



## EFICÁCIA DE TOBRAMICINA E CIPROFLOXACINA CONTRA ISOLADOS BACTERIANOS DE OTITE EXTERNA CANINA EM UBERABA, MINAS GERAIS

### *EFFECTIVENESS OF TOBRAMYCIN AND CIPROFLOXACIN AGAINST BACTERIAL ISOLATES IN CANINE OTITIS EXTERNA IN UBERABA, MINAS GERAIS*

Jandra Pacheco dos Santos<sup>1\*</sup> ORCID- <http://orcid.org/0000-0001-6922-2662>

Álvaro Ferreira Júnior<sup>2</sup> ORCID- <http://orcid.org/0000-0001-7648-2323>

Carla Cunha Locce<sup>3</sup> ORCID- <http://orcid.org/0000-0002-6141-1570>

Silvia Cassimiro Brasão<sup>1</sup> ORCID- <http://orcid.org/0000-0003-3915-734X>

Eustáquio Resende Bittar<sup>3</sup> ORCID- <http://orcid.org/0000-0002-7176-9920>

Joely Ferreira Figueiredo Bittar<sup>3</sup> ORCID- <http://orcid.org/0000-0002-1813-9006>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil

<sup>3</sup>Universidade de Uberaba, Uberaba, MG, Brasil

\*Autora para correspondência - [jandra.santos@yahoo.com.br](mailto:jandra.santos@yahoo.com.br)

#### Resumo

A otite externa canina é uma doença comum e recorrente em cães domésticos. Embora não seja uma ameaça à vida do animal pode resultar no uso excessivo de antibióticos, aumento da resistência bacteriana e redução das opções de tratamento. Este estudo teve como objetivo determinar: as principais características (idade, raça e gênero) de cães afetados por otite externa; as bactérias mais frequentemente identificadas como associadas à enfermidade e seus perfis de resistência. Um total de 221 isolados bacterianos foi identificado por características morfotintoriais e testes bioquímicos, e posteriormente testado contra 11 antibióticos. Entre os 148 cães com diagnóstico de otite externa, 51,4% (76/148) eram machos e 48,6% (72/148) fêmeas. Os casos foram detectados principalmente em cães com idade acima de 7 anos (54,7%; 81/148). Entre as raças examinadas, poodles foram os mais acometidos (14,84%; 22/148). As bactérias mais encontradas foram: *Staphylococcus coagulase negativa* (StCN), 33,9% (75/221), *Staphylococcus coagulase positiva* (StCP), 19% (42/221), *Proteus* spp., 17,2% (38/221) e *Pseudomonas aeruginosa*, 9,5% (21/221) Resistência simultânea a mais de três classes de antimicrobianos foi mais frequentemente detectada em *P. aeruginosa* (61,9%; 13/21) e *Proteus* spp (39,47%; 15/38). Segundo os dados obtidos neste estudo, os antibióticos com maior capacidade de inibição do crescimento bacteriano in vitro foram tobramicina e ciprofloxacina.

**Palavras-chave:** antimicrobiano; infecção bacteriana; cães; orelhas; resistência.

#### Abstract

Canine otitis externa is a common and recurrent disease in domestic dogs. Although not being life threatening, it can result in the overuse of antibiotics, increased bacterial resistance and reduction of options for treatment. This study aimed to determine: the principal characteristics (age, race, and gender) of dogs affected by otitis externa; the most frequently bacteria identified as being associated with it and their antimicrobial resistance profiles. A total of 221 bacterial isolates were identified by morphological staining and biochemical processes and tested against eleven antibiotics. Among the

148 dogs diagnosed with otitis externa, 51.4% (76/148) were males and 48.6% (72/148) females. The cases were detected mainly in dogs with age above 7 years (54.7%; 81/148). Among the races examined, poodles were the most numerous (14.84%; 22/148). The most common bacteria found were: coagulase-negative *Staphylococcus* (StCN), 33.9% (75/221); coagulase-positive *Staphylococcus* (StCP), 19% (42/221); *Proteus* spp., 17.2% (38/221) and *Pseudomonas aeruginosa*, 9.5% (21/221). Simultaneous resistance to more than three classes of antimicrobials were most frequently detected in *P. aeruginosa* (61.9%; 13/21) and *Proteus* spp (39.47%; 15/38). According to data obtained from this study, two veterinary medications found to be most effective for topical treatment were tobramycin and ciprofloxacin.

**Keywords:** antimicrobial; bacterial infection; dogs; ear; resistance.

Recebido em: 13 de abril de 2018

Aceito em: 05 de junho de 2019

## Introdução

A otite recorrente representa um problema frequente em cães atendidos em centros veterinários<sup>(1)</sup>, o que resulta em uso excessivo de antibióticos. Os sinais clínicos são decorrentes da inflamação auricular e podem estar associados a um processo patológico complexo, incluindo uma combinação entre causas primárias (dermatite atópica, corpos estranhos), predisponentes (anormalidades conformacionais, excesso de pelos no canal auditivo) e perpetuadoras (bactérias e fungos)<sup>(2)</sup>.

Os laboratórios de microbiologia devem realizar, periódica e sistematicamente, a identificação etiológica e testes de sensibilidade aos antimicrobianos para auxiliar na adequação do tratamento e acompanhar o perfil epidemiológico dos isolados bacterianos<sup>(3)</sup>. *Staphylococcus* coagulase positiva (StCP) e *Pseudomonas aeruginosa* são bactérias frequentemente isoladas em situações de otite externa canina<sup>(4)</sup>.

O tratamento dessa patologia é baseado na utilização de antibióticos, entre eles os aminoglicosídeos, as quinolonas, a associação amoxicilina/clavulanato e as cefalosporinas; entretanto, o uso incorreto e/ou prolongado desses fármacos pode selecionar bactérias resistentes aos antimicrobianos<sup>(5)</sup>. A baixa eficácia do tratamento para otites, frente a bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, foi descrita para eritromicina, penicilina, neomicina e sulfas<sup>(6,7)</sup>, enquanto os fármacos ciprofloxacina e tobramicina apresentaram maior capacidade de inibição do crescimento bacteriano<sup>(4)</sup>. Os objetivos deste estudo retrospectivo foram determinar as principais características (raça, faixa etária e sexo) dos cães acometidos por otite externa, caracterizar as bactérias frequentemente isoladas e descrever o perfil de resistência antimicrobiana dos isolados bacterianos diagnosticados.

## Material e métodos

Foi realizado um estudo observacional e descritivo com o uso de dados clínicos e microbiológicos de cães atendidos no Hospital Veterinário de Uberaba (HVU), Uberaba, Minas Gerais, Brasil, no período entre 2009 e 2013. Os critérios para inclusão foram: (i) diagnóstico clínico de otite externa; (ii) identificação bacteriana; (iii) teste de susceptibilidades aos antimicrobianos e (iv) no mínimo 15 dias sem antibioticoterapia antes da coleta do material. Como sinais clínicos de otite externa foram

considerados: (i) presença de secreção na orelha; (ii) odor desagradável; (iii) hiperemia do canal auditivo e (iv) dor a palpação. Em 93 cães colheu-se amostras bilaterais separadamente, enquanto em 55 animais apenas uma amostra foi colhida, totalizando 148 cães e 241 condutos auditivos amostrados.

As amostras de secreção auricular foram coletadas através de swabs estéreis, após limpeza do excesso de secreção do pavilhão auricular com álcool 70%. Amostras de otite bilateral foram colhidas e cultivadas separadamente. O tempo transcorrido entre a colheita e o cultivo foi igual ou inferior a 30 minutos. As amostras foram cultivadas em Agar Sangue (Oxoid®) e MacConkey (Difco®), através de incubação em aerobiose a 37 °C, por 24 a 72 horas. As placas com crescimento bacteriano tiveram suas colônias identificadas pelas suas características morfológicas, tintoriais e bioquímicas<sup>(8)</sup>.

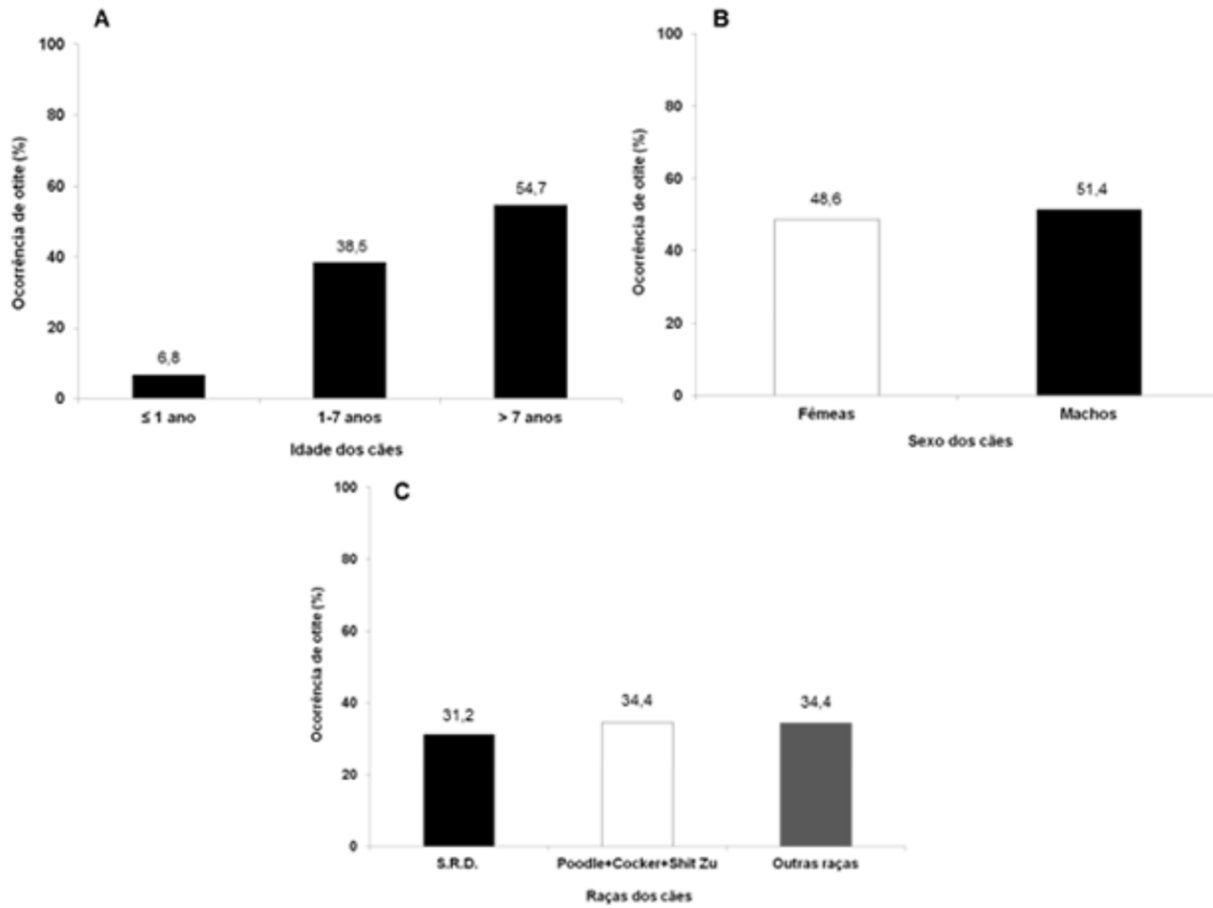
O Teste de Susceptibilidade aos Antimicrobianos (TSA) foi realizado conforme o método Kirby-Bauer de difusão em disco, em Ágar Mueller Hinton (Difco®), com interpretação dos resultados de acordo com Clinical and Laboratory Standards Institute<sup>(9)</sup>. O padrão intermediário de susceptibilidade foi classificado como resistente. Foram testados os seguintes antibióticos: amicacina (30µg); ampicilina (10µg); azitromicina (15µg); amoxicilina/ácido clavulânico (30µg); cefalexina (30µg); ceftiofur (30µg); ciprofloxacina (5µg); enrofloxacina (5µg); gentamicina (10µg); neomicina (30µg) e tobramicina (10µg). Cepas de *Staphylococcus aureus* (ATCC: 25923); *Escherichia coli* (ATCC: 25922) e *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC: 27853) foram empregadas como controle. A multirresistência foi considerada quando o isolado bacteriano apresentou resistência, de maneira combinada, a três ou mais classes distintas de antibióticos<sup>(7)</sup>.

## Resultados

No total, 148 cães foram identificados com sinais clínicos de otite externa, no período de 2009 a 2013. Entre esses animais 51,4% (76/148) eram machos e 48,6% (72/148) eram fêmeas. Os casos de otite externa foram detectados principalmente nos cães com idade igual ou superior a sete anos (54,7%; 81/148). Verificou-se o predomínio das raças definidas (68,8%; 102/148) e menor número de animais sem raça definida (31,2%; 46/148). Cães da raça poodle (14,84%; 22/148), seguidos por Cocker Spaniel (12,15%; 18/148) e Shit Zu (11/148; 7,4%) foram os mais acometidos (Figura 1).

Verificou-se o crescimento de microrganismos em 87,1% (210/241) das amostras, enquanto em 12,9% (31/241) não houve desenvolvimento de nenhuma colônia. Entre as placas com crescimento, 73,8% (155/210) apresentaram um único tipo de colônia de bactérias e em 15,7% (33/210) dois tipos visualmente diferentes, totalizando 221 bactérias isoladas. O desenvolvimento de leveduras sugestivas de *Malassezia* spp. ocorreu em 10,5% (22/210) dos cultivos em Ágar Sangue, como única cultura.

Houve o predomínio de bactérias Gram-positivas (65,6%; 145/221), sendo *Staphylococcus* coagulase negativa (StCN) e *Staphylococcus* coagulase positiva (StCP) as mais frequentes. *Proteus* spp. e *Pseudomonas aeruginosa* foram as bactérias Gram-negativas predominantes. Outras bactérias de menor ocorrência também foram isoladas (Tabela 1).



**Figura 1.** Caracterização de 148 cães com diagnóstico de otite externa de acordo com (A) idade; (B) sexo e (C) raças, Uberaba, Minas Gerais, Brasil.

**Tabela 1.** Descrição da porcentagem de identificação de 221 bactérias obtidas de cães com otite externa atendidos em Uberaba, Minas Gerais, Brasil

Gêneros	%(n)
<b>Bactérias Gram-Positivas</b>	
StCN	51,7 (75/145)
StCP	29,0 (42/145)
<i>Corynebacterium</i> spp.	7,6 (11/145)
<i>Streptococcus</i> spp.	6,9 (10/145)
<i>Enterococcus</i> spp	4,8 (7/145)
<b>Bactérias Gram-Negativas</b>	
<i>Proteus</i> spp.	50,0 (38/76)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27,6 (21/76)
<i>Enterobacter</i> spp.	10,5 (8/76)
<i>Escherichia coli</i>	6,6 (5/76)
<i>Klebsiella</i> spp.	5,3 (4/76)

StCN (*Staphylococcus coagulase negativa*); StCP (*Staphylococcus coagulase positiva*)

As colônias de StCN e StCP apresentaram menores porcentagens de resistência aos antibióticos amicacina, ceftiofur e a associação amoxicilina/clavulanato (Tabela 2). *Proteus* spp. e *P. aeruginosa* demonstraram elevada porcentagem de colônias resistentes para neomicina, cefalexina e azitromicina. A porcentagem de colônias resistentes para gentamicina foi semelhante entre os quatro gêneros de bactérias (Tabela 2).

**Tabela 2.** Porcentagem de resistência contra os antimicrobianos, *in vitro*, dos isolados bacterianos de maior ocorrência em cães com otite externa atendidos em Uberaba, Minas Gerais, Brasil

Antibióticos	% de colônias resistentes			
	<i>Proteus</i> spp.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	StCN	StCP
<b>Aminoglicosídeos</b>				
Amicacina	16	19	3	0
Gentamicina	29	29	35	32
Neomicina	69	92	26	25
Tobramicina	33	0	29	0
<b>Cefalosporinas</b>				
Cefalexina	81	82	16	10
Ceftiofur	28	79	9	6
<b>Macrolídeos</b>				
Azitromicina	92	58	39	21
<b>Penicilinas</b>				
Amoxicilina/clavulanato	50	94	3	0
Ampicilina	53	100	46	68
<b>Quinolonas</b>				
Ciprofloxacina	8	0	23	5
Enrofloxacin	34	80	36	40

StCN: *Staphylococcus coagulase negativa*; StCP: *Staphylococcus coagulase positiva*

Entre as colônias de *P. aeruginosa*, 61,9% apresentaram resistência simultânea a mais de três classes de antimicrobianos, enquanto que *Proteus* spp. revelaram 39,47% de suas colônias com esse mesmo perfil (Tabela 3).

**Tabela 3.** Porcentagem de resistência antimicrobiana, *in vitro*, contra três ou mais classes de antibióticos, dos isolados bacterianos de maior ocorrência em cães com otite externa atendidos em Uberaba, Minas Gerais, Brasil

Bactérias	<i>Proteus</i> spp. %(n)	<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> %(n)	StCN %(n)	StCP %(n)
<b>Multirresistência</b>	39,47% (15/38)	61,9% (13/21)	33,33% (25/75)	16,66% (7/42)

StCN (*Staphylococcus* coagulase negativa); StCP (*Staphylococcus* coagulase positiva)

## Discussão

A caracterização da população canina deste estudo revelou concordância com outros autores, em relação às raças caninas mais frequentes com otite externa (OE)<sup>(4,11)</sup>. Outro aspecto, o sexo dos animais não foi determinante para a ocorrência dessa patologia, como já relatado em outros trabalhos<sup>(4,10)</sup>. Raças de cães com o canal auditivo revestido por grande quantidade de pelos e a produção excessiva de cerume e/ou elevada umidade local, mostraram predisposição à inflamação da orelha externa<sup>(2,11)</sup>. Neste estudo, houve maior número de processos inflamatórios nas orelhas dos cães com mais de sete anos, sugerindo que a idade dos cães pode influenciar na ocorrência de OE. Essa aparente predisposição pode estar associada a endocrinopatias ou patologias imunomediadas dos cães idosos<sup>(2,11)</sup>.

A ausência de crescimento bacteriano, observada em 12,9% das análises, não implicou na inexistência de inflamação do conduto auditivo<sup>(12)</sup>. Nem todos os processos de OE canina são causados por bactérias, podem estar envolvidos outros microrganismos, como ácaros e fungos leveduriformes ou filamentosos<sup>(2)</sup>. Os fungos requerem condições de cultivo diferentes das usadas para as bactérias<sup>(8)</sup>. Todavia, foi identificado o desenvolvimento de leveduras sugestivas de *Malassezia* spp. em 10,5% dos cultivos em ágar sangue.

Lesões no epitélio do canal auditivo podem criar um ambiente adequado para a multiplicação excessiva da microbiota, seja residente ou transitória, levando à inflamação<sup>(12)</sup>. Na OE canina, a identificação de bactérias Gram-positivas é mais comum do que as Gram-negativas<sup>(13)</sup>, sendo bactérias do gênero *Staphylococcus* spp. as mais comumente isoladas<sup>(2,4,12,14)</sup>. StCP são as mais encontradas na inflamação do canal auditivo canino<sup>(13,14)</sup>. Entretanto, no presente estudo, a StCN foi mais frequente, corroborando outros estudos<sup>(4,15)</sup>.

No contexto de saúde pública, devem ser acompanhadas de forma sistemática a biologia e a epidemiologia de StCN.<sup>(16,17)</sup> A transmissão dessa bactéria entre animais e humanos já foi descrita<sup>(5,18)</sup>. StCN apresenta potencial para produzir infecções severas em indivíduos imunossuprimidos, incluindo humanos<sup>(19,20)</sup>, e para transferir genes de multirresistência para outras bactérias comensais<sup>(21)</sup>. Nesse estudo, 33,3% dos isolados de StCN foram resistentes a três ou mais classes de antibióticos.

*Proteus* spp. e *P. aeruginosa* estão entre as enterobactérias mais frequentemente isoladas do canal auditivo canino inflamado<sup>(4,22)</sup>. O número elevado de identificações desses microrganismos na OE canina deve ser entendido como um complicador da inflamação<sup>(13,14)</sup>.



Os aminoglicosídeos são considerados fármacos de primeira escolha para o tratamento de otites devido a sua eficácia<sup>(23)</sup>. O antibiótico tobramicina ainda demonstrou eficiência na inibição das colônias de StCP e *P. aeruginosa*<sup>(4)</sup>. A baixa eficiência de gentamicina e neomicina, que são antibióticos encontrados na maioria das formulações para tratamento das otopatias<sup>(24)</sup>, reforça a necessidade do teste de sensibilidade<sup>(7)</sup>. Apesar de sua elevada eficácia, a amicacina não está disponível em medicações veterinárias, mas pode ser utilizada em casos específicos<sup>(25)</sup>. Talvez a grande variação observada na eficácia dos aminoglicosídeos testados seja decorrente da falta de critérios para escolha desses antibióticos.

Para as quinolonas, embora *P. aeruginosa* tenha sido resistente à enrofloxacina, conforme descrito em outros trabalhos<sup>(13,26,27)</sup>, não foi verificado o mesmo fenômeno para ciprofloxacina neste estudo. O uso excessivo das quinolonas em procedimentos de antibioticoterapia dos cães pode explicar a resistência à enrofloxacina e, talvez no futuro, à ciprofloxacina<sup>(26,27)</sup>.

Outros antimicrobianos, como penicilinas, cefalosporinas e macrolídeos possuem formulações para tratamento sistêmico de várias enfermidades nos animais, dentre elas, casos de otite. Essa via de administração fica normalmente restrita a casos em que a otite externa é grave, há presença de otite média e/ou o proprietário não consegue realizar o tratamento tópico<sup>(28)</sup>.

No presente estudo, StCN e StCP foram sensíveis à associação amoxicilina/clavulanato, provavelmente devido à presença do inibidor da enzima beta-lactamase (clavulanato), que pode ter potencializado o efeito bactericida desse antibiótico<sup>(29)</sup>. As bactérias Gram-negativas foram resistentes às cefalosporinas de primeira geração, possivelmente em decorrência do espectro de ação mais restrito desses antibióticos<sup>(23)</sup>. A multirresistência intrínseca de *Pseudomonas aeruginosa*<sup>(8, 30)</sup> e a formação de biofilmes<sup>(31,32)</sup> são fatores que justificam as poucas opções para o seu tratamento. A azitromicina demonstrou eficácia variável contra StCP, StCN, *Proteus* spp. e *P. aeruginosa*, entretanto, ainda são escassas as informações sobre resistência bacteriana contra esse antibiótico<sup>(33)</sup>. A resistência bacteriana é a sua capacidade de escapar de mecanismos bactericidas e bacteriostáticos de um antibiótico específico, o que se reflete nas suas características estruturais e funcionais<sup>(34)</sup>. Nesse contexto, é justificada a adoção de protocolos de identificação da sensibilidade microbiana antes da eleição de um fármaco na terapêutica das infecções do conduto auditivo<sup>(35)</sup>.

Os resultados desta pesquisa demonstram que cães de raça e com mais de sete anos de idade são mais frequentemente diagnosticados com OE, independente do sexo dos animais. Além disso, as bactérias Gram-positivas predominaram nos casos de OE canina, sendo StCN o microorganismo com maior número de isolamentos. As medicações de uso tópico são as mais usadas para otite, e nesse contexto, a tobramicina e a ciprofloxacina são os antibióticos mais indicados, de acordo com os dados *in vitro* obtidos neste estudo. Os dados apresentados também revelaram uma grande variação na sensibilidade aos antibióticos, com elevada porcentagem de resistência contra medicações comumente utilizadas na terapia de OE canina.

## Referências

1. O'Neill DG, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt DC. Prevalence of disorders recorded in dogs attending primary-care veterinary practices in England. PLoS One 2014; 9: 1-16.
2. Rosser JR, EJ. Causes of otitis externa. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2004; 34:459-468.
3. Morosini MI, Cercenado E, Ardanuy C, Torres C. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia em

microorganismos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30:325-332.

4. Oliveira LC, Medeiros CMO, Silva ING, Monteiro, AJ, Leite CAL, Carvalho CBM. Susceptibilidade a antimicrobianos de bactérias isoladas de otite externa em cães. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec* 2005; 57:405-408.

5. Banu A, Anand M, Nagi N. White coats as a vehicle for bacterial dissemination. *J Clin Diagn Res* 2012; 6:1381-1384.

6. Oliveira L, Leite CAL, Brilhante, RSN, Carvalho, CBM. Etiology of canine otitis media and antimicrobial susceptibility of coagulase-positive *Staphylococci* in Fortaleza city, Brazil. *Braz. J. Microbiol* 2006; 37: 144-147.

7. Penna B, Vargas R, Medeiros L, Martins GM, Martins RR, Lilenbaum W. Species distribution and antimicrobial susceptibility of staphylococci isolated from canine otitis externa. *Vet Dermatol* 2010; 21: 292–296.

8. Quinn PJ, Carter ME, Markey B, Carter GR. *Clinical Veterinary Microbiology*. 1st ed. London: Wolfe/Mosby; 1994.

9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility test for bacteria isolated from animals: Approved Standard. 3th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.

10. Saridomichelakis MN, Farmaki R, Leontides LS, Koutinas AF. Aetiology of canine otitis externa: a retrospective study of 100 cases. *Vet Dermatol* 2007; 18:341-347.

11. Zur G, Lifshitz B, Bdolah-Abram T. The association between the signalment, common causes of canine otitis externa and pathogens. *J Small Anim Pract* 2011; 52:254-258.

12. Malayeri HZ, Jamshidi S, Salehi, TZ. Identification and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria causing otitis externa in dogs. *Vet Res Commun* 2010; 34:435-444.

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

14. Hariharan H, Coles M, Poole D, Lund L, Page R. Update on antimicrobial susceptibilities of bacterial isolates from canine and feline otitis externa. *Can Vet J* 2006; 47:253-255.

15. Fernandes CPM., Hijano A, Lima CS, Fontoura EG, Schramm RC., Félix SR, Nobre MO. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the effect of an aqueous extract of *Triticum aestivum* on canine outer ear inflammation. *Pesq Vet Bras* 2017, 37(11):1270-1274.

16. Sasaki A, Shimizu A, Kawano, J, Wakita Y, Hayashi T, Ootsuki S. Characterization of *Staphylococcus intermedius* isolates from diseased and healthy dogs. *J Vet Med Sci* 2005; 67:103-106.

17. Futagawa-Saito K, Ba-Thein W, Fukuyasu T. High occurrence of multi-antimicrobial resistance in *Staphylococcus intermedius* isolates from healthy and diseased dogs and domesticated pigeons. *Res Vet Sci* 2007; 83: 336-339.

18. Rodríguez-Avial C, Álvarez-Novoa A, Losa A, Picazo JJ. Aumento significativo de la colonización por *Staphylococcus aureus* entre los estudiantes de medicina durante la realización de las prácticas en el hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31:516-519.

19. Dégi J, Imre K, Cătană A. Frequency of isolation and antibiotic resistance of staphylococcal flora from external otitis of dogs. *Vet Rec* 2013; 173:42.



20. Guardabassi L, Schwarz S, Lloyd DH. Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 321-332.
21. Bhargava K, Zhang Y. Multidrug-resistant coagulase-negative *Staphylococci* in food animals. *J Appl Microbiol* 2012; 113:1027-1036.
22. Bugden D. Identification and antibiotic susceptibility of bacterial isolates from dogs with otitis externa in Australia. *Aust Vet J* 2007; 91: 43–46.
23. Spinosa HC, Górnica SL, Bernardi MM. *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011; p. 361-433.
24. Martino L, Nocera FP, Mallardo K, Nizza S, Masturzo E, Fiorito F, Iovane G, Catalanotti P. An update on microbiological causes of canine otitis externa in Campania Region, Italy. *Asian Pac J Trop Biomed* 2016; 6:384-389.
25. Morris DO. Medical therapy of otitis externa and otitis media. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34:541–555.
26. Bourély C, Cazeau G, Jarrige N, Leblond A, Madec JY, Haenni M, Gay E. Antimicrobial resistance patterns of bacteria isolated from dogs with otitis. *Epidemiol Infect* 2019; 147:e121.
27. Mekic S, Matanovic K, Seol B. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from dogs with otitis externa. *Vet Rec* 2011; 169(5):125.
28. Jacobson L. Diagnosis and medical treatment of otitis externa in the dog and cat :review article. *J S Afr Vet Assoc* 2002; 4:162-170.
29. Lloyd DH. Reservoirs of antimicrobial resistance in pet animals. *Clin Infect Dis* 2007; 45:148-152.
30. Pye C. *Pseudomonas* otitis externa in dogs. *Can Vet J*. 2018; 59(11):1231–1234.
31. Pye CC, Yu AA, Weese JS. Evaluation of biofilm production by *Pseudomonas aeruginosa* from canine ears and the impact of biofilm on antimicrobial susceptibility in vitro. *Vet Dermatol* 2013; 24: 446-e99.
32. Robinson VH, Paterson S, Bennett C., Steen SI. Biofilm production of *Pseudomonas* spp. isolates from canine otitis in three different enrichment broths. *Vet Dermatol* 2019; 30: 218-e67.
33. Pereira IA, Soares LC, Coelho SMO, Pribul, BR, Souza, MMS. Suscetibilidade à azitromicina de isolados bacterianos de processos infecciosos em cães e gatos. *Pesq Vet Bras* 2009; 29:153-159.
34. Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJV. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13:42–51.
35. Cunha RC, Rosa MDH, Silva C, Santos FDS, Leite FPL. Staphylococcal slime layers and biofilm from different origins. *Cienc Rural* 2019; 49(5): e20