disponíveis para teste	Triagem e/ou pesquisa de mecanismos de resistência	Valores de referência disponíveis para teste
Beta-lactâmicos penicilinas	Penicilina	Respiratório; TGI; reprodutivo	Utilizada para teste de susceptibilidade às Penicilinas lábeis	CLSI M100: CIM e DD BrCast: CIM e DD	Prevê susceptibilidade à: Amoxicilina, Ampicilina, Ampicilina e Piperaciclina com ou sem inibidor de Beta-lactamase.	CLSI M100: CIM; DD	RI		RI	
	Amoxicilina	TU; Pele; Respiratório; TGI; Reprodutivo; Profilaxia cirúrgica	Susceptibilidade prevista por Oxacilina/Cefoxitina	CLSI VET 01: sem VR para CG	Susceptibilidade prevista pela Penicilina e/ou Ampicilina	CLSI VET 01 e M100: Sem VR BrCast: CIM	Exclusivo TU	CLSI VET 01: CG (<i>E. coli</i> de PTM; TU). CIM e DD (TU de gatos) BrCast: CIM	RI	
	Ampicilina	Pele; Respiratório; Seps; TGI; reprodutivo	Susceptibilidade prevista por Oxacilina/Cefoxitina	CLSI VET 01: Cão (S. pseudointermedius de PTM) e gato (<i>Staphylococcus spp.</i> de PTM, TU): CIM BrCast: DD	Prevê susceptibilidade à: Amoxicilina, Ampicilina, Ampicilina e Piperaciclina com ou sem inibidor de Beta-lactamase. Não prevê susceptibilidade à Penicilina	CLSI VET 01: Cães (PTM; TU) e gatos (TU): CIM e DD (apenas TU) BrCast: CIM; DD	Exclusivo TU	CLSI VET 01: Cão e gato (<i>E. coli</i> de PTM; TU): CIM e DD (TU de gatos) BrCast: CIM; DD	RI	

	Amoxicilina com clavulonato	TU; Respiratório; Sepses; Otite; Olho; TGI; Reprodutivo	Susceptibilidade prevista por Oxacilina/Cefoxitina	CLSI VET 01: Cão (PTM, TU) e gato, Técnica: CIM	Susceptibilidade prevista pela Penicilina e/ou Ampicilina	CLSI VET 01: Isolados de TU de cães e gatos: CIM BrCast: CIM	Exclusivo TU	CLSI VET 01: cão (<i>E. coli</i> de PTM; TU) e gatos (TU) - CIM e DD / BrCast: CIM; DD.	RI	
	Ampicilina com sulbactam	Respiratório	Susceptibilidade prevista por Oxacilina/Cefoxitina	CLSI VET 01; M100 e BrCast: sem VR.	Susceptibilidade prevista pela Penicilina e/ou Ampicilina	CLSI VET 01 e M100: Sem VR BrCast: CIM	-	CLSI VET 01: sem VR para CG BrCast: CIM; DD.	RI	
	Piperacilina com tazobactam	Respiratório	Susceptibilidade prevista por Oxacilina/Cefoxitina	CLSI VET 01: Cão (PTM, TU): CIM.	Susceptibilidade prevista pela Penicilina e/ou Ampicilina	CLSI VET 01; M100 e BrCast: Sem VR	-	CLSI VET 01: Cães (PTM; TU): CIM; DD BrCast: CIM; DD.	Penicilina Anti-Pseudomonas	CLSI VET 01: Isolados de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> de cão (PTM; TU): CIM; CLSI M100: CIM; DD BrCast: CIM; DD.
	Oxacilina	Não há indicações nas diretrizes consultadas	Prevê a susceptibilidade à: amoxicilina/clavulonato; ampicilina/sulbactam; Piperacilina/tazobactam; Cefalosporinas oral (ex. Cefalexina, cefpodoxima); Cefalosporinas parenteral incluindo 1ª 2ª 3ª e 4ª gerações (ex. Cefazolina); Carbapenênicos (ex. Meropenem e Imipenem).	CLSI M100 (HUM)CIM; DD (S. <i>pseudointermedius</i> , <i>S. schleiferi</i> , <i>S. epidermidis</i>), apenas CIM (S. <i>aureus</i> , <i>S. lugdunensis</i>) / BrCast: DD	-	CLSI VET 01; M100 e BrCast: Sem VR	-	CLSI VET 01; M100 e BrCast: Sem VR	-	CLSI VET 01; M100 e BrCast: Sem VR
Beta-lactâmico cefalosporina	Cefalexina	TU; Pele; Respiratório; Otite	Susceptibilidade prevista por Oxacilina/Cefoxitina	CLSI VET01: Cão (S. <i>aureus</i> ; S. <i>pseudointermedius</i> de PTM) - CIM	RI	infecções do trato urinário não complicada causada por: <i>E. coli</i> , K.	CLSI VET 01: Isolados de cão (<i>E. coli</i> de PTM e TU) - CIM. BrCast: CIM; DD	RI		

						pneumonie, P. mirabilis		
Cefadroxila	TU; Pele; Respiratório; Otite	Susceptibilidade prevista por Oxacilina/Cefoxitina	CLSI VET 01: sem VR para CG	RI	Exclusivamente TU não complicado	CLSI VET 01 e M100: sem VR. BrCast: CIM; DD.	RI	
Cefazolina	TU; Pele; Respiratório; Profilaxia cirúrgica	Susceptibilidade prevista por Oxacilina/Cefoxitina	CLSI VET01: Isolados de cão (S. aureus; S. pseudointermedius de PTM, TU e trato respiratório) - CIM	RI	Infecções do TU não complicada causada por: <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i> (CLSI VET 01). Pode prever outros agentes orais como exemplo: Cefpodoxime, Cefalexina (CLSI M100).	CLSI VET 01: cão (<i>E. coli</i> de PTM e <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i> de TU): CIM CLSI M100: CIM; DD BrCast: CIM; DD.	RI	
Cefoxitina	Respiratório	A susceptibilidade à Cefoxitina prevê a susceptibilidade à: amoxicilina/clavulonato; ampicilina/sulbactam; Piperaciclina com tazobactam; Cefalosporinas oral (ex. Cefalexina, cefpodoxima); Cefalosporinas parenteral incluindo 1ª 2ª 3ª e 4ª gerações (ex. Cefazolina); Carbapenênicos (ex. Meropenem e Imipenem)	CLSI M100: Staphylococcus isolados de humanos, técnicas: CIM e Disco-difusão (S. aureus, S. lugdunensis), Disco difusão (S. epidermidis), Disco-difusão (Staphylococcus exceto: S. aureus, S. lugdunensis, S. epidermidis, S. pseudointermedius, S. shleiferi). BrCast: DD	RI	Triagem para detecção de Beta-lactamase tipo AmpC	Triagem Amp C BrCast 2017.	RI	

	Cefpodoxima	TU; Pele	Susceptibilidade prevista por Oxacilina/Cefoxitina	CLSI VET 01: Isolados de cão (S. pseudointermedius; S. aureus de feridas e abscessos) - CIM; DD.	RI		Cefpodoxime deve ser testado individualmente pois alguns isolados podem ser susceptíveis a esse agente enquanto resistente à Cefazolina e Cefalexina	CLSI VET 01: Isolados de cão (<i>E. coli</i> e <i>P. mirabilis</i> de TU, feridas e abscessos). CIM; DD	-	CLSI VET 01; M100 e BrCast: Sem VR
	Ceftiofur	TU	-	CLSI VET 01: sem VR para CG	RI	-	-	CLSI VET 01: sem VR para CG.	-	CLSI VET 01: sem VR para CG.
	Cefovecina	TU; Pele; Respiratório	Susceptibilidade prevista por Oxacilina/Cefoxitina	CLSI VET 01: Isolados de cão (S. pseudointermedius de PTM) - CIM; DD	RI	-	-	CLSI VET 01: Isolados de cão (<i>E. coli</i> e <i>P. mirabilis</i> de TU) e gato (<i>E. coli</i>) - CIM; DD.	-	CLSI VET 01: sem VR para CG.
	Ceftazidima	Não há indicações nas diretrizes consultadas	Susceptibilidade prevista por Oxacilina/Cefoxitina	CLSI VET 01; M100 e BrCast: Sem VR	RI	-	-	CLSI M100 (HUM) - CIM; DD BrCast: CIM; DD.	Drogas com ação anti-Pseudomonas	CLSI VET 01: Cão - CIM; DD / CLSI M100: CIM; DD BrCast: CIM; DD.
	Cefepime	Não há indicações nas diretrizes consultadas	Susceptibilidade prevista por Oxacilina/Cefoxitina	CLSI VET 01; M100 e BrCast: Sem VR	RI	-	-	CLSI M100 (HUM) - CIM; DD BrCast: CIM; DD.	Drogas com ação Anti-Pseudomonas	CLSI M100: CIM; DD BrCast: CIM; DD.
Aminoglicosídeos	Gentamicina	Pele; Respiratório; Sepsis; Otite; Profilaxia cirúrgica	Monoterapia não indicada para tratamentos sistêmicos	CLSI VET 01: sem VR para CG. CLSI M100: CIM e DD BrCast: CIM; DD.	Teste para detecção de resistência em alto Nível à Aminoglicosídeos	CLSI M100 (HUM) - CIM; DD / BrCast: CIM; DD.	-	CLSI VET 01: Cães (PTM) - CIM e DD / BrCast: CIM; DD.	-	CLSI VET 01: Pseudomonas aeruginosa de cães: CIM e DD
	Estreptomicina	Não há indicações nas diretrizes consultadas	-	CLSI VET 01; M100 e BrCast: Sem VR	Teste para detecção de resistência em alto Nível à Aminoglicosídeos	CLSI M100 (HUM) - CIM; DD / BrCast: CIM; DD	-	CLSI M100 (TU) - DD. BrCast: sem VR	-	CLSI VET 01; M100 e BrCast: Sem VR

	Amicacina	TU; Pele; Respiratório	-	CLSI VET 01: Cão: CIM BrCast: CIM e DD	Triagem pela Gentamicina	CLSI VET 01; M100 e BrCast: Sem VR	-	CLSI VET 01: Isolados de cão (E. coli de PTM) - CIM. Para técnica da DD, os VR são baseados em HUM (CLSI M100) / BrCast: CIM; DD.	-	CLSI VET 01: Pseudomonas aeruginosa de cão: CIM BrCast: CIM; DD.
	Neomicina	Pele; Otite	-	CLSI VET 01 e M100: Sem VR BrCast agente tópico (<i>S. aureus</i>): CIM; DD.	-	CLSI VET 01; M100 e BrCast: Sem VR	-	CLSI VET 01; M100: sem VR / BrCast agente tópico CIM; DD.		RI
Tetraciclinas	Tetraciclina	Olho	Prevê a susceptibilidade à: Doxiciclina e Minociclina	CLSI VET 01: Cão (PTM) - CIM; DD / BrCast: CIM; DD.	Prevê a susceptibilidade à: Doxiciclina e Minociclina	CLSI M100 (HUM) - CIM; DD	Prevê a susceptibilidad e à: Doxiciclina e Minociclina	CLSI M100: CIM; DD BrCast <i>Yersinia enterocolitica</i> : CIM; DD		RI
	Doxiaciclina	TU; Pele; Respiratório; Olho	Susceptibilidade prevista por Tetraciclina	CLSI VET 01: Isolados de Cão (<i>S. pseudointermediu s de PTM</i>) - CIM e DD / BrCast: CIM	A susceptibilidade da Tetraciclina pode prever a susceptibilidade à: Doxiciclina e Minociclina	CLSI M100 (TU): CIM e DD	As concentrações atingidas de acordo com o regime de dosagem utilizado para estabelecer os VR não são altos o suficiente para atingir níveis terapêuticos (CLSI VET 01).	CLSI VET 01: Cão (<i>E. coli</i>). Técnica: CIM		RI
	Minociclina	Pele; respiratório	Susceptibilidade prevista por Tetraciclina	CLSI VET 01: Cão (<i>S. pseudointermediu s de PTM</i>): CIM	Susceptibilidade prevista por Tetraciclina	CLSI M100 (HUM): CIM e DD	A susceptibilidade pode ser inferida através da Tetraciclina (HUM)	CLSI M100: CIM; DD		RI
Macrolídeos	Eritromicina	TGI	Testado juntamente com a Clindamicina para detecção de resistência indutível a clindamicina	CLSI M100: CIM; DD BrCast: CIM; DD	-	CLSI M100: CIM; DD		RI		RI

	Azitromicina	Respiratório	–	CLSI M100: CIM; DD BrCast: CIM	–	CLSI VET 01; M100 e BrCast: Sem VR	CLSI M100: CIM; DD BrCast: infecções entéricas por <i>Salmonella typhi</i> e <i>Shigella</i> sp.: CIM; DD	RI		
Lincosamidas	Clindamicina	Pele; Respiratório; Sepse; Otite; TGI; Profilaxia procedimentos dentários	A susceptibilidade a clindamicina pode ser utilizada para teste de susceptibilidade a Lincomicina	CLSI VET 01: Isolados de Cão. CIM; DD / BrCast: CIM; DD.	Pode apresentar atividade <i>in vitro</i> porém não são eficazes cl clinicamente		RI	RI		
	Lincomicina	Pele	A susceptibilidade pode ser inferida através da Clindamicina	CLSI VET 01; M100 e BrCast: Sem VR	–	CLSI VET 01; M100 e BrCast: Sem VR	RI	RI		
Fenicóis	Cloranfenicol	TU; Pele; Respiratório; Olho	Uso desencorajado na rotina	CLSI M100: CIM; DD.	Valores da CIM para isolados de cães suportam esses valores de referência (humanos) para uso em infecções de PTM de cães. Dados PK/PD indisponíveis	CLSI M100: CIM; DD	Valores da CIM para isolados de cães suportam esses valores de referência (humanos) para uso em infecções de PTM de cães. Dados PK/PD indisponíveis	CLSI M100: CIM; DD.	RI	
Sulfas	Sulfa potencializada	TU; Pele; Respiratório; Otite; Reprodutivo	Pode ser utilizado para prever os resultados das Sulfa potencializadas contendo trimetoprim	CLSI M100: CIM; DD BrCast: CIM; DD	Pode apresentar atividade <i>in vitro</i> porém não são eficazes cl clinicamente, e os isolados não devem ser reportados como susceptíveis		–	CLSI M100: CIM; DD BrCast: CIM; DD.	RI (Trimetoprim)	
Fluorquinolonas	Enrofloxacino	TU; Pele; Respiratório; Sepse; Otite; TGI; Reprodutivo	Podem desenvolver resistência em durante terapia prolongada	CLSI VET 01: Cães (Respiratório, PTM, TU) e gato (PTM) - CIM; DD.	–	CLSI VET 01: sem VR para CG.	–	CLSI VET 01: Cães (Respiratório, PTM, TU) e gatos (PTM): CIM e DD	–	CLSI VET 01: Isolados de <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> de gatos - CIM e DD

	Marbofloxacino	TU; Pele; Respiratório; Otite; Reprodutivo	Podem desenvolver resistência em durante terapia prolongada	CLSI VET 01: Cão (PTM, TU) e Gato (PTM): CIM e DD	–	CLSI VET 01: sem VR para CG.	–	CLSI VET 01: Cães (PTM e TU) e Gatos (PTM): CIM; DD	–	CLSI VET 01: sem VR para CG.
	Orbifloxacino	TU; Pele; Respiratório; Reprodutivo	Podem desenvolver resistência em terapia prolongada	CLSI VET 01: Cão (PTM e TU) e gato (PTM): CIM; DD	–	CLSI VET 01: sem VR para CG.	–	CLSI VET 01: Cães (PTM e TU) e Gatos (PTM): CIM; DD	–	CLSI VET 01: sem VR para CG.
	Pradofloxacino	TU; Pele; Respiratório; Otite; Reprodutivo	Podem desenvolver resistência em terapia prolongada	CLSI VET 01: Cão (S. pseudointermedius de Pele e TU) e Gato (S. pseudointermedius, S. aureus e S. felis de Sistema respiratório e pele): CIM e DD	–	CLSI VET 01: sem VR para CG.	–	CLSI VET 01: Cães (<i>E. coli</i> de Pele e TU) e Gatos (<i>E. coli</i> de Pele e respiratório): CIM e DD	–	CLSI VET 01: sem VR para CG.
	Levofloxacino	TU	Flúorquinolona licenciadas veterinárias são preferíveis	CLSI M100: CIM e DD BrCast: CIM; DD.	Flúorquinolona licenciadas veterinárias são preferíveis	CLSI M100 (TU): CIM; DD. BrCast: CIM; DD	Fluorquinolonas licenciadas veterinárias são preferíveis	CLSI VET 01: Isolados de cães (PTM) - CIM; DD. BrCast: CIM; DD.	–	CLSI VET 01: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> de cão (PTM): CIM e DD. BrCast: CIM; DD.
	Ciprofloxacino	TU; Pele; Otite; Olho	Flúorquinolona licenciadas veterinárias são preferíveis	CLSI M100: CIM e DD BrCast: CIM; DD.	Flúorquinolona licenciadas veterinárias são preferíveis	CLSI M100 (TU): CIM; DD. BrCast: CIM; DD	Fluorquinolonas licenciadas veterinárias são preferíveis	CLSI M100: CIM; DD BrCast: CIM; DD.	–	CLSI VET 01 e M100: sem VR. BrCast: CIM; DD.
Derivados nitrofurânicos	Nitrofurantoina	TU	Exclusivo para cistites não complicadas	CLSI M100: CIM; DD BrCast: CIM; DD.	Exclusivo para cistites não complicadas	CLSI M100 (TU): CIM; DD BrCast: CIM; DD.	Exclusivo para casos de cistite não complicada	CLSI M100 (TU): CIM; DD BrCast: CIM; DD.	–	CLSI VET 01; M100 e BrCast: Sem VR
Fosfomicina	Fosfomicina	TU	–	CLSI VET 01 e M100: Sem VR. BrCast: CIM	Exclusivo para trato urinário	CLSI M100: isolados de <i>Enterococcus faecalis</i> de TU de HUM - CIM e DD	Exclusivo para trato urinário	CLSI M100: <i>E. coli</i> de TU: CIM; DD BrCast: CIM; DD.	–	CLSI VET 01; M100 e BrCast: Sem VR

Beta-lactâmicos carbapenêmicos	Meropenem	TU; Respiratório	Susceptibilidade prevista por Oxacilina/Cefoxitina	CLSI VET01; M100 e BrCast: sem VR	<i>Enterococcus faecium</i> possui RI	CLSI VET 01; M100 e BrCast: Sem VR	Pesquisa de produção de Carbapenemas e. Uso na rotina clínica veterinária é desencorajado	CLSI M100: CIM; DD / BrCast: CIM; DD.	Pesquisa de produção de Carbapenemase. Uso na rotina clínica veterinária é desencorajado	CLSI M100: Pseudomonas aeruginosa; CIM; DD. BrCast: CIM; DD.
	Imipenem	TU; Respiratório	Susceptibilidade prevista por Oxacilina/Cefoxitina	CLSI VET 01; M100 e BrCast: sem VR	Susceptibilidade pode ser prevista pela Ampicilina para <i>Enterococcus faecalis</i> . <i>Enterococcus faecium</i> possui RI	CLSI VET 01; M100: Sem VR. BrCast: CIM; DD.	Pesquisa de produção de Carbapenemas e. Uso na rotina clínica veterinária é desencorajado	CLSI M100: CIM; DD BrCast: CIM; DD.	Pesquisa de produção de Carbapenemase. Uso na rotina clínica veterinária é desencorajado	CLSI M100: Pseudomonas aeruginosa: CIM e DD BrCast: CIM; DD.
Glicopetídeos	Vancomicina	Pele	Uso desencorajado na rotina	CLSI M100: CIM BrCast: CIM.	Uso desencorajado na rotina	CLSI M100: CIM; DD BrCast: CIM; DD.	RI	RI		
	Teicoplanina	Pele	Uso desencorajado na rotina	CLSI M100: CIM BrCast: CIM	Uso desencorajado na rotina	CLSI M100: CIM; DD BrCast: CIM; DD.	RI	RI		
Oxazolidinona	Linezolida	Pele	Uso desencorajado na rotina	CLSI M100: CIM; DD BrCast: CIM; DD.	Uso desencorajado na rotina	CLSI M100: CIM e DD. BrCast: CIM; DD	RI	RI		
Polipeptídeo	Polimixina B	Otite	RI	RI	RI	–	CLSI M100: CIM. BrCast: CIM.	–	CLSI M100: Pseudomonas aeruginosa: CIM. BrCast: CIM.	

Abreviações: CIM: Concentração Inibitória Mínima; CG: cão e gato; DD: disco-difusão; HUM: isolados bacterianos de humanos; PK/PD: farmacocinético e farmacodinâmico; PTM: pele e tecidos moles; RI: resistência intrínseca; VR: valor de referência; TU: Trato urinário.

Legenda de cores: Amarelo claro: há valores de referência e indicações de uso, porém, utilizar com critério; Amarelo escuro: Drogas de uso humano, pode estar associada a toxicidade e não se tem informações suficientes sobre farmacocinética e farmacodinâmica; Vermelho: Drogas de uso reservado na medicina humana, eventualmente pode ser cogitada em casos muito específico. Pode ser testada para prever mecanismo de resistência de importância para saúde pública, porém seu reporte em laudo deve ser criteriosamente avaliado. Teste recomendado para fins de pesquisa de perfil epidemiológico; Azul: drogas utilizadas para triagem; Branco: agente tópico; Cinza: sem valores de referência; Cinza escuro: resistência intrínseca; Verde: são consideradas boas opções de drogas de escolha para uso na rotina; Verde claro: exclusivamente para infecções não complicadas do trato urinário.

Valores de referência: CLSI VET 01 (2023): Valores de referência baseados em dados obtidos de isolados bacterianos de cães e gatos. CLSI M100 e BrCast: Valores de referência baseados em dados obtidos de isolados bacterianos de humanos.

Diretrizes consultadas: Diretrizes de uso de antibióticos para a prática de animais de companhia (2ª ed.), elaborado pela Associação Dinamarquesa de Veterinários de Pequenos Animais (DSAVA)(JESSEN *et al.*, 2019) e Diretrizes da Sociedade Internacional para Doenças Infecciosas de Animais de Companhia (ISCAID) para o diagnóstico

e manejo de infecções bacterianas: do trato urinário (WEESE *et al.*, 2019); do trato respiratório em cães e gatos (LAPPIN *et al.*, 2017); para foliculite bacteriana superficial canina (HILLIER *et al.*, 2014). Para profilaxia antimicrobiana de cirurgia em cães e gatos foi utilizada a Diretrizes Australianas de Prescrição Veterinária (HARDEFELDT *et al.*, 2019).

Fonte: elaborado pela autora, 2023.

Apêndice 2. Antimicrobianos para serem testados na rotina clínica veterinária para isolados de *Staphylococcus* spp. e seus valores de referência para a categorização da sensibilidade ou resistência.

CLASSES	AGENTES (Concentração do Disco em µg)	CLSI (≥S =I= <R)				BrCAST (≥S =I= <R)		
		VET01	Notas	M100	Notas	<i>S. aureus</i>	CoNS	Notas
Penicilinas	Penicilina (10)	-		≥29<29	spp.	-		
	Penicilina (1)	-		-		≥26 <26		<i>S. aureus</i> / <i>S. lugdunensis</i>
	Oxacilina (1)	-		≥18<18	<i>S.pseud./ S. schleif.</i>	≥20 <20		Grupo PSC
-			≥18<18	<i>S. epidermidis</i>	-			
Cefalosporina	Cefoxitina (30)	-		≥22 <22	<i>S. aureus</i>	≥22 <22	-	<i>S. aureus</i>
		-		≥22 <22	<i>S. lugdunensis</i>	-	≥27 <27	<i>S. lugdunensis</i>
		-		≥25<25	<i>S. epidermidis</i>	-	≥27 <27	<i>S. epidermidis</i>
		-		≥25 <25	Outras espécies	≥22 <22		Outras espécies
Aminoglicosídeos	Gentamicina (10)	-		≥15 <13	-	≥18 <18	≥22 <22	-
	Amicacina (30)	-		-		≥18		Tópico
Tetraciclina	Tetraciclina (30)	≥23 <18	Cães	≥19 <15	Triagem	≥22 <22		-
	Doxiciclina (30)	≥25 <21	Cães - <i>S. pseud</i>	≥16 <13		-		
Macrolídeo	Eritromicina (15)	-		≥23 <14	-	≥21 <21		-
Lincosamida	Clindamicina (2)	≥21 <15	Cães	≥21 <15		≥22 <22		-
Fenicol	Cloranfenicol (30)	-		≥18 <13	-	≥18		Tópico
Sulfa	Trimetoprim/Sulfametoxazol (1,25/23,75)	-		≥16 <11	-	≥17 <14		-
Fluorquinolona	Enrofloxacino (5)	≥23 <17	Cães e Gatos	-		-		
	Marbofloxacino (5)	≥20 <15	Cães e Gatos	-		-		

Trato Urinário	Nitrofurantoína (300)	-		≥17 <15	-	-	
	Nitrofurantoína (100)	-		-		≥13 <13	-

Notas: CoNS: *Staphylococcus* spp. coagulase negativo; S. pseud: *Staphylococcus pseudintermedius*; S. schleif: *Staphylococcus schleiferi*; spp: todas as espécies; Grupo PSC: *S. pseudintermedius*, *S. schleiferi*, *S. coagulans*.

Fonte: Tabela elaborada pela autora, Pontos de corte CLSI VET01; M100 (2023) e BrCast 2023.

Apêndice 3. Tabela contendo antimicrobianos para serem testados na rotina clínica veterinária para isolados de *Enterococcus* spp. e seus valores de referência para a categorização da sensibilidade ou resistência pela técnica da Disco-difusão.

CLASSES	AGENTES (concentração dos discos em µg)	CLSI VET01 (≥S =I= <R)	CLSI M100 (≥S =I= <R)	BrCAST (≥S =I= <R)
Penicilinas	Ampicilina (10)	≥17 <17 (TU)	≥17 <17	-
	Ampicilina (2)	-	-	≥10 <8
	Penicilina (10)	-	≥15 <15	-
Glicopeptídeo	Vancomicina (30)	-	≥17 <15	-
	Vancomicina (5)	-	-	≥12 <12
Aminoglicosídeo	Gentamicina (120)	-	≥10 <7 * (HLAR)	-
	Gentamicina (30)	-	-	≥8 <8 (HLAR)
Tetraciclina	Tetraciclina (30)	-	≥19 <15	-
	Doxaciclina (30)	-	≥16 <13	-
Macrolídeo	Eritromicina (15)	-	≥23 <13	-
Fenicol	Cloranfenicol (30)	-	≥18 <13	-
Antibióticos Especiais				
Trato Urinário	Nitrofurantoína (300)	-	≥17 <15	-
	Nitrofurantoína (100)	-	-	≥15 <15
	Fosfomicina	-	≥16 <13	-
	Levofloxacino (5)	-	≥17 <14	≥15 <15

*: não existe intermediário, os valores entre 9 e 7 são considerados inconclusivos. TU: Trato urinário de Cães e gatos. (HLAR): triagem resistência em alto nível à Aminoglicosídeos. (T): Triagem.

Fonte: Elaborado pela autora, pontos de cortes BrCast 2023 e CLSI VET01S e M100 2023.

Apêndice 4. Tabela contendo antimicrobianos para serem testados na rotina clínica veterinária para isolados de *Enterobacterales* e seus valores de referência para a categorização da sensibilidade ou resistência pela técnica da Disco-difusão.

CLASSES	AGENTES (concentração dos discos em µg)	CLSI VET01	CLSI M100	CLSI Notas	BrCAST		Triagem	
		≥S =I= <R	≥S =I= <R		≥S =I= <R	Notas	CLSI	BrCAST
Cefalosporinas	Cefazolina (30)	-	≥15 <15	TU	≥50 <20	-	≥15 <15	-
	Cefazolina (30)		≥23 <20	outros				
	Cefoxitina (30)	-	≥18 <15	AmpC	-	-	-	≥19 <19
	Ceftazidima (30)	≥21 <18	≥21 <18	Cão	-	-	<23	-
	Ceftazidima (10)	-	-		≥22 <19	-	-	<22
Carbapenêmico	Meropenem (10)	-	≥23 <20		≥22 <16	*menin	-	<28
Aminoglicosídeos	Gentamicina (10)	≥16 <13	≥15 <13	Cão	≥17 <17	-	-	-
	Amicacina (30)		≥17 <14		≥18 <18	TU	-	-
Tetraciclina	Tetraciclina (30)	-	≥15 <12		-		-	-
Fenicol	Cloranfenicol (30)	-	≥18 <13		≥17 <17	-	-	-
Sulfas	Sulfazotrim (23,7/1,25)	-	≥16 <11		≥14 <11	-	-	-
Quinolonas	Enrofloxacino (5)	≥23 <16	-	Cão e gato	-	-	-	-
	Marbofloxacino (5)	≥20 <14	-	Cão e gato	-	-	-	-
Antibióticos para serem testados exclusivamente para amostras de urina								
Derivados nitrofurânicos	Nitrofurantoína (300)	-	≥17 <15	-	-		-	-
	Nitrofurantoína (100)	-	-		≥11 <11	<i>E. coli</i>	-	-
Penicilina	Amoxicilina/clavulonato	≥18#		TU de Cão e gato				
Fosfomicina	Fosfomicina		≥16 ≤12	<i>E. coli</i>				

Notas: #Com exceção dos isolados de Trato urinário, *E. coli* e outras enterobactérias devem ser reportadas como resistentes à Ampicilina, Amoxicilina e Amoxicilina com Clavulonato, pois as concentrações atingidas de acordo com o regime de dosagem utilizado para estabelecer os valores de referência não são altos o suficiente para atingir níveis terapêuticos; TU: trato urinário; *menin: pontos de corte para meningites; AmpC: teste para triagem do gene AmpC.

Fonte: elaborado pela autora, pontos de cortes BrCast 2023 e CLSI VET01S e M100 2023.

Apêndice 5. Tabela contendo antimicrobianos para serem testados na rotina clínica veterinária para isolados de *Pseudomonas aeruginosa* e seus valores de referência para a categorização da sensibilidade ou resistência pela técnica da Disco-difusão.

CLASSES	AGENTES (concentração dos discos em µl)	Pseudomonas (≥S =I= <R)			
		CLSI VET01	CLSI M100	BrCAST	Notas
Penicilinas	Piperacilina / tazobactam (100/10)		≥21 <14	-	
	Piperacilina /tazobactam (30/6)	-	-	≥50 <18	
Cefalosporinas	Ceftazidima (30)	≥18 <14 (C)	≥18 <14	-	
	Ceftazidima (10)	-	-	≥50 <17	
	Cefepima (30)	-	≥18 <14	≥50 <21	
Carbapenêmicos	Meropenem (10)	-	≥19 <16	≥20 <14 ≥24 <18 ≥20 <20	aerug. outras* Mening.
Aminoglicosídeos	Gentamicina (10)	≥16 <12 (C)	≥15 <13	-	
	Amicacina (30)	-	≥17 <14	≥15 <15	-
Quinolonas	Enrofloxacino (5)	≥23 <16 (G)	-	-	-
	Levofloxacino (5)	≥22 <14 (C)	≥22 <14	≥50 <18	-

Aerug.: *Pseudomonas aeruginosa*; *: outras pseudomonas; Mening.: meningite; C: cão; G: gato.

Fonte: elaborado pela autora, 2023. Pontos de corte BrCast (2023) e CLSI VET01 e M100 (2023).