

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 02/08/2023.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL

**AVALIAÇÃO DO PERFIL DE RESISTÊNCIA DE BACTÉRIAS
ISOLADAS EM CERATITES ULCERATIVAS DE CÃES**

Pamella Almeida Freire Casemiro

Médica Veterinária

2023

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CAMPUS DE JABOTICABAL

**AVALIAÇÃO DO PERFIL DE RESISTÊNCIA DE BACTÉRIAS
ISOLADAS EM CERATITES ULCERATIVAS DE CÃES**

Discente: Pamella Almeida Freire Casemiro

Orientador: Profa. Dra. Paola Castro Moraes

Coorientador: Prof. Dr. Alexandre Lima de Andrade

Coorientadora: Profa. Dra. Marita Vedovelli Cardozo

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências Veterinárias.

2023

C337a

Casemiro, Pamella Almeida Freire

Avaliação do perfil de resistência de bactérias isoladas em ceratites ulcerativas de cães : CAPÍTULO 2. Prevalência e resistência bacteriana em isolados de ceratites ulcerativas em cães. / Pamella Almeida Freire Casemiro. -- Jaboticabal, 2023

56 p. : tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal

Orientadora: Paola Castro Moraes

Coorientadora: Marita Vedovelli Cardozo

1. Cão. 2. Córnea. 3. Microorganismos. 4. Agentes antimicrobianos. 5. Saúde pública.

I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

IMPACTO ESPERADO NA SOCIEDADE

Esta dissertação será capaz de auxiliar em pesquisas futuras sobre os padrões de incidência bacteriana e o perfil de resistência à antimicrobianos em quadros de ceratites ulcerativas de olhos caninos.

O estudo abrangeu diversos estágios de evolução da enfermidade, possibilitando desta maneira o aprofundamento das informações sobre a incidência e resistência bacteriana de bactérias que são capazes de produzir infecção neste quadro.

As informações obtidas nesta dissertação possibilitam a elaboração de prescrições mais assertivas quanto ao uso de agentes antimicrobianos e, conseqüentemente, pode minimizar o desenvolvimento da resistência antimicrobiana que ocorre em nível mundial, na saúde humano e veterinária.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: AVALIAÇÃO DO PERFIL DE RESISTÊNCIA DE BACTÉRIAS ISOLADAS EM
CERATITES ULCERATIVAS DE CÃES

AUTORA: PAMELLA ALMEIDA FREIRE CASEMIRO

ORIENTADORA: PAOLA CASTRO MORAES

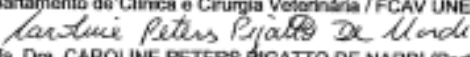
COORIENTADORA: MARITA VEDOVELLI CARDOZO

COORIENTADOR: ALEXANDRE LIMA DE ANDRADE

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em Ciências Veterinárias,
área: Saúde Animal pela Comissão Examinadora:


Profa. Dra. PAOLA CASTRO MORAES (Participação Presencial)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV UNESP Jaboticabal


Profa. Dra. ANNELISE CARLA CAMPESI DOS SANTOS (Participação Presencial)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV UNESP Jaboticabal


Profa. Dra. CAROLINE PETERS PIGATTO DE NARDI (Participação Presencial)
Instituto Federal de São Paulo / Matão/SP

Jaboticabal, 02 de agosto de 2023

DADOS CURRICULARES DA AUTORA

Pamella Almeida Freire Casemiro, nascida no município de Buritama, estado de São Paulo, aos vinte e três dias do mês de janeiro de 1995. Ingressou no curso de Medicina Veterinária pela Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba - FMVA/UNESP em 2015, foi membro titular do Conselho da Biblioteca, membro suplente e titular da Congregação e obteve o título de Bacharel em Medicina Veterinária em dezembro de 2020. Entre os anos 2020 e 2022, participou do Programa Residência Multiprofissional em Área da Saúde do Ministério da Educação, com ênfase em Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais, no Hospital Veterinário “Luís Quintiliano de Oliveira” da Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba - FMVA/UNESP. Ingressou em março de 2022 como aluna regular no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - FCAV/UNESP, nível de Mestrado, sob orientação da Profa. Dra. Paola Castro Moraes e coorientação dos Profs. Drs. Alexandre Lima de Andrade e Marita Vedovelli Cardozo.

EPÍGRAFE

“O correr da vida embrulha tudo, a vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem. O que Deus quer é ver a gente aprendendo a ser capaz de ficar alegre a mais, no meio da alegria, e inda mais alegre ainda no meio da tristeza!”

- João Guimarães Rosa

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Alcides Ap. Freire Casemiro e Mácia Sueli de Almeida Casemiro, meu irmão, Anderson Almeida Freire Casemiro, que são os alicerces da minha vida e não poupam esforços por acreditarem nos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que de alguma maneira passaram por mim durante esta jornada e compartilharam comigo muito além de tempo, histórias, abraços, palavras, que dividiram comigo um pedaço desta colcha de retalhos que é a vida.

Grata à esta Universidade, a Capes e aos dois hospitais veterinários que tive o orgulho de atender, “Luís Quintiliano de Oliveira” e “Governador Laudo Natel”, a Unesp se fez casa em todos estes anos, e me acolheu oferecendo muito além de aprendizado, ensinamentos e elos para a vida toda.

À minha orientadora, professora Paola Castro Moraes, que além de acolher, mostrou-me o tipo de pessoa devo ser para me tornar uma boa educadora, eu vou ser grata uma vida toda pelo cuidado e empatia, pela paciência e amor, continue tocando a alma das pessoas, fazendo o bem e mostrando as pessoas como acreditar nelas mesmas.

Ao professor, coorientador, Alexandre Lima de Andrade, que teve a gentileza de me cativar aos olhos, e me ensinou tão pacientemente a beleza da oftalmologia, o senhor é um exemplo e espero um dia poder despertar em outros a mesma paixão pela profissão que o senhor despertou em mim.

À professora Marita Vedovelli Cardozo, que aceitou me coorientar nessa jornada e não mediu esforços para que as coisas dessem certo, com quem aprendo diariamente e quem me ensinou uma nova paixão, a microbiologia, quem acredita em mim e me apoia independentemente da ideia, um ser humano incrível, por quem agradeço ao universo por ter colocado no meu caminho.

Ao Instituto biológico, Vanessa e Alessandra, que foram importantes e presentes, responsáveis por pilotar um aparelho mágico, mas acima disto, compreensivas e amorosas, fica fácil aprender e se apaixonar pela microbiologia quando se esbarra em pessoas assim.

Ao Romário, a Mareliza e o pessoal do laboratório, por me acolherem e ensinarem pacientemente os caminhos a quais seguir, se tornando amigos queridos.

Ao Gabriel, Guilherme, Ariadne, Jaqueline, Larissa e Carlos Eduardo, que foram minha família quando eu pensava que era uma peça de canto de um quebra cabeça, e que tanto fizeram por mim.

Aos residentes do Setor da Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais e do Setor de Microbiologia Veterinária da FMVA/UNESP, em especial ao Lucas, Leonardo, Júlia, Jordana, Ana Carolina e Fabíola, que compraram a ideia e me ajudaram com tanto carinho e esforço, consolidando e criando laços de amizade.

À Cinthya e Laís, a equipe de pós-graduandas do Serviço de Oftalmologia Veterinária da FCAV/UNESP, que me ensinam todos os dias mais sobre oftalmologia, vida e sonhos, que bom que Deus nos juntou nesse momento, eu tenho muito orgulho de vocês.

As minhas amigas de vida, Poliana, Grazielle, Ana Laura, Nathany, aos que a medicina veterinária me trouxe, Juliana, Thaís, Beatriz, Júlia, Vanessa, Laís, Fernanda e as meninas da EssaKana, que juntas são o meu esteio, por me lembrarem todos os dias de alguma forma que eu consigo, por não medirem esforços para me fazer crer em mim mesma e por dividirem a vida comigo, vocês são incríveis.

À minha família, meus pais, Márcia Sueli Almeida Casemiro (Bombom) e Alcides Aparecido Freire Casemiro (Amigo), ao meu irmão Anderson Almeida Freire Casemiro (Tu) e a família linda que ele construiu, por estarem presentes, entenderem que a distância é parte desta minha jornada, por me apoiarem no sonho da carreira acadêmica sem medir esforços e por serem à luz da minha vida.

E por fim, mas não menos importante, a Manu, que foi incrível de todas as maneiras que um gato pode ser, que foi o motivo inicial para ter meus olhos voltados para a oftalmologia veterinária e conseqüentemente por me fazer viver os sonhos de hoje; ei garota, eu te espero em uma próxima vida.

CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Jaboticabal



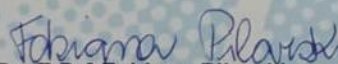
CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação do perfil de resistência de bactérias isoladas em ceratites ulcerativas de cães**", protocolo nº 3392/22, sob a responsabilidade da Profª Drª Paola Castro Moraes, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 15 de junho de 2022.

Vigência do Projeto	01/07/2022 a 07/03/2024
Espécie / Linhagem	Cães
Nº de animais	100 animais
Peso / Idade	Variado
Sexo	Machos e Fêmeas
Origem	Rotina do Setor de Oftalmologia do Hospital Veterinário Governador Laudo Natel

Jaboticabal, 15 de junho de 2022.


Profª Drª Fabiana Pilarski
Coordenadora – CEUA

AVALIAÇÃO DO PERFIL DE RESISTÊNCIA DE BACTÉRIAS ISOLADAS EM CERATITES ULCERATIVAS DE CÃES

RESUMO – Ceratite ulcerativa é um quadro ocular comum em cães que pode resultar em diminuição ou perda total da visão quando não são tratadas adequadamente. O uso inadvertido de antimicrobianos é um risco à saúde única por incitar a resistência e multirresistência bacteriana. Portanto, a cultura, o isolamento, a identificação e a avaliação da susceptibilidade antimicrobiana são essenciais para o tratamento adequado. O objetivo desse estudo foi identificar microrganismos presentes em olhos caninos acometidos por ceratites ulcerativas, e verificar o perfil de resistência aos fármacos antimicrobianos disponíveis. Para tanto as amostras foram colhidas, identificadas por MALDI-TOF e submetidas ao teste de suscetibilidade antimicrobiana por disco difusão. Foram avaliados 88 cães acometidos por ceratites ulcerativas, destes, 50% (44/88) eram fêmeas e 50% (44/88) machos, com idades entre 6 meses e 14 anos; sendo 74,48% (50/83) braquicefálicos. Dos 88 olhos avaliados, 90,90% (80/88) tiveram cultura positiva, em que 11,33% (10/88) das amostras isolaram-se mais de uma espécie de bactéria. De todas as amostras foram identificadas (90), as Gram-positivas corresponderam à 63,33% (57/90) e as Gram-negativas 36,66% (33/90), predominando o gênero *Staphylococcus*, 35,55% (32/90) e *Pseudomonas aeruginosa*, 15,55% (14/90). *Staphylococcus* spp. apresentando resistência a penicilina (89,29%), a sulfadiazina e trimetopim (60,71%) e a tetraciclina (67,86%), enquanto a doxiciclina (88,89%), a cefotaximina (85,71%), o cloranfenicol (82,14%) e a gentamicina e o moxifloxacino (78,57%), corresponderam a maior taxa de sensibilidade. *Pseudomonas aeruginosa* foi sensível (100%) à gentamicina e ao imipenem, e resistência (8,33%) norfloxacino, ciprofloxacino e cefepima. Da mesma maneira a família Enterobacteriaceae mais sensíveis a amicacina e gentamicina (88,89%), ao imipenem (88,24%) e ao levofloxacino (87,50%) com uma resistência acentuada em relação a amoxicilina com clavulanato (50%) e a cefazolina (47,06%). Evidenciando multirresistência das estirpes em 23,33 % (21/90) dos isolados. As espécies mais comumente isoladas em quadros de ceratite ulcerativa de cães são *Staphylococcus pseudintermedius* e a *Pseudomonas aeruginosa*, no entanto diversas são as espécies isoladas nesse acometimento, demonstrando uma diversidade da microbiota ocular capaz de promover infecção. Há alta taxa de resistência e multirresistência associada ao quadro de ceratite ulcerativa, principalmente, a amoxicilina, a ampicilina, a penicilina, a sulfadiazina e trimetopim e a tetraciclina, no entanto, positivamente, essas cepas apresentaram sensibilidade a antimicrobianos usados comumente na oftalmologia veterinária, como a doxiciclina, tobramicina e gentamicina.

Palavras-chave: Cão, córnea, microrganismos, antimicrobianos e Saúde pública.

EVALUATION OF THE RESISTANCE PROFILE OF BACTERIA ISOLATED IN ULCERATIVE KERATITIS IN DOGS

ABSTRACT – Ulcerative keratitis is a common eye condition in dogs that can result in decreased or total loss of vision when not treated properly. The inadvertent use of antimicrobials is a unique health risk as it encourages bacterial resistance and multidrug resistance. The aim of this study was to identify microorganisms present in canine eyes affected by ulcerative keratitis, and to verify the profile of resistance to available antimicrobial drugs. For this purpose, the samples were collected, identified by MALDI-TOF and submitted to the antimicrobial susceptibility test by disc diffusion. Eighty-eight dogs affected by ulcerative keratitis were evaluated, of which 51.81% (43/88) were female and 48.19% (40/88) male, aged between 6 months and 14 years; being 60.24% (50/88) brachycephalic. Of the 83 eyes evaluated, 90.36% (75/88) had a positive culture. Of all the samples identified (90), the Gram-positive corresponded to 63.33% (57/90) and the Gram-negative 36.66% (33/90), predominating the genus *Staphylococcus*, 35.55% (32/90) and *Pseudomonas aeruginosa*, 15.55% (14/90). *Staphylococcus* spp. showing resistance to penicillin (89.29%), sulfadiazine and trimethoprim (60.71%) and tetracycline (67.86%), while doxycycline (88.89%), cefotaxime (85.71%), chloramphenicol (82.14%) and gentamicin and moxifloxacin (78.57%) corresponded to the highest sensitivity rate. *Pseudomonas aeruginosa* was sensitive (100%) to gentamicin and imipenem, and resistant (8.33%) to norfloxacin, ciprofloxacin and cefepime. Likewise, the Enterobacteriaceae family was more sensitive to amikacin and gentamicin (88.89%), imipenem (88.24%) and levofloxacin (87.50%) with a marked resistance to amoxicillin with clavulanate (50%). and cefazolin (47.06%). Showing multidrug resistance of the strains in 23.33% (21/90) of the isolates. The species most commonly isolated in cases of ulcerative keratitis in dogs are *Staphylococcus pseudintermedius* and *Pseudomonas aeruginosa*, however there are several species isolated in this condition, demonstrating a diversity of the ocular microbiota capable of promoting infection. There is a high rate of resistance and multidrug resistance associated with ulcerative keratitis, mainly amoxicillin, ampicillin, penicillin, sulfadiazine and trimethoprim and tetracycline, however, positively, these strains showed sensitivity to antimicrobials commonly used in veterinary ophthalmology, such as doxycycline, tobramycin and gentamicin.

Keywords: antimicrobial, dog, cornea, microorganisms and One Health.

CAPÍTULO 1. Considerações Gerais

1. INTRODUÇÃO

Ocorrências oculares são capazes de levar à injúria reversível ou irreversível do sistema visual, entre elas, evidencia-se a ceratite ulcerativa, quadro emergencial capaz de promover dor e perda da acuidade visual dos cães. Os cães portadores da síndrome ocular dos braquicefálicos são predispostos ao desenvolvimento da ceratite ulcerativa devido a alterações anatômicas comumente encontradas, as quais são de etiologia conhecida, como o macrobléfaro, a presença de alterações palpebrais (entrópio e ectrópio), anormalidades ciliares (distiquíase, triquíase e cílio ectópico) e a presença de prega nasal exuberante.

O tratamento das ceratites ulcerativas envolve o uso obrigatório de agentes antimicrobianos, uma vez que a microbiota ocular é capaz de promover infecção do leito da lesão, e assim evitar ou retardar a progressão da doença para casos graves de ceratomalácia e/ou perfuração ocular. Contudo, o uso indiscriminado de antimicrobianos ou a não realização de cultura para a identificação do microrganismo e avaliação da suscetibilidade antimicrobiana podem contribuir com surgimento de resistência bacteriana em inúmeras doenças.

Além disso, tais consequências podem ser amplificadas e intensificadas com uso indevido e excessivo dos princípios ativos disponíveis no mercado, os quais são rotineiramente prescritos na medicina humana e veterinária. Observa-se também a crescente identificação de cepas multirresistentes, presentes até mesmo em infecções simples, sendo ameaça à saúde humana e veterinária, o que torna desafiador o tratamento de qualquer acometimento clínico e oftálmico. Sendo assim, é de extrema importância compreender a prevalência e o perfil de resistência dos microrganismos antes da prescrição medicamentosa, de modo que esta seja adequada e assertiva para cada caso.

Dessa forma, objetivou-se com o presente trabalho avaliar a prevalência dos microrganismos em olhos de cães acometidos por ceratite ulcerativa, em diversos estágios de evolução, e o perfil de resistência diante dos princípios antimicrobianos disponíveis na medicina veterinária.

5. CONCLUSÃO

Este estudo conclui que as espécies mais comumente isoladas em quadros de ceratite ulcerativa de cães são *Staphylococcus pseudintermedius* e a *Pseudomonas aeruginosa*, no entanto diversas são as espécies que podem ser isoladas nesse acometimento, demonstrando uma diversidade da microbiota ocular capaz de promover infecção. Observamos uma alta taxa de resistência e multirresistência associada ao quadro de ceratite ulcerativa, principalmente, a amoxicilina, a ampicilina, a penicilina, a sulfadiazina e trimetropim e a tetraciclina. Positivamente, essas cepas apresentaram sensibilidade a antimicrobianos usados comumente na oftalmologia veterinária, como a doxiciclina, tobramicina e gentamicina. Os resultados desse estudo demonstram o quanto é essencial a identificação precoce e observação dos padrões de resistência para um tratamento assertivo e diminuir a chance da resistência bacteriana.

6. REFERÊNCIAS

1. Sandmeyer LS, Bauer BS, Mohaghegh Poor SM, et al. Alterations in conjunctival bacteria and antimicrobial susceptibility during topical administration of ofloxacin after cataract surgery in dogs. *Am J Vet Res*. 2017;78:207-214.
2. Komáromy AM, Bras D, Esson DW, et al. The future of canine glaucoma therapy. *Vet Ophthalmol*. 2019;22:726-740.
3. Bandinelli MB, Viezzer Bianchi M, Wronski JG, et al. Ophthalmopathologic characterization of multicentric or metastatic neoplasms with an extraocular origin in dogs and cats. *Vet Ophthalmol*. 2020;23:814-827.
4. Urban-Chmiel R, Balicki I, Świąder K, et al. The in vitro efficacy of eye drops containing a bacteriophage solution specific for *Staphylococcus* spp. isolated from dogs with bacterial conjunctivitis. *Ir Vet J*. 2020;73:21.
5. Hewitt JS, Allbaugh RA, Kenne DE, et al. Prevalence and antibiotic susceptibility of bacterial isolates from dogs with ul[1]cerative keratitis in Midwestern United States. *Front Vet Sci*. 2020;7:583965.
6. Cebrian P, Escanilla N, Lowe RC, et al. Corneo-limbo-conjunctival transposition to treat deep and perforating corneal ulcers in dogs: A review of 418 eyes and corneal clarity scoring in 111 eyes. *Vet Ophthalmol*. 2021;24:48-58.
7. Jeong Y, Kang S, Shim J, Lee E, Jeong D, Park S, Lee S, Kim SA, Seo K. The feasibility of clinical evaluation for anterior uveitis through spectral-domain optical coherence tomography in dogs. *Vet Ophthalmol*. 2022;25:111-121.
8. Kirschner SE. Persistent corneal ulcers. What to do when ulcers won't heal. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1990;20:627-42.
9. Famose F. Assessment of the use of spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) for evaluation of the healthy and pathological cornea in dogs and cats. *Vet Ophthalmol*. 2014;17:12-22.
10. Packer RM, Hendricks A, Tivers MS et al. Impact of Facial Conformation on Canine Health: Brachycephalic Obstructive Airway Syndrome. *PLoS One*. 2015;28;10:e0137496.
11. Krecny M, Tichy A, Rushton J, et al. A retrospective survey of ocular abnormalities in pugs: 130 cases. *J Small Anim Pract*. 2015;56:96-102.
12. O'Neill DG, Lee MM, Brodbelt DC, et al. Corneal ulcerative disease in dogs under primary veterinary care in England: epidemiology and clinical management. *Canine Genet Epidemiol*. 2017;4:5.
13. Iwashita H, Wakaiki S, Kazama Y, et al. Breed prevalence of canine ulcerative keratitis according to depth of corneal involvement. *Vet Ophthalmol*. 2020;23:849-855.
14. Dulaurent T, Dulaurent AM, Mathieson I, et al. Ectopic cilia in 112 dogs: A multicenter retrospective study. *Vet Ophthalmol*. 2022;25:186-190.
15. Sebbag L, Soler EA, Allbaugh RA, et al. Impact of acute conjunctivitis on ocular surface homeostasis in dogs. *Vet Ophthalmol*. 2020;23:828-833.
16. Prado MR, Rocha MF, Brito EH, et al. Survey of bacterial microorganisms in the conjunctival sac of clinically normal dogs and dogs with ulcerative keratitis in Fortaleza, Ceará, Brazil. *Vet Ophthalmol*. 2005;8:33-7.

17. Hindley KE, Groth AD, King M, et al. Bacterial isolates, antimicrobial susceptibility, and clinical characteristics of bacterial keratitis in dogs presenting to referral practice in Australia. *Vet Ophthalmol*. 2016;19:418-26.
18. Tsvetanova A, Powell RM, Tsvetanov KA, et al. Melting corneal ulcers (keratomalacia) in dogs: A 5-year clinical and microbiological study (2014–2018). *Vet Ophthalmol*. 2021;24:265-278.
19. WHITLEY, 2021;
20. Suter A, Voelter K, Hartnack S, et al. Septic keratitis in dogs, cats, and horses in Switzerland: Associated bacteria and antibiotic susceptibility. *Vet Ophthalmol*. 2018;21:66-75.
21. Verdenius CY, Broens EM, Slenter IJM, et al. Corneal stromal ulcerations in a referral population of dogs and cats in the Netherlands (2012-2019): Bacterial isolates and antibiotic resistance. *Vet Ophthalmol*. 2023;6.
22. James-Jenks EM, Pinard CL, Charlebois PR, et al. Evaluation of corneal ulcer type, skull conformation, and other risk factors in dogs: A retrospective study of 347 cases. *Can Vet J*. 2023;64:225-234.
23. Farghali HA, AbdElKader NA, AbuBakr HO, et al. Corneal Ulcer in Dogs and Cats: Novel Clinical Application of Regenerative Therapy Using Subconjunctival Injection of Autologous Platelet-Rich Plasma. *Front Vet Sci*. 2021;8:641265.
24. Hamzianpour N, Adams VJ, Grundon RA, et al. Assessment of the inter-rater agreement of corneal cytology and culture findings in canine ulcerative keratitis. *J Small Anim Pract*. 2022;63:188-196.
25. Papich MG. Antimicrobials, susceptibility testing, and minimum inhibitory concentrations (MIC) in veterinary infection treatment. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2013;43:1079-89.
26. Guyonnet A, Desquilbet L, Faure J, et al. Outcome of medical therapy for keratomalacia in dogs. *J Small Anim Pract*. 2020;61:253-258.
27. McKeever JM, Ward DA, Hendrix DVH. Comparison of antimicrobial resistance patterns in dogs with bacterial keratitis presented to a veterinary teaching hospital over two multi-year time periods (1993-2003 and 2013-2019) in the Southeastern United States. *Vet Ophthalmol*. 2021;24:653-658.
28. Fonseca JD, Mavrides DE, Graham PA, et al. Results of urinary bacterial cultures and antibiotic susceptibility testing of dogs and cats in the UK. *J Small Anim Pract*. 2021;62:1085-1091.
29. Yaovi AB, Sessou P, Tonouhewa ABN, et al. Prevalence of antibiotic-resistant bacteria amongst dogs in Africa: A meta-analysis review. *Onderstepoort J Vet Res*. 2022;89:e1-e12.
30. Oldenburg CE, Lalitha P, Srinivasan M, et al. Emerging moxifloxacin resistance in *Pseudomonas aeruginosa* keratitis isolates in South India. *Ophthalmic Epidemiol*. 2013;20:155-8.
31. Oteo J, Bou G, Chaves F, et al. Microbiological methods for surveillance of carrier status of multiresistant bacteria. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35:667-675.
32. Iannino F, Salucci S, Di Donato G, et al. Campylobacter and antimicrobial resistance in dogs and humans: "One health" in practice. *Vet Ital*. 2019;55:203-220.

33. Thomas RK, Melton R, Asbell PA. Antibiotic resistance among ocular pathogens: current trends from the ARMOR surveillance study (2009-2016). *Clin Optim (Auckl)*. 2019;11:15-26.
34. de Sousa T, Hébraud M, Dapkevicius MLNE, et al. Genomic and Metabolic Characteristics of the Pathogenicity in *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Mol Sci*. 2021;22:12892.
35. Freitas CS, Mesquita MO, Sasaki MSK, et al. Trends in the epidemiological and microbiological profiles of infectious keratitis in southeastern Brazil. *Arq Bras Oftalmol*. 2023;86:345-352.
36. Freiwald A, Sauer S. Phylogenetic classification and identification of bacteria by mass spectrometry. *Nat Protoc*. 2009;4:732-42.
37. Sauer S, Freiwald A, Maier T, et al. Classification and identification of bacteria by mass spectrometry and computational analysis. *PLoS One*. 2008;3:e2843.
38. Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, et al. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol*. 1966;45:493-6.
39. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2023. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; approved standard. CLSI, Wayne, PA.
40. Packer RM, Hendricks A, Burn CC. Impact of facial conformation on canine health: corneal ulceration. *PLoS One*. 2015;10:e0123827.
41. Costa J, Steinmetz A, Delgado E. Clinical signs of brachycephalic ocular syndrome in 93 dogs. *Ir Vet J*. 2021;74:3.
42. Jinks MR, Miller EJ, Diaz-Campos D, et al. Using minimum inhibitory concentration values of common topical antibiotics to investigate emerging antibiotic resistance: A retrospective study of 134 dogs and 20 horses with ulcerative keratitis. *Vet Ophthalmol*. 2020;23:806-813.
43. Vega-Manriquez XD, Ubiarco-López A, Verdugo-Rodríguez A, et al. Pet dogs potential transmitters of pathogenic *Escherichia coli* with resistance to antimicrobials. *Arch Microbiol*. 2020;202:1173-1179.
44. Hernando E, Vila A, D'Ippolito P, et al. Prevalence and Characterization of Urinary Tract Infection in Owned Dogs and Cats From Spain. *Top Companion Anim Med*. 2021;43:100512.
45. Blondeau JM, Fitch SD. In Vitro Killing of Canine Urinary Tract Infection Pathogens by Ampicillin, Cephalexin, Marbofloxacin, Pradofloxacin, and Trimethoprim/Sulfamethoxazole. *Microorganisms*. 2021;9:2279.
46. Harvey ND, Craigon PJ, Shaw SC, et al. Behavioural Differences in Dogs with Atopic Dermatitis Suggest Stress Could Be a Significant Problem Associated with Chronic Pruritus. *Animals (Basel)*. 2019;9:813.
47. Ollivier FJ. Bacterial corneal diseases in dogs and cats. *Clin Tech Small Anim Pract*. 2003;18:193-8.
48. Tolar EL, Hendrix DV, Rohrbach BW, et al. Evaluation of clinical characteristics and bacterial isolates in dogs with bacterial keratitis: 97 cases (1993-2003). *J Am Vet Med Assoc*. 2006;228:80-5.
49. Kang MH, Chae MJ, Yoon JW, et al. Resistance to fluoroquinolones and methicillin in ophthalmic isolates of *Staphylococcus pseudintermedius* from companion animals. *Can Vet J*. 2014;55:678-82.

50. Wang Z, Guo L, Li J, et al. Antibiotic resistance, biofilm formation, and virulence factors of isolates of *staphylococcus pseudintermedius* from healthy dogs and dogs with keratitis. *Front Vet Sci.* 2022;9:903633.
51. Zhang Z, Zhang L, Dai H, et al. Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Complex From Clinical Dogs and Cats in China: Molecular Characteristics, Phylogroups, and Hypervirulence-Associated Determinants. *Front Vet Sci.* 2022;9:816415.
52. ang Z, Raudonis R, Glick BR, et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv.* 2019;37:177-192.
53. Subedi D, Vijay AK, Willcox M. Overview of mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: an ocular perspective. *Clin Exp Optom.* 2018;101:162-171.
54. Botelho J, Grosso F, Peixe L. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* - Mechanisms, epidemiology and evolution. *Drug Resist Updat.* 2019;44:100640.
55. Keller RL, Hendrix DV. Bacterial isolates and antimicrobial susceptibilities in equine bacterial ulcerative keratitis (1993--2004). *Equine Vet J.* 2005;37:207-11.
56. Sista RR, Oda G, Barr J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in ICU patients. *Anesthesiol Clin North Am.* 2004;22:405-35.
57. Mazzariol A, Bazaj A, Cornaglia G. Multi-drug-resistant Gram-negative bacteria causing urinary tract infections: a review. *J Chemother.* 2017;29:2-9.
58. Yamasaki S, Shigemura K, Osawa K, et al. Genetic analysis of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from UTI patients in Indonesia. *J Infect Chemother.* 2021;27:55-61.
59. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:226-240.
60. Parmanik A, Das S, Kar B, Bose A, Dwivedi GR, Pandey MM. Current Treatment Strategies Against Multidrug-Resistant Bacteria: A Review. *Curr Microbiol.* 2022 Nov 3;79(12):388.
61. Santana JA, Paraguassu AO, Santana RST, et al. Risk Factors, Genetic Diversity, and Antimicrobial Resistance of *Staphylococcus* spp. Isolates in Dogs Admitted to an Intensive Care Unit of a Veterinary Hospital. *Antibiotics (Basel).* 2023;12:621.
62. Romanowski EG, Mah FS, Yates KA, et al. The successful treatment of gatifloxacin-resistant *Staphylococcus aureus* keratitis with Zymar (gatifloxacin 0.3%) in a NZW rabbit model. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:867-77.