UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO

PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCIÊNCIA ANIMAL

DENNY PARENTE DE SÁ BARRETO MAIA LEITE

Identificação e perfil de resistência fenotípico e genotípico *de* *Staphylococcus aureus* isolados de médicos veterinários, tutores, animais e ambiente hospitalar na cidade do Recife, Brasil.

RECIFE, 2022

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO

PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCIÊNCIA ANIMAL

DENNY PARENTE DE SÁ BARRETO MAIA LEITE

Identificação e perfil de resistência fenotípico e genotípico *de* *Staphylococcus aureus* isolados de médicos veterinários, tutores, animais e ambiente hospitalar na cidade do Recife, Brasil.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biociência Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como pré-requisito para a obtenção do título de Mestre em Biociência Animal.

Orientadora: Professora Dra. Tatiana Souza Porto

Coorientador: Professor Dr. Rinaldo Aparecido Mota

RECIFE, 2022

DENNY PARENTE DE SÁ BARRETO MAIA LEITE

Identificação e perfil de resistência fenotípico e genotípico *de* *Staphylococcus aureus* isolados de médicos veterinários, tutores, animais e ambiente hospitalar na cidade do Recife, Brasil.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biociência Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como pré-requisito para a obtenção do título de Mestre em Biociência Animal.

Área de Concentração: Biotecnologia na linha de microbiologia e parasitologia básica e aplicada.

BANCA EXAMINADORA

_____

Profa. Dra. Tatiana Souza Porto (Orientadora)
Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE

_____

Prof. Dr. José Wilton Pinheiro Junior
Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE

_____

Prof. Dr. José Givanildo da Silva
Universidade Federal da Bahia - UFBA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

L533 LEITE, Denny Parente de Sá Barreto Maia Leite
Identificação e perfil de resistência fenotípico e genotípico de Staphylococcus aureus isolados de médicos veterinários, tutores, animais e ambiente hospitalar na cidade do Recife, Brasil. / Denny Parente de Sá Barreto Maia Leite LEITE. - 2022.
94 f. : il.

Orientadora: Tatiana Souza Porto.
Coorientador: Rinaldo Aparecido Mota.
Inclui referências e anexo(s).

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal, Recife, 2022.

1. Caninos. 2. Felinos. 3. OS-MRSA. 4. Resistência antimicrobiana. 5. Zoonose. I. Porto, Tatiana Souza, orient. II. Mota, Rinaldo Aparecido, coorient. III. Título

CDD 636.089

DEDICATÓRIA

A você, andarilho, que somente sabe as dores que carrega e que, mesmo assim, persiste cultivando a esperança em si. Vencendo os seus monstros. Se permitindo falhar e, até pensando em desistir, mas seguindo seu caminho – que talvez ainda questione qual seja – espero que você continue sendo maior que suas dores. **Dedico**.

AGRADECIMENTOS

A Deus, à minha Nossa Senhora e aos Espíritos de Luz que me guiaram e intercederam por mim durante a trajetória.

Agradeço ao Universo. À existência. À energia vibrante – eu sou energia – sobretudo, sou uma parte do todo. Estou aqui, estava antes e estarei depois.

Agradeço à minha família e aos meus ancestrais. Demorei, por contextos que não cabem aqui, para compreender plenamente e, principalmente, aceitar que foi, por intermédio da força, da perseverança e das dores de vocês que, hoje, permaneço no meu caminho. Em especial, a minha avó materna, Dona Ceíla e minha mãe, Maria do Socorro.

À educação. À pluralidade do saber e às múltiplas formas de ensinar. Eu me transformei, venci limitações e continuo navegando em oceanos de descobertas graças ao conhecimento. Minha realidade foi transformada. Vivenciei novos caminhos e tive acesso a diferentes histórias. Obrigado.

É impensável não mencionar meus queridos e fundamentais mestres. Agradeço aos professores da minha formação básica e aos mestres da Graduação e da Pós-graduação.

Agradeço aos meus queridos orientadores, professora Tatiana e professor Rinaldo. Em meio a tantos relatos de relações destrutivas entre orientador e discente, ser acompanhado por vocês foi um dos meus maiores afagos nesse Mestrado. Tanto aprendi quanto me senti acolhido. Vocês são exemplos para mim! Exemplos de pesquisadores, professores, coordenadores e orientadores. Grandes seres de luz.

Não foi meu orientador oficial no mestrado, mas foi quem interveio para que eu despertasse, rompesse laços que me impediam de crescer e foi meu elo com a Pós-graduação. Meus sinceros agradecimentos ao professor Givanildo e à toda sua família.

A todos os integrantes do Hospital Veterinário do Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco – HOVET – DMV -UFRPE. Agradeço aos médicos veterinários (técnicos e residentes), aos tutores e aos pets por

possibilitarem a existência dessa dissertação.

À Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), meu primeiro passo no ensino superior. Agradeço à minha eterna veterana, Robertinha, e aos discentes que compartilharam experiências, ou nos momentos de lazer ou nas monitorias, comigo. Agradeço à minha turma da graduação, Família MedVet 2015.1, que foi importante na minha permanência no curso. Pessoas especiais e que, até hoje, fazem memória no meu coração. Em especial, aos meus amigos do Fluxo. Assim como aos membros do meu lugar na Medicina Veterinária, a área de Biologia Molecular, BIOMOL (professor Paulo, professora Márcia e as professoras Beatriz, Raízza e Laysa).

À UFRPE e ao Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal (PPGBA) por me receberem tão bem e contribuírem na continuidade da minha jornada. Agradeço aos membros, terceirizados, funcionários públicos e discentes dessa instituição. Em especial, agradeço à Sandrinha e à Cleidinha por deixarem mais leve a minha rotina.

Ao CNPq pelo auxílio financeiro ao projeto e a CAPES pela concessão da bolsa de Mestrado.

Aos membros do Laboratório de Doenças Infectocontagiosas (LDIC), que acolheram tão bem o novato (estendo os agradecimentos aos membros dos Laboratórios de Virose e Inspeção). Em especial, agradeço à Tânia e à Polly, que foram as primeiras a me orientarem nas atividades laborais e com as quais aprendi muito sobre organização e postura no ambiente de trabalho. Agradeço a Amandinha e Renatinha, duas pessoas maravilhosas que me ajudaram a nortear o experimento e foram um suporte em contextos que saltavam o laboratório.

Agradeço ao doutorando que “me foi designado”, o Iago. Obrigado pelos conselhos e incentivos. E, principalmente, por não ter problemas com atrasos. Obrigado por ter partilhado um pouco da vida (fora nossos projetos). Agradeço ao meus queridos companheiros e amigos, Renato, Jéssica e Naza. O aperreio foi tão grande na nossa reta final e, como um bônus, nos tornámos mais próximos. Obrigado pelo supc
AVANTE!

À cidade do Recife. Eu sei que estou amparado em incontáveis privilégios, mas viver aqui, para mim, foi uma obra de arte tal qual as do Brennand. Foi um filme húngaro

de produção independente e ambientado nos anos de 1990, semelhantes aos exibidos no Cinema da Fundação Joaquim Nabuco. Foi um “Ai, que delícia o verão” na praia de Boa Viagem (não irei prosseguir para não chegar na parte das Torres Gêmeas).

Agradeço ao fato da minha trajetória ser marcada por pessoas de coração grande e com boas intenções e, nesses últimos dois anos, me conectei a distintos universos, pessoas especiais (provavelmente não mencionei todas, mas carrego nossas vivências). Agradeço à minha vizinha de melhor gosto musical e que me ensinou tanto, Nathalia. Ao preto mais lindo que já morou na Cidade Universitária e me acolheu como um irmão, Mateus. Aos meus casais favoritos, Evellyn e Catharina; Lorena e Pedro e tudo que me proporcionaram. Aos novatos, com quem consegui experimentar uma relação tão leve, Victor, Hellen e Ryann. A agregada, Thayná, que compartilha comigo todas as emoções de viver com a família Simões Ferreira. À Dona Nalva, mulher guerreira, de coração bondoso e que cuidou tão bem de mim. A Leo, a Neide e aos demais componentes da barraquinha do café (em frente à Ruralinda) por tantos cafés doados e por boas conversas.

Agradeço ao Bruno e à sua família (Kaíque, dona Nanci e Seu Carlos), que foram um lar para mim. Acredito que não retribuí todo o amor e o zelo que me cederam. Foram um marco na minha trajetória e para sempre serão uma bela recordação sobre família. Todo o meu amor para vocês. Ao Bruno, todos os nossos tons azuis.

Agradeço a um dos meus bens mais preciosos, os gigantescos e etéreos nós de amizades que cultivei ao longo da minha existência. Como discursei em 2019, Deus enviou à terra meus anjos da guarda e esses são os meus amigos. Carpinejar asseverou que amigos são aqueles que resolvem permanecer quando o contexto favorável se esvai e que enxergam nosso valor, até quando nós próprios não o reconhecemos. E aqui deixo meus agradecimentos ao Bruno, ao Juvêncio, à Virgínia, à Gabi, ao Soares, à Mariana, a Henrico e à Érika (*in memoriam*).

Agradeço ao Denny, que resolveu persistir e vencer seus comportamentos autodestrutivos.

EPÍGRAFE

“Não espere que as coisas que acontecem devam acontecer como deseja; mas deseje que as coisas que acontecem sejam como são [...]”
(O manual de EPÍTETO e uma seleção de discursos – SANTOS, 2021, p.8).

RESUMO

A resistência antimicrobiana é uma das dez principais ameaças à saúde pública e entre os agentes patogênicos, *Staphylococcus aureus* resistente as diferentes classes de antimicrobianos é prioritário para adoção de medidas preventivas. Dessa forma, objetivou-se identificar cães e gatos, seus contactantes humanos (tutores e médicos veterinários), utensílios e superfícies de um ambiente hospitalar veterinário, colonizados por *S. aureus* e avaliar o perfil genotípico e fenotípico de resistência aos antimicrobianos. A recuperação bacteriana foi realizada por meio de *swabs* estéreis, obtidos no segundo semestre do ano de 2021, em 20 humanos (8 médicos veterinários e 12 tutores), 13 animais (10 cães e 3 gatos), 14 superfícies ambulatoriais, sete estetoscópios e oito telefones celulares dos médicos veterinários. O isolamento foi feito em Ágar Sal Manitol e a identificação preliminar mediante a coloração de Gram e teste de catalase. Posteriormente, a espécie *S. aureus* foi confirmada por reação em cadeia da polimerase, onde também se investigou o perfil genotípico. Para determinar o perfil fenotípico de resistência foi empregado o método de disco-difusão. Foram obtidos 10 isolados de *S. aureus* recuperados em 25% (2/8) dos médicos veterinários, 25% (3/12) dos tutores, 10% (1/10) dos cães, 33% (1/3) dos gatos e em 7,14% (1/14) das superfícies inanimadas. O fenótipo *S. aureus* sensível à oxacilina *mecA* – positivo (OS-MRSA) foi identificado em um felino. O perfil genotípico dos espécimes bacterianos indicou resistência às diferentes classes de antimicrobianos, com maior frequência de resistência aos beta-lactâmicos e às quinolonas, respectivamente, 90% (9/10) eram detentores do gene *blaZ* e 90% (9/10) do *norA*. Na avaliação fenotípica, todas as amostras possuíam resistência à penicilina e verificou-se em 80% (8/10) das bactérias, a resistência à eritromicina e a resistência induzida à clindamicina. A presença de determinantes genéticos de resistência aos antimicrobianos aliado ao perfil fenotípico em *S. aureus* requer atenção tanto para o potencial de transferência desses genes entre as bactérias quanto para o risco na terapia antimicrobiana em infecções estafilocócicas.

Palavras-chave: Caninos. Felinos. OS-MRSA. Resistência antimicrobiana. Zoonose.

ABSTRACT

Antimicrobial resistance is one of the main threats to public health. *Staphylococcus aureus* resistant to different classes of antimicrobials is a priority for the implementation of preventive measures. Therefore, the objective of the study was to identify the bacterium in dogs and cats, in humans with close contact with these animals (guardians and veterinarians), veterinary instruments and veterinary hospital surfaces environment, to evaluate the genotypic and phenotypic profile of antimicrobial resistance. Bacterial recovery was performed using sterile swabs obtained in the second semester of 2021. 20 humans (8 veterinarians and 12 tutors), 13 animals (10 dogs and 3 cats), 14 ambulatory surfaces, 7 veterinarians' stethoscopes and 8 veterinarians cell phones samples were collected. Isolation was performed on Agar Salt Mannitol and preliminary identification by Gram stain and catalase test. Subsequently, the species *S. aureus* was confirmed, and its genotypic profile was investigated by polymerase chain reaction. To determine the phenotypic profile of resistance, the disk-diffusion method was performed. Ten *S. aureus* isolates were recovered in 25% (2/8) of veterinarians, 25% (3/12) of tutors, 10% (1/10) of dogs, 33% (1/3) of cats and 7.14% (1/14) of inanimate surfaces. The phenotype *mecA*-positive oxacillin-sensitive *S. aureus* (OS-MRSA) was identified in a feline sample. The genotypic profile of bacterial specimens indicated resistance to different classes of antimicrobials, with a higher frequency of resistance to beta-lactams and quinolones, respectively, 90% (9/10) were holders of the *blaZ* gene and 90% (9/10) of the *norA*. In the phenotypic evaluation, all samples were resistant to penicillin and 80% (8/10) were resistant to erythromycin. Additionally, induced resistance by erythromycin to clindamycin were verified in the same 8 samples resistant to erythromycin (80%). Finally, the presence of genetic determinants of antimicrobial resistance with the phenotypic profile in *S. aureus* requires attention. The transfer of these resistance genes between bacteria may occur. Also, the risk of antimicrobial therapy failure in staphylococcal infections is possible.

Keywords: Antimicrobial resistance. Canines. Cats. OS-MRSA. Zoonosis

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Percentagem
°C	Graus celsius
µm	Micrômetros
ADN	Ácido desoxirribonucleico
blaI	Gene regulador repressor que codifica a proteína repressora BlaI
BlaI	Proteína responsável pela repressão dos genes *blaZ* e *blaR – blaI*
BlaR1	Proteína transdutora de sinal do arranjo do gene *blaZ*
blaR1	Gene que codifica a proteína transdutora de sinal (BlaR1)
BlaR2	Proteína de clivagem do arranjo do gene *blaZ*
blaZ	Gene que codifica resistência aos beta-lactâmicos
CA-MRSA	Community-associated Methicillin-resistant *S. aureus*
CC	Complexo clonal
CIMs	Concentrações Inibitórias Mínimas
Coa	Gene codificador da coagulase
D-Ala4-D-Ala5	D-alanil-D-alanina
HA-MRSA	Hospital-associated Methicillin-resistant *S. aureus*
hVISA	VISA heterogêneo
LA-MRSA	Livestock-associated Methicillin-resistant *S. aureus*
LPSN	List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature
m	Metros
mecA	Gene que codifica resistência aos beta-lactâmicos
mecB	Gene que codifica resistência aos beta-lactâmicos
mecC	Gene que codifica resistência aos beta-lactâmicos
MecI	Proteína repressora
mecI	Gene que codifica repressor transcricional (MecI)
mecR1	Gene que codifica o sensor-indutor (MecR1)
mecR2	Gene que codifica o anti-repressor (MecR2)
MecR2	Proteína anti-repressora

MLST	Multilocus Sequence Typing
MPD	Domínio intracelular metaloproteinase da proteína transmembrana receptora de sinal MecR1
MRS	*Staphylococcus* resistentes à meticilina
MRSA	*S. aureus* resistente à meticilina
PBD	Penicillin-Binding Domain, domínio sensor extracelular da proteína transmembrana receptora de sinal MecR1
PBP – 2a/PBP - 2'	Proteína homóloga a Proteína de ligação à penicilina - 2
pH	Potencial hidrogeniônico
PPB - 2	Proteína de ligação à penicilina - 2
PRSA	*S. aureus* resistentes à penicilina
RAM	Resistência antimicrobiana
SCCmec	Cassete Cromossômico Estafilocócico mec
SCN	*Staphylococcus* coagulase negativa
SCP	*Staphylococcus* coagulase positiva
SNA	*Staphylococcus* não aureus
ST	Tipo de Sequência
subsp.	Subespécie
Tn	Transposon
VISA	*S. aureus* com resistência intermediária à vancomicina
VRE	*Enterococcus* spp. resistentes à vancomicina
VRSA	*S. aureus* resistente à vancomicina

LISTA DE FIGURAS

REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1. As classes de antimicrobianos e seus mecanismos de ação sobre a célula bacteriana. **28**

Figura 2. Ilustração dos mecanismos moleculares de resistência, em *S. aureus*, à penicilina. **34**

Figura 3. Esquema ilustrativo dos mecanismos moleculares de resistência, por *S. aureus*, à meticilina e outros beta-lactâmicos. **36**

LISTA DE QUADROS E TABELAS

REVISÃO DE LITERATURA

Quadro 1. Infecções em cães e gatos ocasionadas por *Staphylococcus aureus*. **24**

Quadro 2. Frequência de recuperação de *S. aureus* em animais de companhia. **25**

Quadro 3. Enfermidades em humanos ocasionadas por *Staphylococcus aureus*. **26**

CAPÍTULO 1

Tabela 1. Genes estudados, sequências dos *primers*, tamanhos de *amplicons* em pares de bases (pb) e respectivas referências. **78**

Tabela 2. Isolados de *Staphylococcus aureus* recuperados de humanos, animais e ambiente. **79**

Tabela 3. Perfil genotípico e fenotípico de resistência aos beta-lactâmicos de isolados de *Staphylococcus aureus*. **79**

Tabela 4. Perfil genotípico e fenotípico de resistência aos demais antimicrobianos de isolados de *Staphylococcus aureus*. **80**

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 17
2. REVISÃO DE LITERATURA 19
2.1. Gênero *Staphylococcus* 19
2.2. *Staphylococcus aureus* 22
2.3. *S. aureus* **e o vínculo com animais de estimação e humanos** 23
2.4. Principais grupos de antimicrobianos e mecanismos de ação 27
2.5. A multicausalidade da resistência antimicrobiana 28
2.6. O impacto da resistência na medicina humana e veterinária 29
2.7. Resistência aos beta-lactâmicos em *Staphylococcus aureus* 31
2.7.1 Mecanismos de resistência de *S. aureus* aos beta-lactâmicos 33
2.7.1.1 Epidemiologia de MRSA 38
2.7.2 O mosaico de resistência em *S. aureus* 40
2.8. Transmissão de *S. aureus* **e MRSA** 42
2.8.1 Elo homem e animais de companhia e a transmissão de *S. aureus* 43
3. OBJETIVOS 46
3.1. Objetivo Geral 46
3.2. Objetivos Específicos 46
4. REFERÊNCIAS 47
5. Capítulo I 74
Ocorrência de *Staphylococcus aureus* **resistente aos antimicrobianos em ambiente hospitalar veterinário**
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS 89
ANEXOS 91
ANEXO A - Artigo foi traduzido e será enviado ao periódico “Zoonoses and Public Health” 92
ANEXO B - Parecer de aprovação na Comissão de Ética no Uso de Animais da UFRPE (CEUA) 93
ANEXO C – Parecer de aprovação No Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) 94

1. INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana (RAM) alude à capacidade dos microrganismos de, quando expostos aos antimicrobianos, resistirem a esses, tornando-os inefetivos. Dessa forma, as estratégias terapêuticas anteriormente eficazes no enfrentamento de infecções se demonstram impotentes frente aos microrganismos resistentes e essa inefetividade acarreta agravos aos sistemas de saúde e à economia das nações. A RAM persiste entre as dez principais ameaças à saúde pública e ao desenvolvimento global (SILVA et al., 2020; WHO, 2021).

Microrganismos resistentes aos antimicrobianos foram identificados em todos os continentes e a disseminação desses exibe adversidades na medicina humana e veterinária (LIN et al., 2015; PALMA; TILOCCA; RONCADA, 2020). A presença e a expressão de genes de resistência foram verificadas em um extenso número de bactérias comensais em humanos e animais vertebrados, destacando-se, entre os organismos Gram-positivos, os membros do gênero *Staphylococcus*. Esses desempenham papel central tanto na transferência de genes de resistência quanto em infecções clínicas em indívuos e nas mais diversas espécies de animais (HAABER et al., 2017; KASPAR et al., 2018).

A problemática torna-se ainda mais significativa quando se menciona as cepas resistentes, a exemplo, *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA). O MRSA é relacionado como um dos agentes patogênicos de impacto reconhecido em saúde pública e alvo prioritrário para adoção de medidas preventivas e de novas condutas terapêuticas (LAKHUNDI; ZHANG, 2018; CDC, 2019). No entanto, frisa-se que a resistência em *S. aureus* não se restringe somente aos beta-lactâmicos. Compreende-se que nesta espécie, os padrões de resistência foram delineados pela emergência de cepas distintas que adquiriram mecanismos de resistência aos mais diversos antimicrobianos (SAKOULAS; MOELLERING, 2008).

As bactérias dessa espécie são oportunistas e podem ser encontradas na pele e no sistema respiratório, sobretudo, nas narinas e orofaringe de humanos saudáveis (BOXBERGER et al., 2021). No entanto, estão relacionadas com várias enfermidades que incluem bacteremia, endocardite, infecções osteoarticulares, da pele, dos tecidos moles e pulmonares (GUCLU et al., 2021; PARDOS DE LA GANDARA et al., 2016).

Em cães e gatos, *S. aureus* pode ser recuperado, comumente, na região anal, na cavidade nasal, na garganta e na pele de animais saudáveis, mas estudos recentes

apontam para uma maior prevalência de *S. aureus* em animais não sadios (BIEROWIEC et al., 2019), assumindo maior patogenicidade em afecções do pavilhão auditivo (AVBERŠEK et al., 2021), do trato urinário (WINDAHL et al.,2014) e em infecções de pele (DE JONG et al., 2020).

A colonização por *S. aureus* pode não causar danos ao hospedeiro, mas configura fator de risco para a infecção desse e, mais importante, para a dispersão das cepas, uma vez que o portador se torna uma fonte de disseminação da bactéria (CHAMBERS; DELEO, 2009). O vínculo e o contato próximo de humanos e animais de companhia, cães e gatos, potencializam a transmissão mútua de cepas da bactéria, sobretudo, das resistentes. Em adicional, há participação ativa na transmissão horizontal de genes de resistência entre as cepas que colonizam humanos e os *pets* (FROSINI et al., 2020). A colonização por *S. aureus* e cepas resistentes de humanos, cães e gatos é um fator potencial para propagação das bactérias em ambientes de atenção à saúde humana e animal, comunitários e aos associados à pecuária (ROSSI et al., 2020).

A investigação de *S. aureus* em cães, gatos, bem como em seus contatos humanos e no ambiente, somada à identificação do perfil de resistência aos antimicrobianos são imprescindíveis para implementação de estratégias de prevenção. E, uma vez que se reconhece a necessidade de confrotar a RAM com estratégias multidisciplinares norteadas pela Saúde Única quanto à carência de estudos que elucidem a problemática na Região Nordeste do Brasil, objetiou-se identificar cães e gatos, seus contactantes humanos (tutores e médicos veterinários), utensílios e superfícies de um hospital veterinário no município de Recife – Pernambuco colonizados por *S. aureus* e avaliar o perfil genotípico e fenotípico de resistência aos antimicrobianos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Gênero *Staphylococcus*

O gênero proposto em 1882 por Alexander Ogston foi reconhecido no campo da sistemática microbiana em 1980 (SKERMAN; MCGOWAN; SNEATH, 1980; OGSTON, 1882). Inicialmente pertencia a família *Micrococaccea*, no entanto, foi designado para uma nova família, a *Staphylococcaceae*. Pertence à ordem *Bacillales* e à classe *Bacilli* (FOSTER; GEOGHEGAN, 2015). Em conformidade com *List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature* (LPSN), hodiernamente, 81 espécies estão registradas nesse gênero (PARTE et al., 2020).

O gênero compreende procariontes com baixos teores de guanina e citosina, Gram-positivos e em formato de cocos que, em função tanto da sua divisão tridimensional quanto da sua separação celular inconclusa, formam agrupamentos irregulares equiparáveis a cacho de uvas, atributo notável do gênero (FOSTER; GEOGHEGAN, 2015).

Essas bactérias possuem células esféricas com diâmetro variando entre 0,5 e 1,5 micrômetros (µm), com cocos ou isolados ou agrupados em pares e, ainda, em cadeias curtas, mas a organização predominante é em cacho irregular. São oxidase negativas e termonuclease positivas. Não formam endósporos e, usualmente, não são encapsuladas (LAMERS et al., 2012; MORENTE; RUIZ; PULIDO, 2016). São formadoras de colônias pigmentadas, variando em conformidade com a espécie, em uma tonalidade entre amarelo e laranja, como também, variação entre opaco, creme e branca (WONG; BERGDOLL, 2002; MURRAY et al., 2006).

Os estafilococos são organismos imóveis, mas que possuem a aptidão para produzir biofilme, o que favorece sua aderência e colonização (LIRA et al., 2016; FRIEDRICZEWSKI et al., 2018). As espécies desse gênero possuem a capacidade de sintetizar potentes enterotoxinas causadoras de intoxicações alimentares frequentes em humanos, tornando o gênero um agravo à saúde pública (PODKOWIK et al., 2013).

Os estafilococos são capazes de crescer em uma vasta faixa de temperatura, entre 6,5 e 46°C, com um crescimento ótimo entre 30 e 37°C (BERGEY'S, 1994). Conseguem sobreviver em temperaturas extremas, menores que 6,5°C e maiores que 46°C, por um período limitado (PRESCOTT; HARLEY; KLEIN, 2002). Essa

capacidade de adaptação às flutuações de temperaturas é essencial para patogenicidade das cepas (SINGH et al., 2008).

São classificados como microrganismos halotolerantes e sobrevivem em concentrações relativamente altas (superiores a 10%) de cloreto de sódio (DEURENBERG; STOBBERINGH, 2008). As espécies são anaeróbias facultativas, mas apresentam taxa de crescimento acentuada em condições aeróbicas (WORLITZSCH et al., 2009). Não fotossintéticas, com metabolismo fermentativo sem a formação de gás e com produção de ácido (QUINN et al., 2005).

Apresentam arquitetura típica de células bacterianas, com parede celular constituída por peptidoglicano, com composição variável conforme as espécies, mas que se caracteriza por ser um sáculo resistente e rígido que abrange a membrana citoplasmática e assegura resistência ao turgor interno (TURNER; VOLLMER; FOSTER, 2014). O peptidoglicano possui alto grau de reticulação devido às ligações cruzadas de pentaglicina, atributo diferencial dos estafilococos, vez que não se encontra tal organização fora do gênero (DMITRIEV et al., 2004; MONTEIRO et al., 2019). Também estão presentes moléculas de ácidos teicóicos e proteínas de superfície acopladas à parede. O peptidoglicano é vulnerável à ação de lisostafina e resistente à lisozima (PERRY et al., 2002; MADIGAN et al., 2010; FOSTER; GEOGHEGAN, 2015).

A síntese da enzima catalase é uma característica típica do gênero (ASSONI et al., 2020). No entanto, *S. saccharolyticus* e *S. aureus* subsp. *anaerobius* são membros do gênero que, sabidamente, não possuem a enzima (ELBIR et al., 2013; ELLIS et al., 2014). A catalase atua na transmutação do peróxido de hidrogênio em oxigênio e água, tornando um composto tóxico em moléculas inofensivas e, portanto, evita o dano oxidativo (CHELIKANI; FITA; LOEWEN, 2004; FARACI, 2006). Esse fator de virulência confere maior resistência à morte intra e extracelular e consequentemente, possibilita a sobrevivência e a disseminação desses microrganismos (OLWAL; ANG'IENDA; OCHIEL, 2019).

A enzima coagulase, atuante na cascata de transformação do fibrinogênio em fibrina, pode ou não ser sintetizada pelas espécies do gênero (OTTO, 2014). A síntese da enzima pelos estafilococos é um notório indicador de patogenicidade, permitindo que as bactérias superem a atividade bactericida do sistema imunológico dos hospedeiros (BONAR; MIĘDZOBRODZKI; WŁADYKA, 2018).

A capacidade ou não de coagular o plasma dividiu o gênero em dois grandes grupos: *Staphylococcus* coagulase positiva (SCP) e *Staphylococcus* coagulase negativa (SCN). A espécie *S. aureus* sempre assumiu como a principal representante dos SCP (PODKOWIK et al., 2013; DUQUENNE et al., 2016). A enzima coagulase é presente em decorrência da existência e expressão do gene codificador da coagulase (Coa), no entanto, há relatos de algumas populações de SCP sem o Coa, enquanto alguns SCN o apresentam (DE ALMEIDA et al., 2018; JAVID et al., 2018). Diante da presença de cepas coagulase-variáveis, optou-se pela adoção de uma nova classificação que divide o gênero em *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus* não *aureus* (SNA) (CONDAS et al., 2016; VANDERHAEGHEN et al., 2014), com a persistência da terminologia em relatos científicos recentes (SANTOS et al., 2020; LONGHEU et al., 2021).

SNA, grupo grande e heterogêneo de estafilococos, compreende as demais espécies do gênero, sobretudo, as anteriormente denominadas de estafilococos coagulase-negativos (BECKER et al., 2014; CONDAS et al., 2016; TAPONEN et al., 2012). Associado às infecções em humanos, animais de produção e nos de companhia (BOURGET, 2019; WEDLEY et al., 2014; WUYTACK et al., 2020) e à expansão da RAM, uma vez que as espécies do grupo transportam vários genes de resistência e expressam resistência fenotípica a várias classes de antimicrobianos (LIENEN et al., 2021; LONCARIC et al., 2019; NOBREGA et al., 2018).

Os estafilococos são ubíquos em razão de condições de crescimento abrangentes e pela resistência às representativas variações ambientais, colonizando distintos *habitats* na biosfera (GÓMEZ-SANZ et al., 2019). São encontrados na rizosfera ou nas superfícies do solo (ASMAT; CRUZ-VALDERRAMA; CHAMAN, 2020; KANNIKA; THALISA, 2021), em plantas e vegetais (NITHYA; BABU, 2017; CAVE et al., 2021) e em ambientes aquáticos (HEß; GALLERT, 2015; SILVA et al., 2020). Periodicamente colonizam o ar, característica que potencializa sua transmissão entre os ambientes (HUSSEY et al.,2017; MADSEN et al., 2018).

Os estafilococos também foram recuperados em aparelhos celulares (AMINI et al., 2017; AFRIDAYANI et al., 2021), em objetos do cotidiano, comuns em casas ou em locais públicos (PARRISH et al., 2018) e em dispositivos médicos (SSEKITOLEKO et al., 2020; VINALL et al., 2021).

As toxinas sintetizadas pelas espécies desse gênero foram detectadas em inúmeros alimentos e na água potável, se disseminando e ocasionando intoxicação

alimentar, choque tóxico e reações alérgicas (YOSHIKAWA et al., 2019; HAGHI et al., 2021). A literatura científica assevera sua presença em carnes e enlatados (BAHLINGER et al., 2021; BHUTIA; THAPA; TAMANG, 2021), leite e derivados (FREITAS RIBEIRO et al., 2020; GAJEWSKA; CHAJĘCKA-WIERZCHOWSKA, 2020) e outros alimentos como frutas, ovos e produtos ricos em açúcares (IQBAL et al., 2015; PONDIT et al., 2018; SIAVOSHI et al., 2020).

As espécies do gênero residem nas membranas mucosas, narinas e pele de seres humanos e animais de sangue quente. É reconhecido que as narinas de humanos saudáveis representam um dos principais reservatórios de estafilococos, especialmente para *S. aureus* (TONG et al., 2015; ROSSI; PEREIRA; GIAMBIAGI-DEMARVAL, 2020).

As espécies do gênero não demonstram especificidade por hospedeiros, no entanto, há recuperação, frequente de *S. capitis*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. lugdunensis* e *S. warneri* da pele de humanos saudáveis (OH et al., 2016; BYRD; BELKAID; SEGRE, 2018), ao passo que *S. felis* é isolada em felinos hígidos ou doentes com afecções de trato urinário inferior, pavilhão auditivo ou globo ocular (ROSSI et al., 2017; WORTHING et al., 2018a). *S. pseudintermedius* é recuperada com mais frequência em cães domésticos saudáveis ou nos diagnosticados com piodermite e otite externa (ROSSI et al., 2018; LYNCH; HELBIG, 2021).

2.2. *Staphylococcus aureus*

Dentre as espécies do gênero *Staphylococcus*, *S. aureus* foi uma das primeiras a ser relatada ocasionando danos à saúde de humanos e animais. Em virtude de ser considerado um patógeno zoonótico emergente, apresenta relevância em saúde pública (LAKHUNDI; ZHANG, 2018; ALGAMMAL et al., 2020).

Os relatos acerca de *S. aureus* remontam os anos de 1880, quando Alexander Ogston constatou a ocorrência de septicemia em pacientes no pós-operatório, verificando a presença de cocos Gram-positivos nas feridas cirúrgicas de humanos, subsequentemente, esses isolados foram capazes de produzir abscessos em animais (OGSTON, 1880,1881,1882). Em 1884, Anton J. Rosenbach isolou cepas de estafilococos e as incluiu nas espécies *S. aureus* e *S. albus*, sendo essa última posteriormente admitida como *S. epidermidis* por meio do teste da coagulase (COWAN, 1938; ROSENBACH, 1884; SHAW; STITT; COWAN, 1951).

S. aureus apresenta os atributos próprios do gênero, sendo suas colônias arredondadas, lisas, convexas e com bordas cintilantes, frequentemente, na coloração amarelo dourada, coloração atribuída à presença de carotenoides em sua membrana (MISSIAKAS; SCHNEEWIND, 2013). Essa espécie apresenta algumas cepas detentoras da camada exopolissacarídea (MA; COCCHIARO; LEE, 2004), tornando as colônias com morfologia difusa quando comparadas com as colônias compactadas das cepas não encapsuladas (YOSHIDA; MINEGISHI, 1976). A cápsula confere uma maior adesão, persistência da bacteremia e resistência aos antimicrobianos (THOMER; SCHNEEWIND; MISSIAKAS, 2016).

Ainda no que diz respeito à sua arquitetura celular, apresenta compostos de ribitol nos ácidos teicóicos presentes na membrana, diferentemente da constituição com glicerol, como em *S. epidermidis* e *S. intermedius* (QIAN et al., 2006; MEREDITH; SWOBODA; WALKER, 2008). Adicionalmente, nos isolados de *S. aureus*, observa-se a Proteína-A dentre as proteínas de superfície, que confere fator de virulência responsável pelo reconhecimento de imunoglobulinas nos hospedeiros (BECKER et al., 2014; FALUGI et al., 2013).

S. aureus apresenta taxa de crescimento máxima entre 35 e 37°C e pH entre 6,0 e 7,0. É uma bactéria detentora de elevada osmotolerância, sobrevivendo em ambientes com atividade de água superior a 0,86 e com concentração de cloreto de sódio entre 5 e 7%, com algumas estirpes tolerando concentrações de 20% (FOSTER; GEOGHEGAN, 2015).

2.3. *S. aureus* o vínculo com animais de estimação e humanos

Em cães, a espécie mais prevalente é *S. pseudintermedius*, além de *S. schleiferi*, *S. simulans* e *S. epidermidis* (LEE et al., 2019; GONZÁLEZ-DOMÍNGUEZ et al., 2020; LI et al., 2021). Os felinos são frequentemente colonizados por *S. felis*, *S. simulans, S. epidermidis* e, mais raramente por *S. pseudointermedius* (IVERSON et al., 2015; BIEROWIEC et al., 2019).

As espécies supracitadas apresentam maior impacto na clínica médica de caninos e felinos em decorrência de uma maior casuística de infecções (BANNOEHR; GUARDABASSI, 2012). É importante salientar que *S. aureus* é um problema emergente na medicina veterinária, sendo a espécie relatada como patógeno responsável por infecções em cães e gatos (QUADRO 1)

Quadro 1. Infecções em cães e gatos ocasionadas por *Staphylococcus aureus*.

ENFERMIDADE	ESPÉCIE	REFERÊNCIAS
Infecção do trato urinário	Cães	Penna et al. (2010); Windahl et al. (2014)
	Gatos	Litster et al. (2007); Vercelli et al. (2021)
Otite	Cães	De martino et al. (2016); Bourély et al. (2019)
	Gatos	Qekwana et al. (2017); Avberšek et al. (2021)
Infecção da pele	Cães	Penna et al. (2013a); Saputra et al, (2017)
	Gatos	Ludwig et al. (2016); de Jong et al. (2020)
Infecção do trato respiratório	Cães	Morrissey et al. (2016); Abbott et al. (2020)
	Gatos	Morris et al. (2006); Moyaert et al. (2019)

Estirpes de *S. aureus* podem ser recuperadas de humanos, cães e gatos saudáveis (LIN et al., 2011), mas alguns estudos apontam para uma maior prevalência de *S. aureus* em animais não sadios (DROUGKA et al., 2016; OLDER et al., 2017; BIEROWIEC et al., 2019) e naqueles em contato próximo com humanos (MORRIS et al., 2012; BIEROWIEC; PŁONECZKA-JANECZKO; RYPUŁA, 2016a).

Há relatos por todo o mundo da recuperação de *S. aureus* em cães e gatos, com discrepância no percentual de animais colonizados (QUADRO 2). Essas diferenças devem ser atribuídas à inabitual identificação e confirmação do gênero *Staphylococcus* em nível de espécies na rotina clínica e laboratorial, assim como pelas inúmeras estratégias de amostragem e as distintas metodologias de isolamento (RUZAUSKAS et al., 2014). Somado a esses fatores, é importante mencionar que a

colonização ocorre de forma intermitente nos animais, principalmente, em cães (MORRIS et al., 2012).

Quadro 2. Frequência de recuperação de *S. aureus* em animais de companhia.

Local	Animal	% de animais colonizados por *S. aureus*	Referência
Alemanha	Cães	10,4%	KASPAR et al., 2018
	Gatos	8,1%	
Austrália	Cães	14,53%	BEAN; WIGMORE, 2016
Estados Unidos	Cães	20% a 34%	IVERSON et al., 2015
	Gatos	17% a 21%	
Líbia	Cães/Gatos	21%	ELNAGEH et al., 2020
Polônia	Gatos	17,5%	BIEROWIEC et al., 2016b
Reino Unido	Cães	55,1%	WEDLEY et al., 2016

Análogo aos animais, a maior parte da população humana (torno de 60%), é portadora intermitente, enquanto entre 20% e 30% dos indivíduos adultos saudáveis carregam persistentemente a bactéria nas narinas anteriores (KRISMER et al., 2017; SAKR et al., 2018). O transporte nosocomial por indivíduos assintomáticos representa implicações relevantes para a disseminação e patogênese das infecções por *S. aureus* (BROWN et al., 2014; PIRES et al., 2015; SAKR et al., 2018).

Em humanos, *S. aureus* também é recuperado em pele e orofaringe de indivíduos saudáveis (SAKR et al., 2018; BOXBERGER et al., 2021). Com registros

da recuperação da espécie, em humanos adultos, em outros sítios como o trato gastrointestinal e o urogenital (KATES et al., 2018; TUMUHAMYE et al., 2021).

Por ser um organismo oportunista, *S. aureus* está relacionado com uma gama de infecções (QUADRO 3) já registradas em todos os continentes e com significativos custos atrelados aos cuidados em saúde (PRIMO et al., 2012; SCHMIDT; BÉNARD; CYR, 2015). O agente também é responsável por uma das mais prevalentes intoxicações alimentares no mundo, com distribuição global de surtos associados ao consumo de alimentos contaminados por suas enterotoxinas (ZEAKI et al., 2019; GRISPOLDI et al., 2021).

Quadro 3. Enfermidades em humanos ocasionadas por *Staphylococcus aureus.*

Enfermidade	**Referências**
Bacteremia	Kourtis et al. (2019); Gu et al. (2020)
Endocardite	Halavaara et al. (2020); Vasukura et al. (2021)
Infecções cirúrgicas	Zhang et al. (2021); Zhu, C. et al. (2021)
Meningite	Hu et al. (2021); Sunwoo et al. (2021)
Infecções oculares	Harford et al. (2021); Petrillo et al. (2021)
Infecções osteoarticulares	Hardy et al. (2019); Alvares; Mimica (2020)
Infecções da pele e tecidos moles	Bouvet et al. (2017); Olaniyi et al. (2017)
Infecções pulmonares	Cho, et al. (2021); Guclu et al. (2021)
Infecções do trato urinário	Bilal et al. (2021); Johnson et al. (2021)

A colonização de humanos apresenta taxa variável entre as populações, com percentual que pode alcançar até 80% dos indivíduos (RASIGADE; VANDENESCH, 2014; TONG et al., 2015). Maiores taxas de colonização por S. aureus são evidenciadas em adictos que utilizam drogas injetáveis (DAHLMAN et al.., 2017; JOSHI et al., 2018; PACKER et al., 2019), indivíduos imunocomprometidos (NDLOVU; SWE-HAN; ASSOUNGA, 2019; HSU et al., 2020), estudantes e profissionais da área de saúde (DA SILVA et al., 2020; DANELLI et al. 2020; KIM et al. 2020), além de

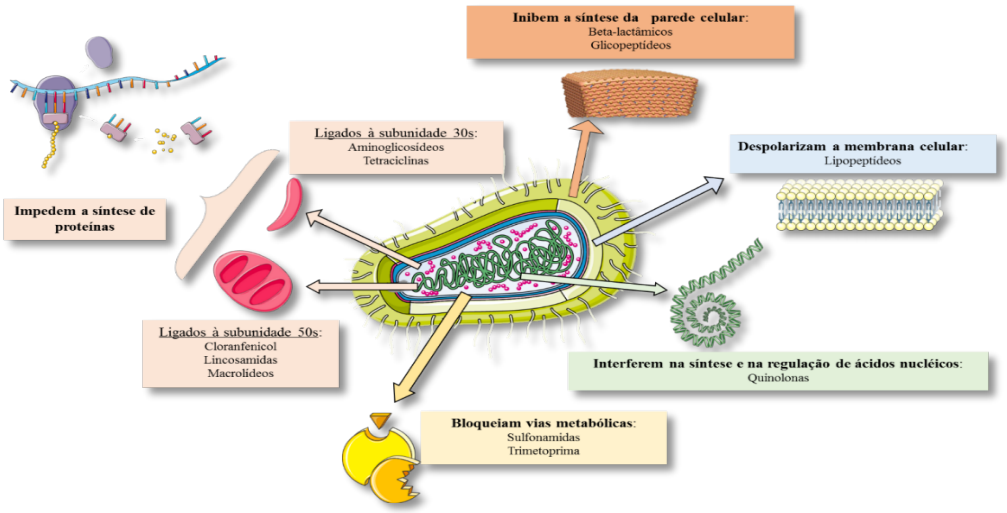
pacientes hospitalizados (YANG et al., 2021). Quando se menciona as enfermidades, a taxa é acentuada em pacientes oncológicos, nos indivíduos diabéticos e com insuficiência renal que realizam hemodiálise (KANG et al., 2021; KUMAR et al., 2019; SCHEUCH et al., 2019; TEIXEIRA et al., 2021).

A colonização por *S. aureus* pode não causar danos ao hospedeiro (humanos ou animais), mas configura fator de risco para a infecção desse e, mais importante, para a possibilidade de dispersão das cepas, uma vez que o portador se torna uma fonte de disseminação da bactéria (CHAMBERS; DELEO, 2009). Além do mais, as bactérias da espécie *S. aureus* sustentam a notável capacidade de adquirir resistência aos fármacos. Configurando um mosaico fluido de resistência à classe dos beta-lactâmicos, como a meticilina, e às demais classes de antimicrobianos (CHAMBERS; DELEO, 2009; LEE et al., 2018).

2.4. Principais grupos de antimicrobianos e mecanismos de ação

Os compostos antimicrobianos são classificados pelos distintos mecanismos de atividade sobre os microrganismos (FIGURA 1). As ações das distintas classes de fármacos incluem a inibição da síntese da parede celular, a despolarização da membrana celular, o cessar da síntese de proteínas, a interferência na síntese e regulação de ácidos nucléicos e o bloqueio das vias metabólicas (GILBERT, 2020; SINGH; QURESHI; HASSAN, 2021).

Figura 1. As classes de antimicrobianos e seus mecanismos de ação sobre a célula bacteriana.



FONTE: AUTOR, (2022).

Há o grupo dos beta-lactâmicos como carbapenêmicos, cefalosporinas, monobactamas e penicilinas, juntamente com os glicopeptídeos que atuam interferindo na síntese do peptideoglicano com efeito bactericida (SUGIMOTO et al., 2017; SHARIFZADEH et al., 2020). Os lipopeptídeos desordenam as membranas celulares bacterianas e modificam a sua permeabilidade, proporcionando a lise celular (KOURMENTZA et al., 2021).

Os antimicrobianos responsáveis pela inibição dos ribossomos, atuantes na leitura do RNA mensageiro durante a etapa de tradução e, portanto, coibidores da síntese proteica, se dividem entre os compostos que atuam sobre a subunidade 30s, como aminoglicosídeos e tetraciclinas e nos que se ligam à subunidade 50s como o cloranfenicol, lincosamidas, macrolídeos, oxazolidinonas e estreptograminas (BHATTACHARJEE et al., 2016; KAPOOR; SAIGAL; ELONGAVAN, 2017).

As quinolonas atuam no maquinário de regulação e replicação do material genético dos agentes bacterianos. Atuam por meio da inibição da síntese do DNA bacteriano, inibindo a atividade das enzimas topoisomerase II e topoisomerase IV (VALADBEIGI; GHODSI 2017; NASTASĂ et al., 2018). Adicionalmente, existem fármacos que interferem nas rotas bioquímicas a exemplo das sulfonamidas e trimetoprima que agem na via do ácido fólico e impedem o crescimento bacteriano, sendo agentes bacteriostáticos (BOURNE, 2014; FERNÁNDEZ-VILLA; AGUILAR; ROJO, 2019).

2.5. A multicausalidade da resistência antimicrobiana

A série, paulatinamente maior, de infecções ocasionadas por microrganismos resistentes necessita ser confrontada por medidas preventivas e condutas terapêuticas eficazes (WHO, 2021). Os eixos que sustentam a crise universal da resistência aos antimicrobianos são pilares variados e que perfazem contextos biológicos, econômicos, políticos e sociais (CHURCH; MCKILLIP, 2021; YADAV; KAPLEY, 2021).

Patógenos resistentes foram identificados em todos os continentes com distintas prevalências entre as nações, em decorrência de uma série de fatores que incluem o acesso à água potável e ao saneamento adequado; cobertura vacinal; padrões de consumo de antimicrobianos; disponibilidade de cuidados de qualidade em saúde e acesso aos produtos médicos de excelência (JIA et al., 2019; YAM et al., 2019).

A resistência é um fenômeno natural, sendo seu surgimento associado ao transcorrer do tempo e a ocorrência de pressão seletiva, de mutações espontâneas e transferência de material genético entre os organismos (HOLMES et al., 2018; MOREHEAD; SCARBROUGH, 2018). A transferência de genes, apoiada no artifício de transdução, transformação e conjugação, cumpre função crucial e indiscutível na disseminação de microrganismos resistentes aos antimicrobianos (BELLO-LÓPEZ et al., 2019).

Há ações individuais e coletivas, em paralelo ao processo natural, que o aceleram e ampliam, referidas como pressão artificial. Entre as ações, é possível mencionar o emprego inadequado e excessivo de fármacos na saúde humana, animal e no setor agropecuário (HWANG; GUMS, 2016; MOREHEAD; SCARBROUGH, 2018).

O uso extensivo e abusivo de antimicrobianos e, consequentemente, a resistência possuem etiologia multifacetada e que engloba, entre outros fatores, o diagnóstico limitado; prescrições inapropriadas; educação em saúde insuficiente; imprudência ao manejar os antimicrobianos na produção animal; facilidade na aquisição de antimicrobianos e mecanismos reguladores ineficientes ou corruptíveis (ASLAM et al., 2018; BELACHEW et al., 2021).

As pesquisas sobre novos antimicrobianos e a síntese de novos compostos que, em décadas anteriores, configuraram uma estratégia eficaz no combate aos microrganismos resistentes, atualmente se encontram estagnadas e em declínio. Esse cenário deriva de embargos financeiros e regulatórios que limitam as instituições de pesquisas, indústrias e laboratórios farmacêuticos e empresas de biotecnologia (ÅRDAL et al., 2020; COURTEMANCHE et al., 2021).

A resistência é uma adversidade produzida por uma gama de fatores e necessita ser confrontada por intervenções fundamentadas na abordagem de Saúde Única, por meio de estratégias multidisciplinares que contemplem práticas de prevenção e controle adaptadas às distintas realidades (DAVIES; OXLADE, 2021; PILLONETTO et al., 2021).

2.6. O impacto da resistência na medicina humana e veterinária

A emergência e disseminação de microrganismos que, ao adquirirem novos mecanismos de resistência, sobreviveram aos fármacos anteriormente eficazes,

reduzem ou impossibilitam a efetividade de estratégias terapêuticas na medicina humana e veterinária (LIN et al., 2015; PALMA; TILOCCA; RONCADA, 2020).

No que tange às implicações para saúde humana, é perceptível que as intervenções médicas amparadas nos antimicrobianos se apresentam menos eficazes na prevenção e tratamento exitoso de doenças persistentes, com consequente aumento nas taxas de morbidade e mortalidade (ALLCOCK et al., 2017; AHMAD; KHAN, 2019; WHO, 2020).

Nos ambientes de cuidados em saúde, a resistência provoca ineficiência dos tratamentos e prolonga as internações hospitalares, possibilitando maior risco de complicações após os procedimentos médicos e retardo na recuperação, assim como requer a utilização de fármacos mais potentes. No cenário econômico, menciona-se o afastamento das atividades laborais, embargos ao mercado internacional e empecilhos na produção animal. Dessa forma, é notório os custos atribuíveis aos cuidados em saúde, assim como, o impacto negativo para economia (DADGOSTAR et al., 2019; MOREL et al., 2020).

Estima-se que, anualmente, mais de 670.000 infecções com bactérias resistentes ocorram nos países europeus, com morte de 33.000 indivíduos e danos superiores a 1,1 bilhões de euros para o sistema de saúde (OECD, 2019). Nos Estados Unidos da América, a cada ano, ocorrem 2,8 milhões de infecções com bactérias resistentes e morte de 35.000 pessoas, com custos à saúde estimados em 4,6 bilhões de dólares (CDC, 2019). Na América Latina, mais de 25% dos isolados de *S. aureus* foram resistentes e facultaram o aumento de custos com antibioticoterapia em mais de seis vezes e aumento em quase três vezes das hospitalizações, com aumento em 45,2% da taxa de mortalidade (DA SILVA; ESPINAL; RAMÓN-PARDO, 2020).

As infecções por patógenos resistentes, sobretudo por agentes bacterianos, também ocorrem na medicina veterinária e implicam no sofrimento para os animais, em preocupações para os tutores e no aumento de custos com a saúde animal (PALMA; TILOCCA; RONCADA, 2020; WEESE et al., 2015). Todavia, o impacto amplo dos custos na medicina veterinária não é alvo de pesquisas. É presumível que os custos assumem destaque menos impactante quando se refere aos humanos ao nível econômico-financeiro global. Em relação aos tutores, os gastos com os cuidados veterinários se tornam consideráveis (BENGTSSONE; GREKO, 2014; FOSTER; TREPANIER; GINN, 2014). Clínicas e hospitais veterinários também podem ser

afetados economicamente, com custos relatados que atingem valores equivalentes a 4,12 milhões de dólares (DALLAP-SCHAER; ACETO; RANKIN, 2010).

Em virtude da persistência de infecções ocasionadas por microrganismos resistentes aos antimicrobianos em animais de companhia, é observada a redução das opções de fármacos e a ineficiência da terapia. Concomitantemente aos tratamentos refratários, se prolonga a duração da doença e o tempo de internação, assim como o número de óbitos e de portadores da infecção (LAXMINARAYAN et al., 2013; BENGTSSONE; GREKO, 2014).

Quanto à dimensão emocional, a morte ou eutanásia do animal em decorrência de infecções por agentes resistentes, proporcionaria um impacto negativo. A vivência do luto, em razão dos fortes elos afetivos compartilhados entre indivíduos com seus cães e gatos, afeta diretamente os contactantes desses animais, como seus tutores ou demais membros da família e, possivelmente, a equipe veterinária (ADRIAN; STITT, 2017; SAVALLI; MARITI, 2020).

2.7. **Resistência aos beta-lactâmicos em** *Staphylococcus aureus*

A descoberta acidental da penicilina por Fleming iniciou a intitulada era dos antimicrobianos em 1928. No entanto, a conduta terapêutica da sua prescrição foi estabelecida na década de 1940, sendo bem-sucedida no controle de infecções bacterianas entre os soldados da Segunda Guerra Mundial (FLEMING, 1980; KLEIN et al., 2017).

Em meados de 1944, as infecções ocasionadas por *S. aureus* eram satisfatoriamente contidas e apenas 5% das cepas eram de *S. aureus* resistentes à penicilina (PRSA). Todavia, o uso imprudente e em demasia conferiu a expansão de PRSA com prevalência superior a 80%, valor também encontrado para amoxicilina e ampicilina (LI et al., 2007; SPELLBERG; GILBERT, 2014). Entre os anos de 1950 e 1960, indivíduos colonizados por PRSA foram detectados em ambientes hospitalares e comunitários e as infecções ocasionadas por essas cepas resistentes tornaram-se um problema clínico substancial (PEACOCK; PATERSON, 2015; WALSH; WENCEWICZ, 2020).

Mais à frente, pesquisadores substituíram a cadeia aminoadipoil naturalmente presente na penicilina e desenvolveram variantes semissintéticas, a exemplo da meticilina (celbenin), cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, nafcilina e oxacilina (FOSTER, 2017). A meticilina foi empregada primariamente na rotina clínica em 1959

com êxito no controle de infecções ocasionadas por PRSA (FOSTER, 2017; KHOSHNOOD et al., 2019).

No período entre outubro de 1959 e novembro de 1960, mais de 5.000 estirpes oriundas do Reino Unido foram analisadas pelo Staphylococcal Reference Laboratory, sendo detectada a elevação das concentrações inibitórias mínimas (CIMs) para a meticilina em três isolados e assim foi realizado o primeiro relato de MRSA. Destaca-se que a resistência foi constatada após dois anos da introdução do fármaco na prática clínica (JEVONS, 1961). Antagônico ao estreito espectro de resistência à penicilina, a resistência à meticilina abrange amplamente a classe dos beta-lactâmicos, conferindo resistência às penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos (CHAMBERS; DELEO, 2009; PILLAI; LATHA; SARKAR, 2012).

A meticilina foi abundantemente empregada, mas por ser um composto ácido lábil e possibilitar a intoxicação de humanos foi substituída por semelhantes mais estáveis, como a oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina e flucloxacilina (FOSTER, 2017; GRAYSON et al., 2017), mas o termo *S. aureus* resistente à meticilina permanece sendo utilizado (LEE et al., 2018). O uso extensivo e excessivo de beta-lactâmicos de primeira geração foram os responsáveis pela propagação do MRSA e não a introdução da meticilina na rotina clínica. Esse fármaco teria sinalizado uma pressão seletiva e provocado à disseminação nosocomial de uma variante pré-existente (HARKINS et al., 2017).

Os primeiros isolados de MRSA foram provenientes do mesmo hospital do Reino Unido e partilhavam o mesmo fenótipo e semelhante perfil de resistência (penicilina, estreptomicina e tetraciclina), apontando para um parentesco (JEVONS, 1961). No transcorrer de dois anos foi possível identificar MRSA na Dinamarca (ERIKSEN; ERICHSEN, 1964). Os isolados identificados no Reino Unido e Dinamarca, no início dos anos 1960, foram os primeiros clones epidêmicos de MRSA.

Análises genéticas por meio de *Multilocus sequence Typing* (MLST) do MRSA primordial revelaram que os isolados eram do tipo de sequência (ST) 250, linhagem pertencente ao complexo clonal (CC) 8 e carregavam o cassete cromossômico estafilocócico mec (SCCmec) do tipo I (ST250-MRSA-I), portanto, os clones primordias de MRSA de origem humana e recuperados a partir de amostras hospitalares (DEVRIESE et al., 1972; CRISÓSTOMO et al., 2001; ENRIGHT et al., 2002).

Os clones iniciais se disseminaram e ocasionaram infecções por todo o continente europeu entre 1960 e 1970, com redução na prevalência na década de 1980. A variante de *locus* único ST247-MRSA-I surgiu por intermédio de mutações e foi inicialmente relatada em 1964 na Dinamarca. Esse parente próximo foi mais bem sucedido na sua disseminação e persistência e permaneceu ocasionando surtos na Europa até a década de 1990 (CRISÓSTOMO et al., 2001; ENRIGHT et al., 2002; OLIVEIRA; TOMASZ; LENCASTRE, 2002; GOMES; WESTH; LENCASTRE, 2006).

Posterior aos cinquenta anos do aparecimento do primeiro MRSA foi esclarecido que as distintas linhagens resultaram de cepas de S. aureus susceptível à meticilina (MSSA) que, ao adquirirem distintas variantes aos diferentes tipos de SSCmec, se tornaram resistentes (HARKINS et al., 2017; LEE et al., 2018).

2.7.1. Mecanismos de resistência de *S. aureus* aos beta-lactâmicos

S. aureus exibe resistência aos antimicrobianos beta-lactâmicos mediante ou síntese de enzimas beta-lactamases ou pela produção de proteína análoga à proteína de ligação à penicilina - 2 (PBP – 2). Uma vez que os antimicrobianos beta-lactâmicos inibem a síntese da parede celular, o seu mecanismo de ação é direcionado para as enzimas bacterianas responsáveis pela formação e reticulação do peptidoglicano (GILBERT, 2020).

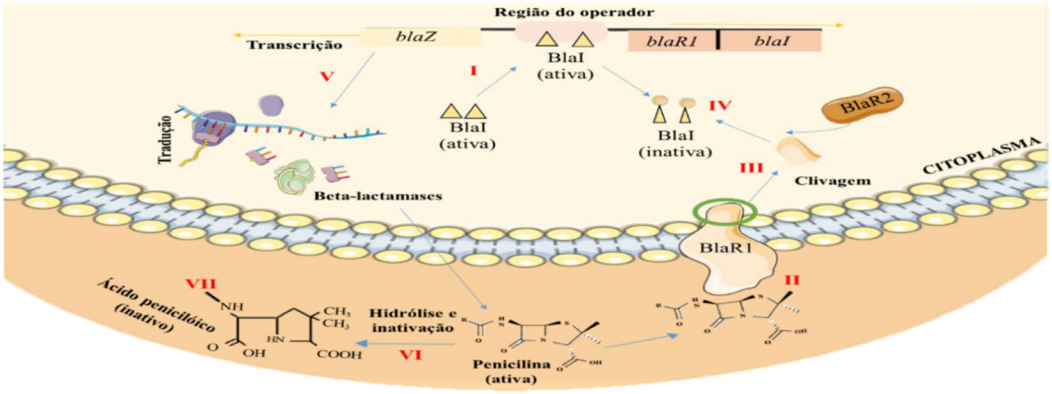
As enzimas PBPs são responsáveis pela transglicosilação e transpeptidação. Ao passo que o domínio transglicosilase catalisa a formação das cadeias de glicano, o domínio transpeptidase catalisa a reticulação entre as cadeias peptídicas da estrutura peptideoglicana (MÜNCH; SAHL, 2015). Os antimicrobianos pertencentes ao grupo das penicilinas, em geral, se assemelham ao análogo estrutural da D-alanil-D-alanina (D-Ala4-D-Ala5) e esse composto compete pelo sítio ativo da enzima transglicolilase-transpeptidase PBP - 2 (WALSH; WENCEWICZ, 2020).

O análogo se acopla ao resíduo de serina no sítio ativo da transpeptidase e configura um composto intermediário estável denominado peniciloil-O-serina, dessa forma, o sítio ativo da enzima é bloqueado e a biossíntese do peptidoglicano cessa até que ocorra a hidrólise do composto. Sem a presença das ligações cruzadas, não há rigidez de membrana e sem a possibilidade de resistir ao turgor interno, à medida que há aumento na pressão osmótica, a parede celular cede e há lise celular (FOSTER, 2017).

A biossíntese de beta-lactamases/penicilinase por *S. aureus* foi a estratégia inicial frente aos antimicrobianos beta-lactâmicos, principalmente, ao grupo das penicilinas. Essas enzimas se associam não covalentemente ao anel beta-lactâmico, na porção do sítio ativo do resíduo de serina, hidrolisando a ligação amida do anel beta-lactâmico, consequentemente, há inativação do antimicrobiano (BROOK, 2017).

As beta-lactamases são codificadas pelo gene estrutural *blaZ* que é carreado pelo Transposon (Tn) 552. Essas sequências de ácido desoxirribonucleico (ADN) estão presentes ou integradas no cromossomo bacteriano ou em plasmídeo e, em virtude da sua localização, a resistência emerge ou pela disseminação de clones resistentes ou por transferência horizontal de elementos móveis contendo o gene *blaZ.* A transferência é considera a estratégia mais eficiente na disseminação (AGUAYO-REYES et al., 2018; PIZAURO et al., 2019). A expressão das beta-lactamases (FIGURA 2) é induzida pela presença de um fármaco beta-lactâmico. O blaZ está sob o domínio de genes reguladores como o antirrepressor blaR1 e o repressor blaI. O arranjo conta também com a proteína de clivagem (BlaR2) e a transdutora de sinal (BlaR1) (LOW, 2003; HAO et al., 2012).

Figura 2. Ilustração dos mecanismos moleculares de resistência, em *S. aureus*, à penicilina.



(I): Na inexistência de penicilina, a proteína BlaI na sua conformação ativa se conecta à região do operador e reprime a transcrição dos genes blaZ e blaR - blaI. (II): Na presença de penicilina, a ligação desta à BlaR1, estimula a ação autocatalítica dessa proteína sinal, gerando proteína com função de protease. (III – IV): A proteína BlaR1 ativa, juntamente, com a BlaR2 se encarregam de inativar a proteína BlaI, dessa forma, é impossível que haja a ligação com o operador. (V): Ocorre a transcrição dos genes blaZ e blaR1 - blaI e, em seguida, na etapa da tradução, são sintetizadas as respectivas proteínas, exemplificando, as beta-lactamases. (VI): As beta-lactamases hidrolisam o anel beta-lactâmico da penicilina. (VII): Ocorre formação do ácido penicilóico, forma inativa da penicilina. FONTE: Adaptado de Low (2003).

Na presença de beta-lactâmicos, há o reconhecimento desses fármacos pela proteína transmembrana de sinal (BlaR1) que sofre ativação autocatalítica e forma fragmentos proteicos que clivam e inativam a proteína repressora de ligação ao DNA

(BlaI ativa). Dessa forma, ocorre a transcrição dos genes blaZ e blaR1 - blaI e a síntese de beta-lactamases que hidrolisam o anel beta-lactâmico e culmina na formação de ácido penicilóico, a forma inativa do fármaco (LOW, 2003; HAO et al., 2012).

O outro mecanismo de resistência em *S. aureus*, diz respeito à resistência à meticilina e aos demais beta-lactâmicos. E ocorre pela síntese de uma proteína homóloga a PBP – 2, a PBP - 2a ou PBP - 2', que não é vulnerável aos beta-lactâmicos em virtude do seu sítio ativo alvo estar localizado em uma bolsa profunda e inacessível (AQIB et al., 2017; BECKER et al., 2018).

A PBP – 2a pode ser a responsável pela biossíntese do peptidoglicano se a PBP – 2 for inativada na presença de antimicrobianos beta-lactâmicos, assim, se conserva a síntese da estrutura estável do peptidoglicano e se mantém o crescimento e reprodução das bactérias. Além disso, as estirpes MRSA na presença de beta-lactâmicos irão apresentar sua parede celular com efeitos pró-inflamatório mais potentes e ocasionarão gravidade nas infecções (MÜLLER et al., 2015).

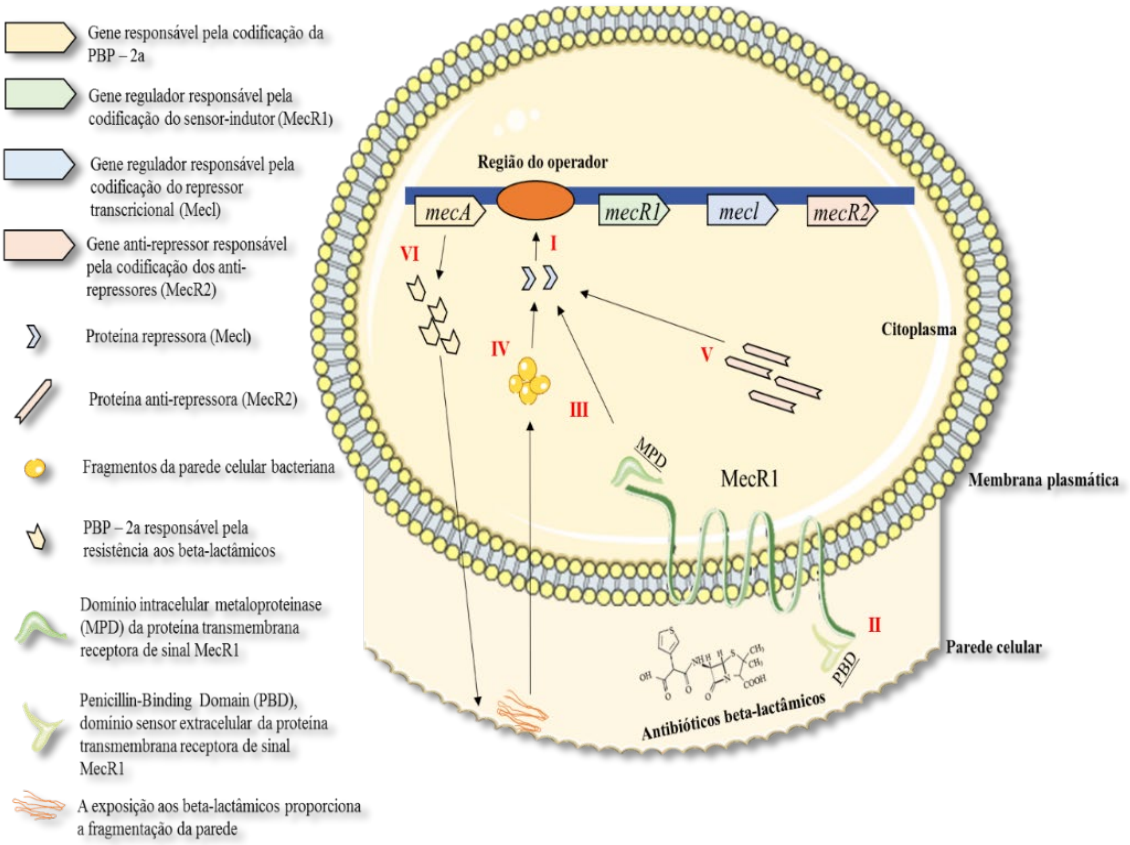
A codificação da proteína homóloga está a cargo do gene *mecA* presente no elemento genético móvel SSCmec (SHORE et al., 2011; LIU et al., 2016). A transcrição do *mecA* é controlada por genes reguladores *mecR1* - *mecI que* codificam, respectivamente, proteína sensor-indutor e repressora (LLARRULL; FISHER; MOBASHERY, 2009; FISHER; MOBASHERY, 2016).

O arranjo genético do *mecA* é semelhante ao do *blaZ*. A interferência entre os dois sistemas e os mecanismos de transdução de sinal envolvem etapas proteolíticas e a fosforilação de proteínas regulatórias. Os mecanismos que regulam a expressão gênica de ambos são considerados idênticos (LLARRULL; FISHER; MOBASHERY, 2009; FISHER; MOBASHERY, 2016). No entanto, o gene *mecA* pode apresentar, além do já mencionado, uma regulação por um sistema triplo, com um anti-repressor (gene *mecR2)*. Esse arranjo em sistema triplo é inabitual no controle transcricional em bactérias (ARÊDE et al., 2012).

Os mecanismos genéticos (FIGURA 3) relacionados à transcrição do gene *mecA* contemplam a conexão da meticilina ou outro antimicrobiano beta-lactâmico ao domínio extracelular da proteína receptora de sinal (MecR1) e, consequentemente, a proteólise de proteínas repressoras (MecI*)* ou pelo domínio intracelular metaloproteinase (MPD) da MecR1 ou pelos fragmentos da parede celular originados

da ação dos antimicrobianos ou, ainda, pelos anti-repressores codificados pelo gene MecR2 (ARÊDE et al., 2012; PEACOCK; PATERSON, 2015).

Figura 3. Mecanismos moleculares de resistência aos beta-lactâmicos em *S. aureus*.



(I): Na situação, em qual a bactéria não é exposta ao fármaco, a transcrição do gene mecA é inibida pela ligação da proteína repressora (MecI) à região do operador. (II): Na presença de beta-lactâmicos, há o reconhecimento desses pela proteína transmembrana receptora de sinal MecR1. Ocorre ligação dos antimicrobianos à Penicillin-Binding Domain (PBD) da proteína. (III): Ao passo que na porção interna da proteína, o domínio intracelular metaloproteinase (MPD) é liberado para o meio, após a ativação autolítica. O domínio indutor ativado de MecR1 cliva os repressores MecI ligados ao promotor, portanto, permite a transcrição do gene mecA e, também, de mecR1 - MecI. (IV): A exposição aos beta-lactâmicos proporciona a fragmentação da parede celular e esses fragmentos adentram o interior da célula bacteriana e servem como coativadores e se ligam à proteína MecI, promovendo sua degradação, consequentemente, dissociação com a região do operador e possibilitando a transcrição dos genes. (V): Há a ação proteolítica sobre os repressores MecI, pelas proteínas anti-repressoras codificadas pelo gene MecR2, consequentemente, a transcrição dos genes. (VI): Transcrição do gene mecA, produção de PBP2a e, portanto, expressão de resistência à meticilina. FONTE: Adaptado de Arêde et al. (2012); Peacock; Paterson, (2015).

A proteólise de MecR1 permite a desconexão com a região do operador e a transcrição do gene *mecA*, seguida da produção de PBP – 2a e a expressão de resistência à meticilina (ARÊDE et al., 2012; PEACOCK; PATERSON, 2015).

A expressão de outros genes *mec* homólogos como *mecB* e *mecC* também foi relatada em *S. aureus,* conferindo resistência à meticilina (BECKER et al., 2018; LONCARIC et al., 2019). Inicialmente, o gene *mecB* foi designado como $mecA_m$, acreditando-se que constituiu uma conformação primordial de um complexo de genes

de resistência à meticilina pertencente ao gênero *Macrococcus* (BABA et al., 2009; TSUBAKISHITA et al., 2010).

Em geral, os maiores detalhes sobre o gene partem de estudos genômicos em *Macrococcus canis*, relatando-se que o *mecB* pode ser encontrado ou em cromossomo (SCCmec) ou em plasmídeo e, assim como *blaZ* e *mecA* foi identificado em um operon com genes reguladores (GÓMEZ-SANZ et al., 2015; CHANCHAITHONG et al., 2019).

A recuperação desse gene em um plasmídeo de *Staphylococcus aureus* e a possibilidade de transferência gênica entre os dois gêneros bacterianos, aumenta o risco da disseminação de estirpes resistentes. No entanto, há carência de estudos para esclarecer tanto a prevalência de resistência à meticilina causada por *mecB* entre MRSA e MRS, quanto dos mecanismos moleculares e celulares, em estafilococos, desencadeados com a sua expressão (BECKER et al., 2018; LEE et al., 2018).

Outro gene do complexo *mec*, com o funcionamento e seu impacto mais elucidado, é o *mecC* que exibe 70% de identidade das sequências de nucleotídeos com *mecA* e codifica uma proteína homóloga à PBP2a denominada de PBP2c. As proteínas compartilham 63% de similaridade de aminoácidos, mas diferem em características estruturais e funcionais (GARCÍA-ÁLVAREZ et al., 2011). No que diz respeito às propriedades de ligação aos beta-lactâmicos, a PBP2c apresenta afinidade de ligação quatro vezes maior para oxacilina do que a PBP2a.

Em estirpes de *S. aureus* que possuem o elemento SCCmec XI, *mecC* é o determinante genético que atribui resistência aos beta-lactâmicos (BALLHAUSEN et al., 2014; MACFADYEN et al., 2019). Os isolados MRSA que abrigam *mecC* pertencem a uma linhagem associada aos animais e foi recuperada de algumas espécies com destaque para os bovinos (ZARAZAGA et al, 2018; GÓMEZ et al., 2021). Foi sugerido que o surgimento ocorreu em ruminantes e, posteriormente, aconteceu dispersão para os humanos (GARCIA-ALVAREZ et al., 2011).

Mediante o acompanhamento epidemiológico e sequenciamento do genoma foi evidenciada a transmissão zoonótica de MRSA detentor do gene *mecC* (HARRISON et al., 2013; GARCÍA-GARROTE et al., 2014; AIRES-DE-SOUSA, 2017; FISHER; PATERSON, 2020). Há relatos da detecção de cepas MRSA *mecC* – positivo em cães e gatos, representando assim o potencial risco zoonótico (WALTHER et al., 2012b; MEDHUS et al., 2013; PATERSON; HARRISON; HOLMES, 2014; DROUGKA et al., 2016; KASPAR et al., 2018). No entanto, até o momento, não há relatos de MRSA

portador de *mecC* recuperados de cães e gatos no continente americano, mas é plausível que eles estejam presentes sem serem detectados, assim como MRSA *mecC* – positivo que foi identificado no gado recentemente na América Latina (SILVA et al., 2021).

2.7.1.1. Epidemiologia de MRSA

Desde a emergência e caracterização como MRSA, as estirpes eram relatadas em todo o mundo como agentes de infecções somente em hospitais. A partir dos anos de 1970 e, por muitos anos, foram compreendias como patógenos nosocomiais atrelados, exclusivamente, aos cuidados em saúde (HA-MRSA) (MEDIAVILLA et al., 2012).

Os clones primordiais de MRSA, detectados em hospitais no Reino Unido e Dinamarca, abrangeram territórios além da Europa e, posteriormente, foram substituídos por novos clones ainda associados aos ambientes de saúde. HA-MRSA foi responsável por infecções hospitalares na América do Norte (CHAMBERS; DELEO, 2009; ENRIGHT et al., 2002), Ásia (SONG et al., 2011; ZUO et al.,2021) e Europa (JOHNSON, 2011; KNIGHT et al., 2012). As cepas HA-MRSA apresentavam resistência, além de todos os antimicrobianos beta-lactâmicos disponíveis, aos demais fármacos não beta-lactâmicos comumente utilizados em ambientes de saúde, sendo assim, foram responsáveis por tempos de internação prolongados e elevadas taxas de mortalidade (HENDERSON; NIMMO, 2018).

As cepeas HA-MRSA possuiam detecção superior a 50% de todos os S. aureus isolados em alguns países (STEFANI et al., 2012) e permaneceram com elevada prevalência nas infecções hospitalares até meados dos anos 2000, quando estratégias e práticas de controle foram empregadas em ambientes hospitalares para prevenir a transmissão nosocomial de MRSA, sendo eficientes e promovendo tendências decrescentes na epidemiologia e etiologia de infecções por HA-MRSA na Austrália (MITCHELL et al., 2014), Estados Unídos (DANTES et al., 2013), Europa (ROLAIN et al., 2015) e países da Ásia (MENDES et al., 2013).

No entanto, relatos esporádicos de MRSA ocorrendo em indivíduos sem contato prévio com os serviços de saúde começaram a aparecer nas décadas de 1980 e 1990, reportando-se surtos de infecções de pele, na América do Norte, entre crianças saudáveis, jogadores de futebol e prisioneiros (CDC, 2001; FRIDKIN et al.,

2005; TENOVER; GOERING, 2009) e em populações indígenas na Austrália Ocidental (CHAMBERS; DELEO, 2009).

Uma mudança considerável na epidemiologia de MRSA, na década final do século XX, foi notada e referenciada quando se detectou novos clones de MRSA em ambientes comunitários não congêneres aos cuidados em saúde (CA-MRSA) (LINDSAY, 2013; OTTO, 2013). Esses noves clones, CA-MRSA, eram identificados em indivíduos isentos de hospitalizações ou procedimentos cirúrgicos correntes ou anteriores a 12 meses, sem cateteres e outros dispositivos médicos e, ainda, que não residiam em instituições de cuidado ou que realizassem diálise (SUNG et al., 2012).

Os isolados CA-MRSA e HA-MRSA eram, inicialmente, diferenciados pelos determinantes genéticos heterogêneos e pelas apresentações clínicas e dos fatores de risco para infecção serem distintos, no entanto, desde a década de 1990 foi observado mudanças na epidemiologia dessas cepas e evidenciado a capacidade de uma ocorrer no nicho da outra, além de aquisições genéticas que tornaram os padrões mais homogêneos (DAVID; DAUM, 2010; POPOVICH et al., 2017). Dessa forma, a distinção entre os dois grupos epidemiológicos tornou-se menos clara e, atualmente, para investigações mais fidedignas das cepas de MRSA é necessário o emprego de técnicas genômicas (OTTER; FRENCH, 2012; HENDERSON; NIMMO, 2018).

Ainda nos anos 2000, em investigação na Holanda, percebeu-se maior taxa de prevalência de MRSA em criadores de suínos do que em indivíduos internados, assim como a presença de MRSA em uma criança e, posteriormente, nos demais membros da sua família, sendo a cepa detentora de características divergentes das encontradas em HA-MRSA e CA-MRSA (VOSS et al., 2005).

Novos estudos conduzidos na Europa reconheceram animais, sobretudo, os produtores de alimentos (aves, gado e suínos) como reservatórios para colonização por MRSA em humanos (GARCIA-ALVAREZ et al., 2012). Essas novas descobertas crescentes sustentavam a associação da colonização por MRSA à exposição de animais, emergindo o terceiro grupo epidemiológico, MRSA associado ao gado ou à pecuária (LA-MRSA) (REISCHL et al., 2009; ALAKLOBI et al., 2015).

A transmissão ocorre entre diferentes espécies de animais para humanos que excercem atividades em contato próximo com animais colonizados, a exemplo, dos médicos veterinários e trabalhadores da fazenda (LOZANO et al., 2012; VAN ALEN et al., 2017), verificando-se também a transmissão desse grupo para os membros das

famílias desses profissionais, através da transmissão intradomiciliar (VOSS et al., 2005; LARSEN et al., 2015; GEBREYES et al., 2020).

Portanto, humanos em contato próximo com animais, sobretudo médicos veterinários, têm maior risco de serem colonizados por LA-MRSA em relação ao resto da população (HUBER et al., 2010; MROCZKOWSKA et al., 2017). No entanto, em diferentes países, foi relatado LA-MRSA em indivíduos sem ligação com o gado, evidenciando propagação por contaminação ambiental ou ainda, a transmissão alimentar (LARSEN ET AL., 2015; AIRES-DE-SOUSA, 2017). É reconhecido que humanos colonizados por esse grupo podem o transmitir para outros humanos, ambiente e animais (CRESPO-PIAZUELO; LAWLOR, 2021).

HA, CA e LA – MRSA apresentam mudanças significativas na epidemiologia, assim como compartilham elementos genéticos e alguns clones estão presentes em mais de um grupo de classificação, dessa forma, a distinção dos grupos se mostra ainda mais difícil (ABD EL-HAMID et al., 2019; ELSTRØM et al., 2019).

2.7.2. O mosaico de resistência em *S. aureus*

A resistência em *S. aureus* não se restringe somente aos beta-lactâmicos. Compreende-se que na espécie, os padrões de resistência foram delineados pela emergência de cepas distintas que adquiriram mecanismos de resistência aos mais diversos antimicrobianos (SAKOULAS; MOELLERING, 2008).

Os glicopeptídeos, especialmente a vancomicina, são tidos como os padrões-ouro para o tratamento efetivo nas infecções graves por MRSA (ZAMONER et al., 2019). Todavia, a detecção de *Enterococcus* spp. resistentes à vancomicina (VRE) no mesmo período de introdução do fármaco na rotina clínica, despertou preocupação com a resistência em *S. aureus*, em virtude da possibilidade de transferência horizontal do gene entre essas bactérias (KOBAYASHI; MUSSER; DELEO, 2012; MCGUINNESS; MALACHOWA; DELEO, 2017).

Em 1997, foi registrado oficialmente tanto o primeiro isolado clínico de *S. aureus* com resistência intermediária à vancomicina (VISA), de um paciente no Japão, quanto à suscetibilidade reduzida ao antimicrobiano, em um enfermo durante tratamento em ambulatório estadunidense (CDC, 1997a, b; HIRAMATSU et al., 1997). O fenótipo VISA é, comumente, precedido por um fenótipo intermediário, o VISA heterogêneo (hVISA). As estratégias moleculares que implicam no surgimento do hVISA são parciais, no entanto, há sugestões que o fenótipo esteja relacionado à

exposição de cepas de *S. aureus* aos antimicrobianos não glicopeptídicos, como os beta-lactâmicos (ROCH et al., 2014; HAABER et al., 2015). Até junho de 2002, havia oito casos confirmados de VISA nos Estados Unidos e foi relatado o primeiro caso de infecção por *S. aureus* resistente à vancomicina (VRSA) em humano, obtido de um isolado de cateter (CDC, 2002).

As estratégias para o tratamento de cepas de MRSA necessitam de distintas classes de antimicrobianos, com frequência do uso de fármacos da família macrolida-lincosamida estreptogramina B (MLS B), em especial, o emprego da clindamicina (DELIALIOGLU et al., 2005; DEOTALE et al., 2010). No entanto, casos isolados de infecção por *S. aureus* resistente à eritromicina, lincomicina e clindamicina foram reportados em 1967 (MCGEHEE; BARRE; FINLAND, 1968).

Outra classe eficaz no tratamento de infecções por MRSA são os aminoglicosídeos, bactericidas poderosos e comumente usados em combinação com beta-lactâmicos ou glicopeptídeos para tratar infecções estafilocócicas, especialmente, as mais complicadas (MAHDIYOUN et al., 2016). Nos anos de 1987 e 1990, foi relatada a resistência aos aminoglicosídeos em estafilococos na Europa (EUROPEAN STUDY GROUP ON ANTIBIOTIC RESISTANCE, 1987; DORNBUSCH et al., 1990).

A década de 1990 foi marcada tanto pela emergência de cepas resistentes à sulfonamidas e trimetoprima, quanto dos relatos da ineficiência, durante o tratamento de MRSA, de quinolonas de primeira geração, a exemplo, da ciprofloxacina (DALE et al., 1997; HAMPELE et al., 1997; HARNETT; BROWN; KRISHNAN, 1991; MULLIGAN et al., 1987).

No início dos anos 2000, devido à utilização indevida de fármacos da classe das tetraciclinas como promotores de crescimento na pecuária, registrou-se tanto na medicina veterinária quanto humana, as primeiras cepas resistentes às tetraciclinas (TRZCINSKI et al., 2000; SCHMITZ et al., 2000; MOURABIT et al., 2021). No mesmo ano, relatava-se a emergência de cepas MRSA resistentes a linezolida, o fármaco da classe oxazolidinona é totalmente sintético, dessa forma, não se esperava a presença de reservatórios naturais de genes que estimulassem a resistência (KLOSS et al., 1999; PRYSTOWSKY et al., 2001; TSIODRAS et al., 2001; MORALES et al., 2010).

2.8. Transmissão de *S. aureus* e MRSA

Espécies do gênero *Staphylococcus* conseguem persistir em tecidos e plásticos, em média, por três meses (NEELY; MALEY, 2000). *S. aureus* pode subsistir por intervalos longos em itens inorgânicos. Sua sobrevivência nos objetos e superfícies tem potencial para disseminar cepas em diferentes ambientes, como os relacionados aos cuidados em saúde, os domiciliares e nos espaços públicos (STEPHENS et al., 2019).

A disseminação e transmissão do agente ocorre pelas interações intra e interespécie; a primeira faz alusão às interações entre os indivíduos e os membros de convívio íntimo, mas também nas relações diretas e indiretas dos colonizados com os ambientes, enquanto a última se refere ao compartilhamento com os animais, sobretudo, os de companhia e os de produção (SCOTT et al., 2013; KNOX; UHLEMANN; LOWY, 2015).

As formas mais importantes na disseminação e transmissão de *S. aureus* e MRSA é por contato direto da pele e mucosas ou com animais/humanos que estejam colonizados, ainda, por vetores mecânicos e fômites (BROENS et al., 2012; GRØNTVEDT et al., 2016), sucedendo com uma menor importância epidemiológica a aquisição por alimentos de origem animal (EFSA, 2009; GE et al., 2017; PONDIT et al., 2018).

S. aureus pode apresentar uma meia-vida de cinco dias até intervalos semanais mais longos em poeira e através dessas partículas é possível à propagação do agente por vários ambientes. Relatando-se a disseminação de MRSA entre propriedade rurais, sendo um risco potencial para os animais e trabalhadores, com também entre trabalhadores agrícolas que transportam, por meio de roupas cobertas de poeira, o agente para seu ambiente domiciliar (SEEDORF; SCHULZ; HARTUNG, 2005; FELD et al., 2018).

Os estafilococos aerotransportados podem percorrer, em teoria, distâncias até de 530m e se espalharem por distintas localizações, não somente entre fazendas, mas nos espaços públicos e nos associados aos cuidados em saúde (SHIOMORI; MIYAMOTO; MAKISHIMA, 2001; SEEDORF; SCHULZ; HARTUNG, 2005; BOS et al., 2016).

A dispersão de estirpes de *S. aureus* e as cepas resistentes aos antibióticos, sobretudo MRSA, permanecem ocorrendo com importância epidemiológica nos

ambientes e utensílios associados aos cuidados em saúde (HAUN; HOOPER-LANE; SAFDAR, 2016). As superfícies e objetos, com as quais os profissionais desses ambientes possuem estrito contato ou manipulação, apresentam maior viabilidade para contaminação por MRSA e servem como fômites (JARADAT et al., 2020). Havendo recuperação em equipamentos de trabalho (THAPA; SAPKOTA, 2017), em vestimentas (BATISTA et al., 2019; LENA et al., 2021) e em celulares (QADI et al., 2021).

Sendo confirmada a recuperação dessas cepas em armários e bandejas de cabeceira; mesas sobrepostas; manivelas; roupas de cama; cortinas; maçanetas e pisos de clínicas e hospitais (ROHR et al., 2009; KURASHIGE; OIE; FURUKAWA, 2016). Isolando-se também em profissionais da saúde e outros funcionários que desempenham funções em ambientes de cuidados em saúde (DANELLI et al., 2020; VOLGENANT et al., 2021).

O ambiente doméstico também é capaz de atuar na transferência de genes de resistência antimicrobiana, na disseminação e aquisição de MRSA entre os membros da família, incluindo os *pets*, e como reservatórios para recolonização de humanos (HOGAN et al., 2019; HUET al., 2021). Nesses ambientes, já foi recuperado MRSA em esponjas ou buchas de limpeza (SHIM; CHUNG; LEE, 2017), assim como em roupas de cama, controle remoto de televisão e toalha de mão do banheiro (FRITZ et al., 2014), bancadas, pias, ralos e torneiras de cozinha, pano de prato e em pias de banheiro e em banheiras (SCOTT; DUTY; CALLAHAN, 2008).

A contaminação de itens e superfícies e a possível disseminação de MRSA ocorre em ambientes com alta rotatividade de indivíduos, como creches (HO et al., 2012), escolas (OTHMAN et al., 2021), instalações *fitness* (DALMAN et al., 2019), instituições geriátricas (DA SILVEIRA et al., 2018; SASAHARA et al., 2020) e em estações de tratamento de águas residuais (KOZAJDA; JEŻAK, 2020). Também ocorrem em espaços públicos, como ônibus urbanos CONCEIÇÃO et al., 2013) e aeroportos (SCHAUMBURG et al., 2016; CHEN et al., 2018). Devido à sua circulação intermitente, moedas e notas monetárias também se mostraram contaminadas por MRSA (GEDIK; VOSS; VOSS, 2013; AHMED; MASHAT, 2015).

2.8.1. Elo homem e animais de companhia e a transmissão de *S. aureus*

S. aureus e MRSA podem ser transmitidos da espécie humana para animais vertebrados, assim como esses atuam como reservatório para a transmissão das

bactérias para humanos. As infecções por esses patógenos nosocomiais ocorrem em humanos e animais e são transmitidas em ambas as direções, sendo classificadas como anfixenoses, portanto, apresentam relevância para medicina veterinária e para saúde pública (ROSSI; CERQUETELLA; ATTILI, 2016; KASPAR et al., 2018; KÖCK; CUNY, 2020).

Na década de 1970, na Bélgica, relatava-se a recuperação de MRSA em vacas acometidas de mastite (DEVRIESE; VAN DAMME; FAMEREE, 1972), após essa investigação inicial, outros relatos foram registrados sobre a colonização por MRSA em animais de companhia, em animais da fazenda e pássaros selvagens (MORENO-GRÚA et al., 2018; RUIZ-RIPA et al., 2019).

A atenção inicialmente era voltada para animais em sistemas intensivos, tido como os reservatórios primários de MRSA (EFSA, 2009), com a transmissão humano-animal sendo investigada, principalmente, no ambiente associado à pecuária, com relatos envolvendo pequenos ruminantes (VAUTOR et al., 2003) e suínos (VOSS et al., 2005), no entanto, antes da década de 1990 já se relatava a disseminação interespécie com animais domésticos, através do relato de mesma cepa de MRSA entre funcionários, pacientes e um felino, todos de uma casa de repouso para idosos no Reino Unido (SCOTT et al.,1988).

Outras investigações surgiram e corroboraram com a transmissão interespécie de cães e gatos para seus contactantes humanos, com a descrição desses animais colonizados pela mesma cepa dos seus tutores e com a transmissão ocorrendo no domicílio (FAIRES; TATER; WEESE, 2009; HANSELMAN et al., 2009) e a transmissão de estirpes de MRSA entre animais atendidos e a equipe veterinária (BAPTISTE et al., 2005; DROUGKA et al., 2016; WORTHING et al., 2018c; NERADOVA et al., 2020).

Há vários fatores que influenciam a transmissão do MRSA entre animais e humanos, a exemplo, a intensidade e período de duração do contato animal (GRAVELAND et al., 2011), dessa forma, a relação entre os animais de companhia e seus proprietários infere proximidade ou contato direto, assim como, o compartilhamento de espaços e objetos no domicílio, o que potencializa a transmissão mútua de bactérias, como *S. aureus* e estirpes resistentes (WALTHER et al., 2012a; WIELER et al., 2011). Além disso, há a ameaça potencial de transferência de genes de resistência entre as cepas que colonizam humanos e os pequenos animais (POMBA, et al., 2017).

As demais espécies de *Staphylococcus* recuperadas de cães e gatos podem ser resistentes à meticilina (MRS) e a outras classes de antimicrobianos e, uma vez que a resistência nesse gênero bacteriano ocorre pelos mesmos genes, essas outras espécies assumem o papel de reservatórios genético e há potencial de transferência dos genes entre MRS e *S. aureus* (OTTO, 2009; HAABER; PENADÉS; INGMER, 2017; KASPAR et al., 2018).

No tangente a contaminação ambiental, não somente o espaço doméstico atua para transmissão interespécie, estudos enfatizam a contaminação hospitalar com agentes nosocomiais nas instalações veterinárias, demonstrando a disseminação pelas mãos e equipamentos dos profissionais que, por sua vez, podem propagar os patógenos para os animais e seus tutores ou vice-versa (MORGAN et al., 2012; SCHMITT et al., 2021; STULL; WEESE, 2015; VERDIAL et al., 2021). Em clínicas e hospitais destinados aos atendimentos de cães e gatos, há recuperação de MRSA tanto em superfícies de contato humano e animal quanto as de contato, exclusivamente, humano (HOET et al., 2011; PERKINS et al., 2020; WORTHING et al., 2018).

Há registros de contaminação por MRSA em superfícies tocadas por várias pessoas (portas) e pacientes (carrinhos) (HOET et al., 2011). A detecção de S. aureus e de cepas MRSA também se deu em superfícies de contato exclusivamente humano, nas superfícies de contato direto com vários animais e superfícies de contato com pessoas e animais (ROJAS et al., 2017; WORTHING et al., 2018b; PERKINS et al., 2020).

Ainda que a colonização de cães e gatos por *S. aureus* e MRSA e a circulação desses agentes entre esses animais e seus contactantes humanos tenham sido conduzidos em outros países, há escassez desse tipo de investigação no Brasil, com poucos relatos reportados (PENNA et al., 2013b; QUITOCO et al., 2013; FABRI et al., 2021; PENNA et al., 2021) e esses estudos estão concentrados na região Sul e Sudeste do país.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Investigar a presença de *Staphylococcus aureus* resistentes aos antimicrobianos em humanos, animais e no ambiente do Hospital Veterinário do Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco - HOVET-DMV-UFRPE.

3.2. Objetivos Específicos

- ✓ Isolar *S. aureus* em Médicos Veterinários atuantes no HOVET-DMV-UFRPE e nos cães e gatos atendidos, assim como em seus tutores;
- ✓ Isolar *S. aureus* em equipamentos e utensílios pertencentes aos profissionais, assim como no ambiente do HOVET-DMV-UFRPE;
- ✓ Detectar a presença dos genes de resistência aos beta-lactâmicos, às quinolonas e tetraciclinas nos isolados de *S. aureus*;
- ✓ Caracterizar o perfil fenotípico de resistência aos antimicrobianos dos isolados de *S. aureus*.

4. REFERÊNCIAS

ABBOTT, Y. et al. Toxigenic Corynebacterium ulcerans associated with upper respiratory infections in cats and dogs. **The Journal of Small Animal Practice**, v. 61, n. 9, p. 554–560, set. 2020.

ADHIKARI, R. P. et al. Inducible clindamycin and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in a tertiary care hospital, Kathmandu, Nepal. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 483, 11 jul. 2017.

ADRIAN, J. A. L.; STITT, A. Pet Loss, Complicated Grief, and Post-Traumatic Stress Disorder in Hawaii. **Anthrozoös**, v. 30, n. 1, p. 123–133, 2 jan. 2017.

AFRIDAYANI, M. et al. Relationship between hand hygiene behavior and Staphylococcus aureus colonization on cell phones of nurses in the intensive care unit. **Belitung Nursing Journal**, 30 jan. 2021.

AGUAYO-REYES, A. et al. Bases moleculares de la resistencia a meticilina en Staphylococcus aureus. **Revista chilena de infectología**, v. 35, n. 1, p. 7–14, 2018.

AHMAD, M.; KHAN, A. U. Global economic impact of antibiotic resistance: A review. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 19, p. 313–316, dez. 2019.

AHMED, O.; MASHAT, B. Occurrence of ESBL, MRSA and VRE pathogens in contaminated banknotes in Makkah, Saudi Arabia. **Glo. Adv. Res. J. Microbiol**, v. 4, p. 27–30, 1 mar. 2015.

AIRES-DE-SOUSA, M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among animals: current overview. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 23, n. 6, p. 373–380, 1 jun. 2017.

ALGAMMAL, A. M. et al. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA): One Health Perspective Approach to the Bacterium Epidemiology, Virulence Factors, Antibiotic-Resistance, and Zoonotic Impact. **Infection and Drug Resistance**, v. 13, p. 3255–3265, 22 set. 2020.

ALLCOCK, S. et al. Antimicrobial resistance in human populations: challenges and opportunities. **Global Health, Epidemiology and Genomics**, v. 2, ed 2017.

ALVARES, P. A.; MIMICA, M. J. Osteoarticular infections in pediatrics. **Jornal de Pediatria**, v. 96, p. 58–64, 17 abr. 2020.

AMINI, R. et al. Circulation and transmission of methicillin-resistant Staphylococcus aureus among college students in Malaysia (cell phones as reservoir). **Asian Biomedicine**, v. 6, n. 5, p. 659–673, 3 fev. 2017.

AQIB, A. I. et al. Antibiotic susceptibilities and prevalence of Methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolated from bovine milk in Pakistan. **Acta tropica**, v. 176, p. 168–172, dez. 2017.

ÅRDAL, C. et al. Antibiotic development — economic, regulatory and societal challenges. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, n. 5, p. 267–274, maio 2020.

ARÊDE, P. et al. The Anti-Repressor MecR2 Promotes the Proteolysis of the *mecA* Repressor and Enables Optimal Expression of β-lactam Resistance in MRSA. **PLOS Pathogens**, v. 8, n. 7, p. e1002816, 26 jul. 2012.

ASLAM, B. et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. **Infection and**

Drug Resistance, v. 11, p. 1645–1658, 10 out. 2018.

ASMAT, C.; CRUZ-VALDERRAMA, B.; CHAMAN, M. First report of Staphylococcus isolates identified by genomic analysis from rhizospheric soils of Capsicum annuum L. cv Piquillo. **Scientia Agropecuaria**, v. 11, n. 2, p. 237–240, 8 jun. 2020.

ASSONI, L. et al. Resistance Mechanisms to Antimicrobial Peptides in Gram-Positive Bacteria. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 593215, 21 out. 2020.

AVBERŠEK, J. et al. Feline Otitis Externa Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* with Mixed Hemolytic Phenotype and Overview of Possible Genetic Backgrounds. **Antibiotics**, v. 10, n. 5, p. 599, 18 maios 2021.

BAHLINGER, E. et al. Development of two specific multiplex qPCRs to determine amounts of Pseudomonas, Enterobacteriaceae, Brochothrix thermosphacta and Staphylococcus in meat and heat-treated meat products. **International Journal of Food Microbiology**, v. 337, p. 108932, jan. 2021.

BALLHAUSEN, B. et al. The *mecA* Homolog *mecC* Confers Resistance against β-Lactams in Staphylococcus aureus Irrespective of the Genetic Strain Background. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 7, p. 3791–3798, jul. 2014.

BANNERMAN, T. L. *Staphylococcus*, *Micrococcus* and other catalase-positive cocci that aerobically. In: MURRAY, P. R. (Ed.). **Manual Clinical Microbiology**. 8º Ed. Washington: ASM Press, 2003. v. 1, p.384-404.

BANNOEHR, J.; GUARDABASSI, L. *Staphylococcus pseudintermedius* in the dog: taxonomy, diagnostics, ecology, epidemiology and pathogenicity. **Veterinary Dermatology**, v. 23, n. 4, p. 253–266, e51-52, ago. 2012.

BAPTISTE, Keith E.; WILLIAMS, Kerry; WILLAMS, Nicola J.; WATTRET, Andrew; CLEGG, Peter D.; DAWSON, Susan; CORKILL, John E.; O'NEILL, Turlough; HART, C. Anthony. Methicillin-resistant Staphylococci in Companion Animals. **Emerging Infectious Diseases**, [S.L.], v. 11, n. 12, p. 1942-1944, dez. 2005. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

BATISTA, I. R. et al. Determination of antimicrobial susceptibility and biofilm production in Staphylococcus aureus isolated from white coats of health university students. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 18, n. 1, p. 37, 28 nov. 2019.

BEAN, D. C.; WIGMORE, S. M. Carriage rate and antibiotic susceptibility of coagulase-positive staphylococci isolated from healthy dogs in Victoria, Australia. **Australian Veterinary Journal**, v. 94, n. 12, p. 456–460, 2016.

BECKER, K. et al. Plasmid-Encoded Transferable mecB-Mediated Methicillin Resistance in Staphylococcus aureus. **Emerging Infectious Diseases**, v. 24, n. 2, p. 242–248, fev. 2018.

BECKER, K. et al. Plasmid-Encoded Transferable mecB-Mediated Methicillin Resistance in Staphylococcus aureus - Volume 24, Number 2—February 2018 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [s.d.].

BECKER, S. et al. Release of protein A from the cell wall of Staphylococcus aureus. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 4, p. 1574–1579, 28 jan. 2014.

BELACHEW, S. A. et al. No prescription? No problem: drivers of non-prescribed sale

of antibiotics among community drug retail outlets in low and middle income countries: a systematic review of qualitative studies. **BMC Public Health**, v. 21, n. 1, 2021.

BELLO-LÓPEZ, J. M. et al. Horizontal Gene Transfer and Its Association with Antibiotic Resistance in the Genus Aeromonas spp. **Microorganisms**, v. 7, n. 9, p. 363, 18 set. 2019.

BENGTSSON, B.; GREKO, C. Antibiotic resistance—consequences for animal health, welfare, and food production. **Upsala Journal of Medical Sciences**, v. 119, n. 2, p. 96–102, maio 2014.

BERGEY'S. **Manual of Determinative Bacteriology**. M.D. WILLIAMS & S.T. WILKINS, 9 ed., Baltimore, 1994, 787p.

BESSA, G. R. et al. *Staphylococcus aureus* resistance to topical antimicrobials in atopic dermatitis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 91, p. 604–610, out. 2016.

BHATTACHARJEE, M. K. Antibiotics That Inhibit Protein Synthesis. In: BHATTACHARJEE, M. K. (Ed.). **Chemistry of Antibiotics and Related Drugs**. Cham: Springer International Publishing, 2016. p. 129–151.

BHATTACHARYYA, D. et al. First Report on Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Bovine and Caprine Milk. **Microbial Drug Resistance**, v. 22, n. 8, p. 675–681, 1 dez. 2016.

BHUTIA, M. O.; THAPA, N.; TAMANG, J. P. Prevalence of enterotoxin genes and antibacterial susceptibility pattern of pathogenic bacteria isolated from traditionally preserved fish products of Sikkim, India. **Food Control**, v. 125, p. 108009, jul. 2021.

BIEROWIEC, K. et al. Prevalence of Staphylococcus Species Colonization in Healthy and Sick Cats. **BioMed Research International**, v. 2019, p. 4360525, 20 jan. 2019.

BIEROWIEC, K.; PŁONECZKA-JANECZKO, K.; RYPUŁA, K. Is the Colonisation of *Staphylococcus aureus* in Pets Associated with Their Close Contact with Owners? **PLoS ONE**, v. 11, n. 5, p. e0156052, 26 maio 2016a.

BIEROWIEC, K.; PŁONECZKA-JANECZKO, K.; RYPUŁA, K. Prevalence and Risk Factors of Colonization with *Staphylococcus aureus* in Healthy Pet Cats Kept in the City Households. **BioMed Research International**, v. 2016, p. e3070524, 28 set. 2016b.

BILAL, H. et al. Antibiotic resistance in Pakistan: a systematic review of past decade. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, 2021.

BODILSEN, J. et al. Infectious meningitis and encephalitis in adults in Denmark: a prospective nationwide observational cohort study (DASGIB). **Clinical Microbiology and Infection**, v. 24, n. 10, p. 1102.e1-1102.e5, 2018.

BONAR, E.; MIĘDZOBRODZKI, J.; WŁADYKA, B. The Staphylococcal Coagulases. In: **Pet-To-Man Travelling Staphylococci**. [s.l.] Elsevier, 2018. p. 95–102.

BOURÉLY, C. et al. Antimicrobial resistance patterns of bacteria isolated from dogs with otitis. **Epidemiology & Infection**, v. 147, ed 2019.

BOURNE, C. R. Utility of the Biosynthetic Folate Pathway for Targets in Antimicrobial Discovery. **Antibiotics**, v. 3, n. 1, p. 1–28, 21 jan. 2014.

BOUVET, C. et al. *Staphylococcus aureus* soft tissue infection may increase the risk

of subsequent staphylococcal soft tissue infections. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 60, p. 44–48, 1 jul. 2017.

BOXBERGER, M. et al. Challenges in exploring and manipulating the human skin microbiome. **Microbiome**, v. 9, n. 1, p. 125, dez. 2021.

BOYCE, J. M. Environmental contamination makes an important contribution to hospital infection. **The Journal of Hospital Infection**, v. 65 Suppl 2, p. 50–54, jun. 2007.

BRITTA et al. The *mecA* Homolog *mecC* Confers Resistance against β-Lactams in *Staphylococcus aureus* Irrespective of the Genetic Strain Background. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 7, p. 3791–3798, jul. 2014.

BROOK, I. The role of antibiotics in pediatric chronic rhinosinusitis. **Laryngoscope Investigative Otolaryngology**, v. 2, n. 3, p. 104–108, 10 mar. 2017.

BROWN, A. et al. Staphylococcus aureus Colonization: Modulation of Host Immune Response and Impact on Human Vaccine Design. **Frontiers in Immunology**, v. 4, p. 507, 2014.

BYRD, A. L.; BELKAID, Y.; SEGRE, J. A. The human skin microbiome. **Nature Reviews Microbiology**, v. 16, n. 3, p. 143–155, mar. 2018.

CARACIOLO, F. B. et al. Antimicrobial resistance profile of *Staphylococcus aureus* isolates obtained from skin and soft tissue infections of outpatients from a university hospital in Recife -PE, Brazil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 87, p. 857–861, dez. 2012.

CAVE, R. et al. Comparative Genomics Analysis Demonstrated a Link Between Staphylococci Isolated From Different Sources: A Possible Public Health Risk. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 576696, 25 fev. 2021.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019**. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Disponível em: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/82532>. Acesso em: 24 jul. 2021.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin--Japan, 1996. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 46, n. 27, p. 624–626, 11 jul. 1997a.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin--United States, 1997. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 46, n. 33, p. 765–766, 22 ago. 1997b.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin--United States, 2002. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 51, n. 26, p. 565–567, 5 jul. 2002.

CHAMBERS, H. F.; DELEO, F. R. Waves of resistance: Staphylococcus aureus in the antibiotic era. **Nature Reviews Microbiology**, v. 7, n. 9, p. 629–641, set. 2009.

CHAMBERS, H. F.; DELEO, F. R. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. **Nature Reviews. Microbiology**, v. 7, n. 9, p. 629–641, set. 2009.

CHELIKANI, P.; FITA, I.; LOEWEN, P. C. Diversity of structures and properties among catalases. **Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS)**, v. 61, n. 2, p.

192–208, 1 jan. 2004.

CHEN, Z. et al. A molecular epidemiological study of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* contamination in the airport environment. **Infection and Drug Resistance**, v. Volume 11, p. 2363–2375, nov. 2018.

CHO, H.; UEHARA, T.; BERNHARDT, T. G. Beta-Lactam Antibiotics Induce a Lethal Malfunctioning of the Bacterial Cell Wall Synthesis Machinery. **Cell**, v. 159, n. 6, p. 1300–1311, 4 dez. 2014.

CHO, M.-K. et al. Thoracic Pyogenic Infectious Spondylitis Presented as Pneumothorax: A Case Report. **World Journal of Clinical Cases**, v. 9, n. 6, p. 1402–1407, 2021.

CHURCH, N. A.; MCKILLIP, J. L. Antibiotic resistance crisis: challenges and imperatives. **Biologia**, v. 76, n. 5, p. 1535–1550, 1 maio 2021.

CLAEYS, K. C. et al. Pneumonia Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Does Vancomycin Heteroresistance Matter? **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 3, p. 1708–1716, 4 jan. 2016.

CONCEIÇÃO, T. et al. Contamination of public buses with MRSA in Lisbon, Portugal: a possible transmission route of major MRSA clones within the community. **PloS One**, v. 8, n. 11, p. e77812, 2013.

COURTEMANCHE, G. et al. Looking for Solutions to the Pitfalls of Developing Novel Antibacterials in an Economically Challenging System. **Microbiology Research**, v. 12, n. 1, p. 173–185, 10 mar. 2021.

COWAN, S. T. The Classification of Staphylo-cocei by Precipitation and Biological Reactions. **Journal of Pathology and Bacteriology**, v. 46, p. 31–45, 1938.

CRESPO-PIAZUELO, D.; LAWLOR, P. G. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) prevalence in humans in close contact with animals and measures to reduce on-farm colonisation. **Irish Veterinary Journal**, v. 74, p. 21, 6 ago. 2021.

CRISÓSTOMO, M. I. et al. The evolution of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: similarity of genetic backgrounds in historically early methicillin-susceptible and -resistant isolates and contemporary epidemic clones. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 98, n. 17, p. 9865–9870, 14 ago. 2001.

DA SILVA JR., J. B.; ESPINAL, M.; RAMÓN-PARDO, P. Antimicrobial resistance: time for action. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 44, p. 1, 28 set. 2020.

DA SILVA, L. S. C. et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization among healthcare workers at a tertiary care hospital in northeastern Brazil. **Infection Prevention in Practice**, v. 2, n. 4, p. 100084, 1 dez. 2020.

DA SILVEIRA, M. et al. Nasal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among elderly living in nursing homes in Brazil: risk factors and molecular epidemiology. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 17, n. 1, p. 18, 4 Maio 2018.

DADGOSTAR, P. Antimicrobial Resistance: Implications and Costs . **Infection and Drug Resistance**, v. 12, p. 3903–3910, 20 dez. 2019.

DAHLMAN, D. et al. High Perineal and Overall Frequency of *Staphylococcus aureus* in People Who Inject Drugs, Compared to Non-Injectors. **Current Microbiology**, v. 74, n. 2, p. 159–167, 1 fev. 2017.

DALE, G. E. et al. A single amino acid substitution in *Staphylococcus aureus* dihydrofolate reductase determines trimethoprim resistance 1 1 Edited by T. Richmond. **Journal of Molecular Biology**, v. 266, n. 1, p. 23–30, 14 fev. 1997.

DALLAP-SCHAER, B. L.; ACETO, H.; RANKIN, S. C. Outbreak of salmonellosis caused by Salmonella enterica serovar Newport MDR-AmpC in a large animal veterinary teaching hospital. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 5, p. 1138–1146, out. 2010.

DALMAN, M. et al. Characterizing the molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* across and within fitness facility types. **BMC infectious diseases**, v. 19, n. 1, p. 69, 18 jan. 2019.

DANELLI, T. et al. Nasal Carriage by *Staphylococcus aureus* among Healthcare Workers and Students Attending a University Hospital in Southern Brazil: Prevalence, Phenotypic, and Molecular Characteristics. **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**, v. 2020, p. e3808036, 4 dez. 2020.

DANTES, R. et al. National burden of invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections, United States, 2011. **JAMA internal medicine**, v. 173, n. 21, p. 1970–1978, 25 nov. 2013.

DAVIES, S. C.; OXLADE, C. Innovate to secure the future: the future of modern medicine. **Future Healthcare Journal**, v. 8, n. 2, p. e251–e256, jul. 2021.

DAVIS, M. F. et al. Occurrence of Staphylococcus aureus in swine and swine workplace environments on industrial and antibiotic-free hog operations in North Carolina, USA: a One Health pilot study. **Environmental research**, v. 163, p. 88–96, maio 2018.

DE JONG, A. et al. Antimicrobial susceptibility monitoring of canine and feline skin and ear pathogens isolated from European veterinary clinics: results of the ComPath Surveillance programme. **Veterinary Dermatology**, v. 31, n. 6, p. 431-e114, 2020.

DE MARTINO, L. et al. An update on microbiological causes of canine otitis externa in Campania Region, Italy. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 6, n. 5, p. 384–389, maio 2016.

DELIALIOGLU, N. et al. Inducible clindamycin resistance in staphylococci isolated from clinical samples. **Japanese Journal of Infectious Diseases**, v. 58, n. 2, p. 104–106, abr. 2005.

DEOTALE, V. et al. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from clinical samples. **Indian Journal of Medical Microbiology**, v. 28, n. 2, p. 124–126, jun. 2010.

DEURENBERG, R. H.; STOBBERINGH, E. E. The evolution of Staphylococcus aureus. **Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases**, v. 8, n. 6, p. 747–763, dez. 2008.

DIEKEMA, D. J. et al. Survey of infections due to Staphylococcus species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United

States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 32 Suppl 2, p. S114-132, 15 maio 2001.

DMITRIEV, B. A. et al. Tertiary Structure of *Staphylococcus aureus* Cell Wall Murein. **Journal of Bacteriology**, v. 186, n. 21, p. 7141–7148, nov. 2004.

DORNBUSCH, K. et al. Resistance to aminoglycoside antibiotics in gram-negative bacilli and staphylococci isolated from blood. Report from a European collaborative study. The ESGAR Study Group (European Study Group on Antibiotic Resistance). **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 26, n. 1, p. 131–144, jul. 1990.

DROUGKA, E. et al. Interspecies spread of *Staphylococcus aureus* clones among companion animals and human close contacts in a veterinary teaching hospital. A cross-sectional study in Greece. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 126, p. 190–198, 1 abr. 2016.

DUQUENNE, M. et al. Milk maturation temperature and time are key technological parameters to limit staphylococcal enterotoxin production during uncooked semi-hard cheese manufacture. **Food Control**, v. 59, p. 118–127, jan. 2016.

ELBIR, H. et al. Staphylococcus aureus subsp. anaerobius strain ST1464 genome sequence. **Standards in Genomic Sciences**, v. 9, n. 2, p. 1–11, 15 nov. 2013.

ELLIS, M. W. et al. Molecular Characterization of a Catalase-Negative Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus subsp. aureus Strain Collected from a Patient with Cutaneous Abscess. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 52, n. 1, p. 344–346, 1 jan. 2014.

ELNAGEH, H. R. et al. Prevalence and antimicrobial resistance of Staphylococcus species isolated from cats and dogs. **Open Veterinary Journal**, v. 10, n. 4, p. 452–456, 2020.

ENRIGHT, M. C. et al. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 99, n. 11, p. 7687–7692, 28 maios 2002.

ERIKSEN, K. R.; ERICHSEN, I. RESISTANCE TO METHICILLIN, ISOXAZOLYL PENICILLINS, AND CEPHALOTHIN IN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*. **Acta Pathologica Et Microbiologica Scandinavica**, v. 62, p. 255–275, 1964.

EUROPEAN STUDY GROUP ON ANTIBIOTIC RESISTANCE. In vitro susceptibility to aminoglycoside antibiotics in blood and urine isolates consecutively collected in twenty-nine European laboratories. **European Journal of Clinical Microbiology**, v. 6, n. 4, p. 378–385, ago. 1987.

FABRI, F. V. et al. First report of oxacillin-susceptible *mecA*-positive Staphylococcus aureus in healthy dogs and their owners in southern Brazil. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 189, p. 105286, abr. 2021.

FAIRES, M. C.; TATER, K. C.; WEESE, J. S. An investigation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in people and pets in the same household with an infected person or infected pet. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 235, n. 5, p. 540–543, 1 set. 2009.

FALUGI, F. et al. Role of Protein A in the Evasion of Host Adaptive Immune

Responses by Staphylococcus aureus. **mBio**, v. 4, n. 5, p. e00575-13, [s.d.].

FAZAKERLEY, J. et al. Heterogeneity of *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from atopic and healthy dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 6, p. 578–585, dez. 2010.

FERNÁNDEZ-VILLA, D.; AGUILAR, M. R.; ROJO, L. Folic Acid Antagonists: Antimicrobial and Immunomodulating Mechanisms and Applications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 20, p. 4996, 9 out. 2019.

FISHER, E. A.; PATERSON, G. K. Prevalence and characterisation of methicillin-resistant staphylococci from bovine bulk tank milk in England and Wales. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 22, p. 139–144, set. 2020.

FISHER, J. F.; MOBASHERY, S. β-Lactam Resistance Mechanisms: Gram-Positive Bacteria and Mycobacterium tuberculosis. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 6, n. 5, p. a025221, 5 jan. 2016.

FLEMING, A. Classics in infectious diseases: on the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae by Alexander Fleming, Reprinted from the British Journal of Experimental Pathology 10:226-236, 1929. **Reviews of Infectious Diseases**, v. 2, n. 1, p. 129–139, fev. 1980.

FOSTER, J. D.; TREPANIER, L. A.; GINN, J. A. Use of linezolid to treat MRSP bacteremia and discospondylitis in a dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 50, n. 1, p. 53–58, fev. 2014.

FOSTER, T. J. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 41, n. 3, p. 430–449, 1 maio 2017.

FOSTER, T. J.; GEOGHEGAN, J. A. *Staphylococcus aureus*. In: Tang, Y.W. et al. (Eds.). **Molecular Medical Microbiology**. 2th edition. Academic Press, 655-674, 2015.

FREITAS RIBEIRO, L. et al. Occurrence of Methicillin-Resistant Staphylococcus spp. on Brazilian Dairy Farms that Produce Unpasteurized Cheese. **Toxins**, v. 12, n. 12, p. 779, 8 dez. 2020.

FRIEDRICZEWSKI, A. B. et al. Biofilm Formation by Coagulase-Positive Staphylococcus aureus Isolated from Mozzarella Cheese Elaborated with Buffalo Milk and its Effect on Sensitivity to Sanitizers. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 46, n. 1, p. 6, 16 maio 2018.

FRITZ, S. A. et al. Contamination of Environmental Surfaces With *Staphylococcus aureus* in Households With Children Infected With Methicillin-Resistant S aureus. **JAMA Pediatrics**, v. 168, n. 11, p. 1030–1038, 1 nov. 2014.

FROSINI, S. M. et al. Genes on the move: In Vitro Transduction of Antimicrobial Resistance Genes between Human and Canine Staphylococcal Pathogens. **Microorganisms**, v. 8, n. 12, p. E2031, 18 dez. 2020.

GAJEWSKA, J.; CHAJĘCKA-WIERZCHOWSKA, W. Biofilm Formation Ability and Presence of Adhesion Genes among Coagulase-Negative and Coagulase-Positive Staphylococci Isolates from Raw Cow's Milk. **Pathogens**, v. 9, n. 8, p. 654, 14 ago. 2020.

GARCÍA-ÁLVAREZ, L. et al. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 11, n. 8, p. 595–603, ago. 2011.

GARCÍA-GARROTE, F. et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus carrying the *mecC* gene: emergence in Spain and report of a fatal case of bacteraemia. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 69, n. 1, p. 45–50, 1 jan. 2014.

GEBREYES, W. A. et al. Molecular Epidemiology of Infectious Zoonotic and Livestock Diseases. **Microbiology Spectrum**, v. 8, n. 2, p. 8.2.2, 27 mar. 2020.

GEDIK, H.; VOSS, T. A.; VOSS, A. Money and transmission of bacteria. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 2, n. 1, p. 22, 28 ago. 2013.

GILBERT, D. N. **Guia Sanford para Terapia Antimicrobiana 2019**. 49ª edição ed. [s.l.] Guanabara Koogan, 2020.

GOMES, A. R.; WESTH, H.; DE LENCASTRE, H. Origins and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal lineages. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 50, n. 10, p. 3237–3244, out. 2006a.

GOMES, A. R.; WESTH, H.; DE LENCASTRE, H. Origins and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal lineages. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 50, n. 10, p. 3237–3244, out. 2006b.

GÓMEZ, P. et al. Genomic Analysis of Staphylococcus aureus of the Lineage CC130, Including *mecC*-Carrying MRSA and MSSA Isolates Recovered of Animal, Human, and Environmental Origins. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 639, 2021.

GÓMEZ-SANZ, E. et al. Clonal Dynamics of Nasal *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in Dog-Owning Household Members. Detection of MSSA ST398. **PLOS ONE**, v. 8, n. 7, p. e69337, 9 jul. 2013.

GÓMEZ-SANZ, E. et al. Clonally Diverse Methicillin and Multidrug Resistant Coagulase Negative Staphylococci Are Ubiquitous and Pose Transfer Ability Between Pets and Their Owners. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 485, 2019.

GONZÁLEZ-DOMÍNGUEZ, M. S. et al. Molecular Detection and Characterization of the *mecA* and nuc Genes From Staphylococcus Species (*S. aureus*, S. pseudintermedius, and S. schleiferi) Isolated From Dogs Suffering Superficial Pyoderma and Their Antimicrobial Resistance Profiles. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 7, p. 376, 2020.

GOUDARZI, M. et al. Prevalence, Genetic Diversity, and Temporary Shifts of Inducible Clindamycin Resistance *Staphylococcus aureus* Clones in Tehran, Iran: A Molecular–Epidemiological Analysis From 2013 to 2018. **Frontiers in Microbiology**, v. 0, 2020.

GRAYSON, M. L. et al. **Kucers' The Use of Antibiotics**: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs, Seventh Edition - Three Volume Set. [S.l.] CRC Press, 2017.

GRISPOLDI, L. et al. Staphylococcus aureus enterotoxin in food of animal origin and staphylococcal food poisoning risk assessment from farm to table. **Italian Journal of Animal Science**, v. 20, n. 1, p. 677–690, 1 jan. 2021.

GU, F. et al. Antimicrobial Resistance and Molecular Epidemiology of

Staphylococcus aureus Causing Bloodstream Infections at Ruijin Hospital in Shanghai from 2013 to 2018. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 6019, dez. 2020.

GUCLU, A. U. et al. Antibacterial resistance in lower respiratory tract bacterial pathogens: A multicenter analysis from turkey. **Journal of Infection in Developing Countries**, v. 15, n. 2, p. 254–262, 2021.

HAABER, J. et al. Reversible antibiotic tolerance induced in *Staphylococcus aureus* by concurrent drug exposure. **MBio**, v. 6, n. 1, p. e02268-14, 13 jan. 2015.

HAABER, J.; PENADÉS, J. R.; INGMER, H. Transfer of Antibiotic Resistance in Staphylococcus aureus. **Trends in Microbiology**, v. 25, n. 11, p. 893–905, nov. 2017.

HAGHI, F. et al. High frequency of enterotoxin encoding genes of Staphylococcus aureus isolated from food and clinical samples. **Journal of Health, Population and Nutrition**, v. 40, n. 1, p. 27, dez. 2021.

HALAVAARA, M. et al. Three Separate Clinical Entities of Infective Endocarditis—A Population-Based Study From Southern Finland 2013–2017. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 7, n. 9, 1 set. 2020.

HAMPELE, I. C. et al. Structure and function of the dihydropteroate synthase from *Staphylococcus aureus*11Edited by R. Huber. **Journal of Molecular Biology**, v. 268, n. 1, p. 21–30, 25 abr. 1997.

HAO, H. et al. Key genetic elements and regulation systems in methicillin-resistant Staphylococcus aureus. **Future Microbiology**, v. 7, n. 11, p. 1315–1329, nov. 2012.

HARDY, C. et al. Bone and joint infections with *Staphylococcus aureus* strains producing Panton–Valentine Leukocidin in French Guiana. **Medicine**, v. 98, n. 27, p. e16015, jul. 2019.

HARFORD, D. A. et al. The burden of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the delivery of eye care. **Eye (Basingstoke)**, 2021.

HARKINS, C. P. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* emerged long before the introduction of methicillin into clinical practice. **Genome Biology**, v. 18, n. 1, p. 130, 20 jul. 2017.

HARNETT, N.; BROWN, S.; KRISHNAN, C. Emergence of quinolone resistance among clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Ontario, Canada. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 35, n. 9, p. 1911–1913, set. 1991.

HARRISON, E. M. et al. Whole genome sequencing identifies zoonotic transmission of MRSA isolates with the novel *mecA* homologue *mecC*. **EMBO Molecular Medicine**, v. 5, n. 4, p. 509–515, abr. 2013.

HAUN, N.; HOOPER-LANE, C.; SAFDAR, N. Healthcare Personnel Attire and Devices as Fomites: A Systematic Review. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 37, n. 11, p. 1367–1373, nov. 2016.

HESS, S.; GALLERT, C. Staphylococcus argensis sp. nov., a novel staphylococcal species isolated from an aquatic environment. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 65, n. 8, p. 2661–2665, ago. 2015.

HIRAMATSU, K. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**,

v. 40, n. 1, p. 135–136, jul. 1997.

HO, P.-L. et al. Molecular epidemiology and nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* among young children attending day care centers and kindergartens in Hong Kong. **The Journal of Infection**, v. 64, n. 5, p. 500–506, maio 2012.

HOET, A. E. et al. Environmental methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a veterinary teaching hospital during a nonoutbreak period. **Vector Borne and Zoonotic Diseases (Larchmont, N.Y.)**, v. 11, n. 6, p. 609–615, jun. 2011.

HOGAN, P. G. et al. Interplay of personal, pet, and environmental colonization in households affected by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **The Journal of Infection**, v. 78, n. 3, p. 200–207, mar. 2019.

HOLMES, A. H. et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. **Lancet (London, England)**, v. 387, n. 10014, p. 176–187, 9 jan. 2016.

HSU, Y.-Y. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization among HIV-infected patients in Taiwan: prevalence, molecular characteristics and associated factors with nasal carriage. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p. 254, 30 mar. 2020.

HU, M. et al. Case Report: Central Nervous System Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Related to Bacterial Meningitis. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 2021.

HUSSEY, S. J. K. et al. Air pollution alters Staphylococcus aureus and Streptococcus pneumoniae biofilms, antibiotic tolerance and colonisation. **Environmental Microbiology**, v. 19, n. 5, p. 1868–1880, 2017.

HWANG, A. Y.; GUMS, J. G. The emergence and evolution of antimicrobial resistance: Impact on a global scale. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Discovery of Novel Antibacterials. v. 24, n. 24, p. 6440–6445, 15 dez. 2016.

IQBAL, M. N. et al. Assessment of Microbial Load of Un-pasteurized Fruit Juices and in vitro Antibacterial Potential of Honey Against Bacterial Isolates. **The Open Microbiology Journal**, v. 9, p. 26–32, 31 jul. 2015.

IVERSON, S. A. et al. Anatomical patterns of colonization of pets with staphylococcal species in homes of people with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) skin or soft tissue infection (SSTI). **Veterinary Microbiology**, v. 176, n. 1–2, p. 202–208, 23 mar. 2015.

JARADAT, Z. W. et al. Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* and public fomites: a review. **Pathogens and Global Health**, v. 114, n. 8, p. 426–450, 16 nov. 2020.

JEVONS, M. P. “Celbenin” - resistant Staphylococci. **British Medical Journal**, v. 1, n. 5219, p. 124–125, 14 jan. 1961.

JIA, H. et al. The Attributable Direct Medical Cost of Healthcare Associated Infection Caused by Multidrug Resistance Organisms in 68 Hospitals of China. **BioMed Research International**, v. 2019, p. 7634528, 5 mar. 2019.

JOHNSON, A. P. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: the European landscape. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 66, n. suppl_4, p. iv43–iv48, 1 maio 2011.

JOHNSON, B. et al. Prevalence and bacteriology of culture-positive urinary tract infection among pregnant women with suspected urinary tract infection at Mbarara regional referral hospital, South-Western Uganda. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 21, n. 1, 2021.

JOSHI, S. S. et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis associated with injecting new psychoactive substances. **Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh**, v. 48, n. 4, p. 304–310, 2018.

KANG, C.-Y. et al. Nasal Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization in Patients with Type 1 Diabetes in Taiwan. **Microorganisms**, v. 9, n. 6, p. 1296, jun. 2021.

KANNIKA, C.; THALISA, Y.-A. The diversity of halotolerant and halophilic bacteria in the soil of the nasinuan secondary forest in Maha Sarakham, Thailand. **Journal of Sustainability Science and Management**, v. 16, n. 2, p. 165–175, 28 abr. 2021.

KAPOOR, G.; SAIGAL, S.; ELONGAVAN, A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. **Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology**, v. 33, n. 3, p. 300–305, 2017.

KASPAR, U. et al. Zoonotic multidrug-resistant microorganisms among small companion animals in Germany. **PloS One**, v. 13, n. 12, p. e0208364, 2018.

KATES, A. E. et al. Prevalence and molecular characterization of Staphylococcus aureus from human stool samples. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 7, n. 1, p. 42, 20 mar. 2018.

KHOSHNOOD, S. et al. A review on mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of mupirocin against *Staphylococcus aureus*. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 109, p. 1809–1818, 1 jan. 2019.

KHOSRAVI, A. D.; JENABI, A.; MONTAZERI, E. A. Distribution of genes encoding resistance to aminoglycoside modifying enzymes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains. **The Kaohsiung Journal of Medical Sciences**, v. 33, n. 12, p. 587–593, dez. 2017.

KIM, C. et al. Properties of a novel PBP2A protein homolog from *Staphylococcus aureus* strain LGA251 and its contribution to the β-lactam-resistant phenotype. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 44, p. 36854–36863, 26 out. 2012.

KIM, J. J. et al. Burden of perianal *Staphylococcus aureus* colonization in nursing home residents increases transmission to healthcare worker gowns and gloves. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 41, n. 12, p. 1396–1401, dez. 2020.

KITAYAMA, J. et al. Modulation of Dilator Responses of Cerebral Arterioles by Extracellular Superoxide Dismutase. **Stroke**, v. 37, n. 11, p. 2802–2806, nov. 2006.

KLEIN, E. Y. et al. Trends in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Hospitalizations in the United States, 2010-2014. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 11, p. 1921–1923, 13 nov. 2017.

KLOSS, P. et al. Resistance mutations in 23 S rRNA identify the site of action of the protein synthesis inhibitor linezolid in the ribosomal peptidyl transferase center. **Journal of Molecular Biology**, v. 294, n. 1, p. 93–101, 19 nov. 1999.

KNIGHT, G. M. et al. Shift in dominant hospital-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus (HA-MRSA) clones over time. **Journal of Antimicrobial**

Chemotherapy, v. 67, n. 10, p. 2514–2522, 1 out. 2012.

KNOX, J.; UHLEMANN, A.-C.; LOWY, F. D. *Staphylococcus aureus* infections: transmission within households and the community. **Trends in Microbiology**, v. 23, n. 7, p. 437–444, jul. 2015.

KOBAYASHI, S. D.; MUSSER, J. M.; DELEO, F. R. Genomic analysis of the emergence of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. **MBio**, v. 3, n. 4, p. e00170-12, 2012.

KÖCK, R.; CUNY, C. Multiresistente Erreger bei Tier und Mensch. **Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin**, v. 115, n. 3, p. 189–197, 1 abr. 2020.

KOURMENTZA, K. et al. Antimicrobial Activity of Lipopeptide Biosurfactants Against Foodborne Pathogen and Food Spoilage Microorganisms and Their Cytotoxicity. **Frontiers in Microbiology**, v. 0, 2021.

KOURTIS, A. P. et al. *Vital Signs:* Epidemiology and Recent Trends in Methicillin-Resistant and in Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections — United States. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 68, n. 9, p. 214–219, 8 mar. 2019.

KOZAJDA, A.; JEŻAK, K. Occupational exposure to *Staphylococcus aureus* in the wastewater treatment plants environment. **Medycyna Pracy**, v. 71, n. 3, p. 265–278, 15 maios 2020.

KRISMER, B. et al. The commensal lifestyle of Staphylococcus aureus and its interactions with the nasal microbiota. **Nature Reviews Microbiology**, v. 15, n. 11, p. 675–687, nov. 2017.

KUMAR, D. et al. Nasal Colonisation of MRSA in Oral Cancer Patients in a Tertiary Care Hospital of Northern India. **JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH**, 2019.

KURASHIGE, E. J. O.; OIE, S.; FURUKAWA, H. Contamination of environmental surfaces by methicillin-resistant *Staphylococcus aureu*s (MRSA) in rooms of inpatients with MRSA-positive body sites. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 47, p. 703–705, set. 2016.

LAKHUNDI, S.; ZHANG, K. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 31, n. 4, p. e00020-18, out. 2018.

LAMERS, R. P. et al. Phylogenetic relationships among Staphylococcus species and refinement of cluster groups based on multilocus data. **BMC Evolutionary Biology**, v. 12, n. 1, p. 171, 2012.

LAMPEL, K. A. et al. **Foodborne pathogenic microorganisms and natural toxins - Staphylococcus aureus**. Food and drug administration. Bad Bug Book. 2º Ed., 2012.

LAXMINARAYAN, R. et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 13, n. 12, p. 1057–1098, dez. 2013.

LEE, A. S. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, p. 1–23, 31 maio 2018.

LEE, G. Y. et al. Carriage of *Staphylococcus schleiferi* from canine otitis externa:

antimicrobial resistance profiles and virulence factors associated with skin infection. **Journal of Veterinary Science**, v. 20, n. 2, p. e6, mar. 2019.

LENA, P. et al. Presence of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) on Healthcare Workers' Attire: A Systematic Review. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 6, n. 2, p. 42, 31 mar. 2021.

LI, X.-Z. et al. beta-Lactam resistance and beta-lactamases in bacteria of animal origin. **Veterinary Microbiology**, v. 121, n. 3–4, p. 197–214, 15 abr. 2007.

LI, Y. et al. Antimicrobial Resistance in Bacteria Isolated From Cats and Dogs From the Iberian Peninsula. **Frontiers in Microbiology**, v. 0, 2021.

LIN, J. et al. Mechanisms of antibiotic resistance. **Frontiers in Microbiology**, v. 0, 2015.

LIN, Y. et al. Evidence of Multiple Virulence Subtypes in Nosocomial and Community-Associated MRSA Genotypes in Companion Animals from the Upper Midwestern and Northeastern United States. **Clinical medicine & Research**, v. 9, n. 1, p. 7–16, mar. 2011.

LIRA, M. C. et al. Biofilm-forming and antimicrobial resistance traits of staphylococci isolated from goat dairy plants. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 10, n. 09, p. 932–938, 30 set. 2016.

LITSTER, A. et al. Prevalence of bacterial species in cats with clinical signs of lower urinary tract disease: recognition of *Staphylococcus felis* as a possible feline urinary tract pathogen. **Veterinary Microbiology**, v. 121, n. 1–2, p. 182–188, 31 mar. 2007.

LIU, J. et al. Staphylococcal chromosomal cassettes mec (SCCmec): A mobile genetic element in methicillin-resistant Staphylococcus aureus. **Microbial Pathogenesis**, v. 101, p. 56–67, 1 dez. 2016.

LLARRULL, L. I.; FISHER, J. F.; MOBASHERY, S. Molecular Basis and Phenotype of Methicillin Resistance in Staphylococcus aureus and Insights into New β-Lactams That Meet the Challenge. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 53, n. 10, p. 4051–4063, 1 out. 2009.

LLOR, C.; BJERRUM, L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v. 5, n. 6, p. 229–241, dez. 2014.

LONCARIC, I. et al. Characterization of *mecC* gene-carrying coagulase-negative Staphylococcus spp. isolated from various animals. **Veterinary Microbiology**, v. 230, p. 138–144, mar. 2019.

LONGHEU, C. M. et al. Comparative characterisation of human and ovine non-aureus staphylococci isolated in Sardinia (Italy) for antimicrobial susceptibility profiles and resistance genes. **Epidemiology and Infection**, v. 149, p. e45, 29 jan. 2021.

LOWY, F. D. Antimicrobial resistance: the example of Staphylococcus aureus. **Journal of Clinical Investigation**, v. 111, n. 9, p. 1265–1273, 1 maio 2003.

LUDWIG, C. et al. Antimicrobial susceptibility monitoring of dermatological bacterial pathogens isolated from diseased dogs and cats across Europe (ComPath results). **Journal of Applied Microbiology**, v. 121, n. 5, p. 1254–1267, 2016.

LYNCH, S. A.; HELBIG, K. J. The Complex Diseases of Staphylococcus pseudintermedius in Canines: Where to Next? **Veterinary Sciences**, v. 8, n. 1, p. 11,

18 jan. 2021.

MA, J.; COCCHIARO, J.; LEE, J. C. Evaluation of serotipes of *Staphylococcus aureus* strains used in the prodution of a bovine mastitis bacterin. **J Dairy Sci**. v. 87, p. 178-182. 2004.

MACFADYEN, A. C. et al. A *mecC* allotype, *mecC*3, in the CoNS Staphylococcus caeli, encoded within a variant SCC*mecC*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 74, n. 3, p. 547–552, 1 mar. 2019.

MADIGAN, M. T.; MARTINKO, J. M.; DUNLAP, P. V.; CLARK, D. P. **Microbiologia de Brock**. 12. ed., Porto Alegre: Artmed, 2010. 1160p.

MADSEN, A. M. et al. Concentrations of Staphylococcus species in indoor air as associated with other bacteria, season, relative humidity, air change rate, and *S. aureus*-positive occupants. **Environmental Research**, v. 160, p. 282–291, jan. 2018.

MAHDIYOUN, S. M. et al. Frequency of Aminoglycoside-Resistance Genes in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Isolates from Hospitalized Patients. **Jundishapur Journal of Microbiology**, v. 9, n. 8, p. e35052, 26 jul. 2016.

MAREE, C. L. et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates causing healthcare-associated infections. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 2, p. 236–242, fev. 2007.

MCGEHEE RF, R.; BARRE, F. F.; FINLAND, M. Resistance of *Staphylococcus aureus* to lincomycin, clinimycin, and erythromycin. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 8, p. 392–397, 1968.

MCGUINNESS, W. A.; MALACHOWA, N.; DELEO, F. R. Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. **The Yale Journal of Biology and medicine**, v. 90, n. 2, p. 269–281, 23 jun. 2017.

MEDHUS, A. et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus with the novel *mecC* gene variant isolated from a cat suffering from chronic conjunctivitis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, n. 4, p. 968–969, 1 abr. 2013.

MEDIAVILLA, J. R. et al. Global epidemiology of community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). **Current Opinion in Microbiology**, v. 15, n. 5, p. 588–595, out. 2012.

MENDES, R. E. et al. Regional Resistance Surveillance Program Results for 12 Asia-Pacific Nations (2011). **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 57, n. 11, p. 5721–5726, nov. 2013.

MEREDITH, T. C.; SWOBODA, J. G.; WALKER, S. Late-Stage Polyribitol Phosphate Wall Teichoic Acid Biosynthesis in Staphylococcus aureus. **Journal of Bacteriology**, v. 190, n. 8, p. 3046–3056, abr. 2008.

MIRO, J. M. et al. *Staphylococcus aureus* Native Valve Infective Endocarditis: Report of 566 Episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. **Clinical Infectious Diseases**, v. 41, n. 4, p. 507–514, 15 ago. 2005.

MISSIAKAS, D. M.; SCHNEEWIND, O. Growth and Laboratory Maintenance of *Staphylococcus aureus*. In: COICO, R. et al. (Eds.). . **Current Protocols in Microbiology**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2013. p. mc09c01s28.

MITCHELL, B. G. et al. A major reduction in hospital-onset Staphylococcus aureus

bacteremia in Australia-12 years of progress: an observational study. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 59, n. 7, p. 969–975, out. 2014.

MOELLERING, R. C., Jr. MRSA: the first half century. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 67, n. 1, p. 4–11, 1 jan. 2012.

MONTEIRO, J. M. et al. The pentaglycine bridges of Staphylococcus aureus peptidoglycan are essential for cell integrity. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 5010, dez. 2019.

MORALES, G. et al. Resistance to Linezolid Is Mediated by the cfr Gene in the First Report of an Outbreak of Linezolid-Resistant *Staphylococcus aureus*. **Clinical Infectious Diseases**, v. 50, n. 6, p. 821–825, 15 mar. 2010.

MOREHEAD, M. S.; SCARBROUGH, C. Emergence of Global Antibiotic Resistance. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, Infectious Disease. v. 45, n. 3, p. 467–484, 1 set. 2018.

MOREL, C. M. et al. A one health framework to estimate the cost of antimicrobial resistance. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 9, n. 1, p. 187, 26 nov. 2020.

MORENO, L. Z. et al. Vancomycin-intermediate livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398/t9538 from swine in Brazil. **Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 111, n. 10, p. 659–661, out. 2016.

MORENTE, E. I.; RUIZ, A. G. P.; PULIDO, R.P. *Staphylococcus*: Detection. Encyclopedia of Food and Health. **Encyclopedia of Food and Health**. p. 128-132, 2016.

MORGAN, D. J. et al. Transfer of multidrug-resistant bacteria to healthcare workers' gloves and gowns after patient contact increases with environmental contamination. **Critical Care Medicine**, v. 40, n. 4, p. 1045–1051, abr. 2012.

MORRIS, D. O. et al. Potential for pet animals to harbour methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* when residing with human MRSA patients. **Zoonoses and Public Health**, v. 59, n. 4, p. 286–293, jun. 2012.

MORRIS, D. O. et al. Screening of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, and *Staphylococcus schleiferi* isolates obtained from small companion animals for antimicrobial resistance: a retrospective review of 749 isolates (2003–04). **Veterinary Dermatology**, v. 17, n. 5, p. 332–337, 2006.

MORRISSEY, I. et al. Antimicrobial susceptibility monitoring of bacterial pathogens isolated from respiratory tract infections in dogs and cats across Europe: ComPath results. **Veterinary Microbiology**, v. 191, p. 44–51, 15 ago. 2016.

MOURABIT, N. et al. Antimicrobial Resistance Trends in *Staphylococcus aureus* Strains Carried by Poultry in North of Morocco: A Preliminary Analysis. **Journal of Food Quality**, v. 2021, p. e8856004, 24 maio 2021.

MOYAERT, H. et al. Survey of antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from dogs and cats with respiratory tract infections in Europe: ComPath results. **Journal of Applied Microbiology**, v. 127, n. 1, p. 29–46, 2019.

MÜLLER, S. et al. Poorly Cross-Linked Peptidoglycan in MRSA Due to *mecA* Induction Activates the Inflammasome and Exacerbates Immunopathology. **Cell**

Host & Microbe, v. 18, n. 5, p. 604–612, 11 nov. 2015.

MULLIGAN, M. E. et al. Ciprofloxacin for eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. **The American Journal of medicine**, v. 82, n. 4A, p. 215–219, 27 abr. 1987.

MÜNCH, D.; SAHL, H.-G. Structural variations of the cell wall precursor lipid II in Gram-positive bacteria — Impact on binding and efficacy of antimicrobial peptides. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes**, Bacterial Resistance to Antimicrobial Peptides. v. 1848, n. 11, Part B, p. 3062–3071, 1 nov. 2015.

MURRAY, R, P.; ROSENTHAL, S, K.; KOBAYASHI, S, GEORGES, P. A; MICHAEL. **Microbiologia Médica**. 2006; 5ª edição. Editora. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.

NASTASĂ, C. et al. Antibacterial Evaluation and Virtual Screening of New Thiazolyl-Triazole Schiff Bases as Potential DNA-Gyrase Inhibitors. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 1, p. E222, 11 jan. 2018.

NDLOVU, K. C. Z.; SWE-HAN, K. S.; ASSOUNGA, A. Association of *Staphylococcus* nasal colonization and HIV in end-stage renal failure patients undergoing peritoneal dialysis. **Renal Failure**, v. 41, n. 1, p. 303–313, 1 jan. 2019.

NEELY, A. N.; MALEY, M. P. Survival of enterococci and staphylococci on hospital fabrics and plastic. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 38, n. 2, p. 724–726, fev. 2000.

NERADOVA, K. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in veterinary professionals in 2017 in the Czech Republic. **BMC veterinary research**, v. 16, n. 1, p. 4, 6 jan. 2020.

NITHYA, A.; BABU, S. Prevalence of plant beneficial and human pathogenic bacteria isolated from salad vegetables in India. **BMC microbiology**, v. 17, n. 1, p. 64, 14 mar. 2017.

OGSTON A. **Micrococcus poisoning**. J Anat Physiol. v.16, p. 526-567, 1882.

OGSTON A. **Report upon micro-organisms in surgical diseases**. Brit Med J. v.1 p. 369-375, 1881.

OGSTON, A. **Ueber Abscesse**. Arch Klin Chir. v. 25, p. 588-600, 1880.

OH, J. et al. Temporal Stability of the Human Skin Microbiome. **Cell**, v. 165, n. 4, p. 854–866, 5 maio 2016.

OLANIYI, R. et al. *Staphylococcus aureus*-Associated Skin and Soft Tissue Infections: Anatomical Localization, Epidemiology, Therapy and Potential Prophylaxis. In: BAGNOLI, F.; RAPPUOLI, R.; GRANDI, G. (Eds.). **Staphylococcus aureus**. Current Topics in Microbiology and Immunology. Cham: Springer International Publishing, 2016. v. 409p. 199–227.

OLANIYI, R. et al. Staphylococcus aureus-Associated Skin and Soft Tissue Infections: Anatomical Localization, Epidemiology, Therapy and Potential Prophylaxis. **Current Topics in Microbiology and Immunology**, v. 409, p. 199–227, 2017.

OLDER, C. E. et al. The feline skin microbiota: The bacteria inhabiting the skin of healthy and allergic cats. **PloS One**, v. 12, n. 6, p. e0178555, 2017.

OLIVEIRA, D. C.; TOMASZ, A.; DE LENCASTRE, H. Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 2, n. 3, p. 180–189, mar. 2002.

OLWAL, C. O.; ANG'IENDA, P. O.; OCHIEL, D. O. Alternative sigma factor B (σB) and catalase enzyme contribute to Staphylococcus epidermidis biofilm's tolerance against physico-chemical disinfection. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 5355, dez. 2019.

OTHMAN, A. M. et al. Nasal Carriage and Methicillin Resistance of *Staphylococcus aureus* among Schoolchildren in Sana'a City, Yemen. **International Journal of Microbiology**, v. 2021, p. 5518317, 2021.

OTTER, J. A.; FRENCH, G. L. Community-associated meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the case for a genotypic definition. **The Journal of Hospital Infection**, v. 81, n. 3, p. 143–148, jul. 2012.

OTTO, M. Staphylococcus aureus toxins. **Current Opinion in Microbiology**, v. 17, p. 32–37, fev. 2014.

OTTO, M. Staphylococcus epidermidis – the "accidental" pathogen. **Nature reviews. Microbiology**, v. 7, n. 8, p. 555–567, ago. 2009.

PÄÄKKÖNEN, M. et al. Management of osteoarticular infections caused by *Staphylococcus aureus* is similar to that of other etiologies: analysis of 199 staphylococcal bone and joint infections. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 31, n. 5, p. 436–438, 2012.

PACKER, S. et al. Clonal expansion of community-associated meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in people who inject drugs (PWID): prevalence, risk factors and molecular epidemiology, Bristol, United Kingdom, 2012 to 2017. **Eurosurveillance**, v. 24, n. 13, p. 1800124, 28 mar. 2019.

PALMA, E.; TILOCCA, B.; RONCADA, P. Antimicrobial Resistance in Veterinary Medicine: An Overview. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 6, p. 1914, 11 mar. 2020.

PARK, S. H. et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains as a cause of healthcare-associated bloodstream infections in Korea. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 30, n. 2, p. 146–155, fev. 2009.

PARRISH, K. L. et al. Spatial relationships among public places frequented by families plagued by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. **BMC Research Notes**, v. 11, n. 1, p. 692, 1 out. 2018.

PARTE, A. C. et al. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN) moves to the DSMZ. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 70, n. 11, p. 5607–5612, 1 nov. 2020. Acesso em: 15 jun. 2021.

PATERSON, G. K.; HARRISON, E. M.; HOLMES, M. A. The emergence of *mecC* methicillin-resistant Staphylococcus aureus. **Trends in Microbiology**, v. 22, n. 1, p. 42–47, jan. 2014.

PEACOCK, S. J.; PATERSON, G. K. Mechanisms of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. **Annual Review of Biochemistry**, v. 84, p. 577–601, 2015.

PENNA, B. et al. Carriage of methicillin susceptible and resistant Staphylococcus schleiferi among dog with or without topic infections. **Veterinary Microbiology**, v. 162, n. 1, p. 298–299, fev. 2013b.

PENNA, B. et al. Comparative genomics of MRSA strains from human and canine origins reveals similar virulence gene repertoire. **Scientific Reports**, v. 11, p. 4724, 25 fev. 2021.

PENNA, B. et al. Isolation of meticillin-resistant staphylococci in canine skin infections in Rio de Janeiro, Brazil. **Veterinary Dermatology**, v. 24, n. 3, p. 373–375, jun. 2013a.

PENNA, B. et al. Species distribution and antimicrobial susceptibility of staphylococci isolated from canine otitis externa: ***Staphylococcus* in canine otitis externa. Veterinary Dermatology**, v. 21, n. 3, p. 292–296, jun. 2010.

PERKINS, A. V. et al. Prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius on hand-contact and animal-contact surfaces in companion animal community hospitals. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 61, n. 6, p. 613–620, jun. 2020.

PERKINS, A. V. et al. Prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius on hand-contact and animal-contact surfaces in companion animal community hospitals. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 61, n. 6, p. 613–620, jun. 2020.

PERRY, A. M. et al. Anchoring of Surface Proteins to the Cell Wall of Staphylococcus aureus. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 18, p. 16241–16248, maio 2002.

PETRILLO, F. et al. Antimicrobial Susceptibility Patterns and Resistance Trends of *Staphylococcus aureus* and Coagulase-Negative Staphylococci Strains Isolated from Ocular Infections. **Antibiotics**, v. 10, n. 5, p. 527, 3 maios 2021.

PILLAI, M. M.; LATHA, R.; SARKAR, G. Detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* by polymerase chain reaction and conventional methods: a comparative study. **Journal of Laboratory Physicians**, v. 4, n. 2, p. 83–88, jul. 2012.

PILLONETTO, M. et al. The Experience of Implementing a National Antimicrobial Resistance Surveillance System in Brazil. **Frontiers in Public Health**, v. 0, 2021.

PIRES, F. V. et al. Nasal Carriage of Staphylococcus aureus in Botucatu, Brazil: A Population-Based Survey. **PLOS ONE**, v. 9, n. 3, p. e92537, 24 mar. 2014.

PIZAURO, L. J. L. et al. Complete Genome Sequences of 11 Staphylococcus sp. Strains Isolated from Buffalo Milk and Milkers' Hands. **Microbiology Resource Announcements**, v. 8, n. 47, p. e01264-19, [s.d.].

PODKOWIK, M. et al. Enterotoxigenic potential of coagulase-negative staphylococci. **International Journal of Food Microbiology**, v. 163, n. 1, p. 34–40, abr. 2013.

POMBA, C. et al. Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 72, n. 4, p. 957–968, 1 abr. 2017.

PONDIT, A. et al. Characterization of Staphylococcus aureus isolated from chicken and quail eggshell. **Journal of Advanced Veterinary and Animal Research**, v. 5, n.

4, p. 466–471, 2 dez. 2018.

PRESCOTT, L. M.; HARLEY, J. P.; KLEIN, D. A. **Microbial growth**: The influence of environmental factors on growth. Microbiology. 5ª ed. NY: McGraw-Hill, 2002.

PRESTINACI, F.; PEZZOTTI, P.; PANTOSTI, A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. **Pathogens and Global Health**, v. 109, n. 7, p. 309–318, 2015.

PRIMO, M. G. B. et al. Healthcare-associated Staphylococcus aureus bloodstream infection: length of stay, attributable mortality, and additional direct costs. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 16, n. 6, p. 503–509, nov. 2012.

PRYSTOWSKY, J. et al. Resistance to linezolid: characterization of mutations in rRNA and comparison of their occurrences in vancomycin-resistant enterococci. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 45, n. 7, p. 2154–2156, jul. 2001.

QADI, M. et al. Microbes on the Mobile Phones of Healthcare Workers in Palestine: Identification, Characterization, and Comparison. **The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology = Journal Canadien des Maladies Infectieuses et de la Microbiologie Médicale**, v. 2021, p. 8845879, 26 fev. 2021.

QEKWANA, D. N. et al. Antimicrobial resistance patterns of Staphylococcus species isolated from cats presented at a veterinary academic hospital in South Africa. **BMC Veterinary Research**, v. 13, n. 1, p. 286, 15 set. 2017.

QIAN, Z. et al. Genomic characterization of ribitol teichoic acid synthesis in Staphylococcus aureus: genes, genomic organization and gene duplication. **BMC Genomics**, v. 7, n. 1, p. 74, 5 abr. 2006.

QUINN, P. J.; MARKEY, B. K.; CARTER, M. E.; DONNELLY, W. J.; LEONARD, F. C. **Microbiologia veterinária e doenças infecciosas**. Porto Alegre: Artmed, 2005. 512 p.

QUITOCO, I. M. Z. et al. First report in South America of companion animal colonization by the USA1100 clone of community-acquired meticillin-resistant Staphylococcus aureus (ST30) and by the European clone of methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius (ST71). **BMC Research Notes**, v. 6, n. 1, p. 336, 27 ago. 2013.

RAHIMI, F. Characterization of Resistance to Aminoglycosides in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains Isolated From a Tertiary Care Hospital in Tehran, Iran. **Jundishapur Journal of Microbiology**, v. 9, n. 1, p. e29237, 2 jan. 2016.

RASIGADE, J.-P.; VANDENESCH, F. Staphylococcus aureus: A pathogen with still unresolved issues. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 21, p. 510–514, jan. 2014.

REISCHL, U. et al. Single-nucleotide polymorphism in the SCCmec-orfX junction distinguishes between livestock-associated MRSA CC398 and human epidemic MRSA strains. **Euro Surveillance: Bulletin Europeen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin**, v. 14, n. 49, p. 19436, 10 dez. 2009.

RENNIE, R. P. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to fusidic acid: Canadian data. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 10, n. 6, p. 277–280, dez. 2006.

ROCH, M. et al. Exposure of *Staphylococcus aureus* to subinhibitory concentrations of β-lactam antibiotics induces heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 9, p. 5306–5314, set. 2014.

ROHR, U. et al. Colonization of patients and contamination of the patients' environment by MRSA under conditions of single-room isolation. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 212, n. 2, p. 209–215, mar. 2009.

ROJAS, I. et al. High Prevalence of Multidrug-Resistant Community-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus at the Largest Veterinary Teaching Hospital in Costa Rica. **Vector Borne and Zoonotic Diseases (Larchmont, N.Y.)**, v. 17, n. 9, p. 645–653, set. 2017.

ROLAIN, J.-M. et al. Worldwide decrease in methicillin-resistant Staphylococcus aureus: do we understand something? **Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 21, n. 6, p. 515–517, jun. 2015.

ROSENBACH, F. J. **Mikro-Qrganismen bei den Wund-Infections-Krankheiten des Menschen**. Wiesbaden, J.F. Bergmann, 1884. p. 18

ROSSI, C. C. et al. Identification of Staphylococcus epidermidis with transferrable mupirocin resistance from canine skin. **Veterinary Journal (London, England: 1997)**, v. 235, p. 70–72, maio 2018.

ROSSI, C. C. et al. The oral microbiota of domestic cats harbors a wide variety of Staphylococcus species with zoonotic potential. **Veterinary Microbiology**, v. 201, p. 136–140, mar. 2017.

ROSSI, C. C.; PEREIRA, M. F.; GIAMBIAGI-DEMARVAL, M. Underrated Staphylococcus species and their role in antimicrobial resistance spreading. **Genetics and Molecular Biology**, v. 43, n. 1 suppl 2, p. e20190065, 2020.

ROSSI, G.; CERQUETELLA, M.; ATTILI, A. R. Amphixenosic Aspects of Staphylococcus aureus Infection in Man and Animals. In: BAGNOLI, F.; RAPPUOLI, R.; GRANDI, G. (Eds.). **Staphylococcus aureus: Microbiology, Pathology, Immunology, Therapy and Prophylaxis**. Tópicos Atuais em Microbiologia e Imunologia. Cham: Springer International Publishing, 2017. p. 297–323.

RUSSELL, C. D. et al. Adjunctive rifampicin may improve outcomes in *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a systematic review. **Journal of Medical Microbiology**, v. 63, n. Pt 6, p. 841–848, jun. 2014.

RUZAUSKAS, M. et al. Prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus haemolyticus in companion animals: a cross-sectional study. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 13, n. 1, p. 56, dez. 2014.

RUZAUSKAS, M. et al. Prevalence, species distribution and antimicrobial resistance patterns of methicillin-resistant staphylococci in Lithuanian pet animals. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 57, p. 27, 2 jun. 2015.

SAKOULAS, G.; MOELLERING, R. C., Jr. Increasing Antibiotic Resistance among Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains. **Clinical Infectious Diseases**, v. 46, n. Supplement_5, p. S360–S367, 1 jun. 2008.

SAKR, A. et al. Staphylococcus aureus Nasal Colonization: An Update on Mechanisms, Epidemiology, Risk Factors, and Subsequent Infections. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, p. 2419, 8 out. 2018.

SAMANTA, I.; BANDYOPADHYAY, S. Staphylococcus. In: **Antimicrobial Resistance in Agriculture**. [s.l.] Elsevier, 2020. p. 195–215.

SANTOS, A. DE S. et al. Antimicrobial resistance profile of non-aureus Staphylococci isolates from buffalo, goat and sheep mastitis in the Northeast region of Brazil. **Journal of Dairy Research**, v. 87, n. 3, p. 290–294, ago. 2020.

SAPUTRA, S. et al. Antimicrobial resistance in coagulase-positive staphylococci isolated from companion animals in Australia: A one year study. **PLOS ONE**, v. 12, n. 4, p. e0176379, 21 abr. 2017.

SASAHARA, T. et al. Association between length of residence and prevalence of MRSA colonization among residents in geriatric long-term care facilities. **BMC geriatrics**, v. 20, n. 1, p. 481, 18 nov. 2020.

SAVALLI, C.; MARITI, C. Would the Dog Be a Person's Child or Best Friend? Revisiting the Dog-Tutor Attachment. **Frontiers in Psychology**, v. 11, p. 576713, 23 out. 2020.

SCHAUMBURG, F. et al. Airport door handles and the global spread of antimicrobial-resistant bacteria: a cross sectional study. **Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 22, n. 12, p. 1010–1011, dez. 2016.

SCHEUCH, M. et al. *Staphylococcus aureus* colonization in hemodialysis patients: a prospective 25 months observational study. **BMC Nephrology**, v. 20, n. 1, p. 153, 6 maios 2019.

SCHMIDT, A.; BÉNARD, S.; CYR, S. Hospital Cost of Staphylococcal Infection after Cardiothoracic or Orthopedic Operations in France: A Retrospective Database Analysis. **Surgical Infections**, v. 16, n. 4, p. 428–435, ago. 2015.

SCHMITT, K. et al. Hand Hygiene Evaluation Using Two Different Evaluation Tools and Hand Contamination of Veterinary Healthcare Workers in a Swiss Companion Animal Clinic. **Veterinary Sciences**, v. 8, n. 11, p. 260, nov. 2021.

SCHMITZ, F.-J. et al. Resistance to tetracycline and distribution of tetracycline resistance genes in European *Staphylococcus aureus* isolates. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 47, n. 2, p. 239–240, 1 fev. 2001.

SCOTT, E. Community-based infections and the potential role of common touch surfaces as vectors for the transmission of infectious agents in home and community settings. **American Journal of Infection Control**, v. 41, n. 11, p. 1087–1092, nov. 2013.

SCOTT, E.; DUTY, S.; CALLAHAN, M. A pilot study to isolate *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant S aureus from environmental surfaces in the home. **American Journal of Infection Control**, v. 36, n. 6, p. 458–460, ago. 2008.

SCOTT, G. M. et al. Cross-infection between animals and man: Possible feline transmission of *Staphylococcus aureus* infection in humans? **Journal of Hospital Infection**, v. 12, n. 1, p. 29–34, 1 jul. 1988.

SEKIGUCHI, J.-I. et al. Emergence of rifampicin resistance in methicillin-resistant

Staphylococcus aureus in tuberculosis wards. **Journal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy**, v. 12, n. 1, p. 47–50, fev. 2006.

SEYEDI-MARGHAKI, F. et al. Distribution of Aminoglycoside-Modifying Enzymes and Molecular Analysis of the Coagulase Gene in Clinical Isolates of Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*. **Microbial Drug Resistance**, v. 25, n. 1, p. 47–53, 1 jan. 2019.

SHARIATI, A. et al. Global prevalence and distribution of vancomycin resistant, vancomycin intermediate and heterogeneously vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* clinical isolates: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 12689, 29 jul. 2020.

SHARIFZADEH, S. et al. Chapter Two - Chemical tools for selective activity profiling of bacterial penicillin-binding proteins. In: CHENOWETH, D. M. (Ed.). **Methods in Enzymology**. Chemical Tools for Imaging, Manipulating, and Tracking Biological Systems: Diverse Methods for Prokaryotic and Eukaryotic Systems. [S.l.] Academic Press, 2020. v. 638p. 27–55.

SHAW, C.; STITT, J. M.; COWAN, S. T. Staphylococci and their classification. **Journal of General Microbiology**, v. 5, n. 5 Suppl., p. 1010–1023, nov. 1951.

SHIM, S.; CHUNG, Y.-H.; LEE, K.-G. Antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus* and MRSA prevalence among Korean families and household items. **Food Science and Biotechnology**, v. 27, n. 1, p. 269–275, 30 nov. 2017.

SHORE, A. C. et al. Detection of Staphylococcal cassette chromosome mec type XI carrying highly divergent *mecA*, mecI, mecR1, *blaZ*, and ccr genes in human clinical isolates of clonal complex 130 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 8, p. 3765–3773, ago. 2011.

SIAVOSHI, F. et al. Sugar-Rich Foods Carry Osmotolerant Yeasts with Intracellular Helicobacter Pylori and Staphylococcus spp. **Middle East Journal of Digestive Diseases**, v. 12, n. 3, p. 182–193, jul. 2020.

SILVA, J. G. et al. First report of a livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST126 harbouring the *mecC* variant in Brazil. **Transboundary and Emerging Diseases**, v. 68, n. 3, p. 1019–1025, maio 2021.

SILVA, N. et al. **Manual de métodos de análise microbiológica de alimentos e água**. 5ª Ed., Blucher, 2017, 560 p.

SILVA, V. et al. Diversity and genetic lineages of environmental staphylococci: a surface water overview. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 96, n. 12, p. fiaa191, 26 nov. 2020.

SINGH, S. P.; QURESHI, A.; HASSAN, W. Mechanisms of action by antimicrobial agents: A review. **McGill Journal of Medicine**, v. 19, n. 1, 4 jan. 2021.

SINGH, V. K. et al. Insertional Inactivation of Branched-Chain α-Keto Acid Dehydrogenase in Staphylococcus aureus Leads to Decreased Branched-Chain Membrane Fatty Acid Content and Increased Susceptibility to Certain Stresses. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 74, n. 19, p. 5882–5890, 1 out. 2008.

SIVARAMAN, K.; COLE, A. M. Pathogenesis gene families in the common minimal genome of *Staphylococcus aureus* are hypervariable. **FEBS Letters**, v. 583, n. 8, p. 1304–1308, 17 abr. 2009.

SKERMAN, V. B. D.; MCGOWAN, V.; SNEATH, P. H. A. Y. 1980. Approved Lists of Bacterial Names. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 30, n. 1, p. 225–420, [s.d.].

SNITSER, O. et al. Ubiquitous selection for *mecA* in community-associated MRSA across diverse chemical environments. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 6038, dez. 2020.

SONG, J.-H. et al. Spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus between the community and the hospitals in Asian countries: an ANSORP study. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 66, n. 5, p. 1061–1069, 1 maio 2011.

SPELLBERG, B.; GILBERT, D. N. The Future of Antibiotics and Resistance: A Tribute to a Career of Leadership by John Bartlett. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 59, n. Suppl 2, p. S71–S75, 15 set. 2014.

SSEKITOLEKO, R. T. et al. The role of medical equipment in the spread of nosocomial infections: a cross-sectional study in four tertiary public health facilities in Uganda. **BMC Public Health**, v. 20, n. 1, p. 1561, dez. 2020.

STEPHENS, B. et al. Microbial Exchange via Fomites and Implications for Human Health. **Current Pollution Reports**, v. 5, n. 4, p. 198–213, 2019.

STULL, J. W.; WEESE, J. S. Hospital-Associated Infections in Small Animal Practice. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 45, n. 2, p. 217–233, mar. 2015.

SUEPAUL, S. et al. Determination of the frequency, species distribution and antimicrobial resistance of staphylococci isolated from dogs and their owners in Trinidad. **PloS One**, v. 16, n. 7, p. e0254048, 2021.

SUGIMOTO, A. et al. Deciphering the mode of action of cell wall-inhibiting antibiotics using metabolic labeling of growing peptidoglycan in Streptococcus pyogenes. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1129, 25 abr. 2017.

SUNG, J. Y. et al. Changes in molecular epidemiology of community-associated and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Korean children. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 74, n. 1, p. 28–33, set. 2012.

SUNWOO, J.-S. et al. A hospital-based study on etiology and prognosis of bacterial meningitis in adults. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 2021.

TANG, H.-J. et al. RNA polymerase B subunit gene mutations in biofilm-embedded methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* following rifampin treatment. **Journal of Microbiology, Immunology, and Infection = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi**, v. 49, n. 3, p. 394–401, jun. 2016.

TEIXEIRA, N. B. et al. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among insulin-dependent diabetic individuals in Brazil. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 20, n. 1, p. 12, 10 fev. 2021.

THAMLIKITKUL, V. et al. Thailand Antimicrobial Resistance Containment and Prevention Program. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 3, n. 4, p. 290–294, dez. 2015.

THAPA, S.; SAPKOTA, L. B. Bacteriological assessment of stethoscopes used by healthcare workers in a tertiary care centre of Nepal. **BMC Research Notes**, v. 10, n. 1, p. 353, 28 jul. 2017.

THOMER, L.; SCHNEEWIND, O.; MISSIAKAS, D. Pathogenesis of Staphylococcus aureus Bloodstream Infections. **Annual review of pathology**, v. 11, p. 343–364, 23 maio 2016.

TONG, S. Y. C. et al. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 28, n. 3, p. 603–661, jul. 2015.

TRZCINSKI, K. et al. Expression of resistance to tetracyclines in strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 45, n. 6, p. 763–770, 1 jun. 2000.

TSIODRAS, S. et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. **Lancet (London, England)**, v. 358, n. 9277, p. 207–208, 21 jul. 2001.

TUMUHAMYE, J. et al. Vaginal colonization with antimicrobial-resistant bacteria among women in labor in central Uganda: prevalence and associated factors. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 10, n. 1, p. 37, dez. 2021.

TURNER, R. D.; VOLLMER, W.; FOSTER, S. J. Different walls for rods and balls: the diversity of peptidoglycan. **Molecular Microbiology**, v. 91, n. 5, p. 862–874, mar. 2014.

VALADBEIGI, E.; GHODSI, S. Synthesis and Study of Some New Quinolone Derivatives Containing a 3-acetyl Coumarin for Their Antibacterial and Antifungal Activities. **Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR**, v. 16, n. 2, p. 554–564, 2017.

VANEGAS, J. M. et al. A longitudinal study shows intermittent colonization by *Staphylococcus aureus* with a high genetic diversity in hemodialysis patients. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 311, n. 1, p. 151471, 1 jan. 2021a.

VANEGAS, J. M. et al. *Staphylococcus aureus* colonization increases the risk of bacteremia in hemodialysis patients: a molecular epidemiology approach with time-dependent analysis. **American Journal of Infection Control**, v. 49, n. 2, p. 215–223, fev. 2021b.

VERCELLI, C. et al. Antibiotic stewardship for canine and feline acute urinary tract infection: An observational study in a small animal hospital in northwest Italy. **Antibiotics**, v. 10, n. 5, 2021.

VERDIAL, C. et al. Controlling bacteriological contamination of environmental surfaces at the biological isolation and containment unit of a veterinary teaching hospital. **Irish Veterinary Journal**, v. 74, p. 18, 28 jun. 2021.

VERDIAL, C. et al. Controlling bacteriological contamination of environmental surfaces at the biological isolation and containment unit of a veterinary teaching hospital. **Irish Veterinary Journal**, v. 74, n. 1, p. 18, 28 jun. 2021.

VINALL, G. et al. Staphylococcal bacterial contamination of portable electronic devices in a large veterinary hospital. **Journal of Small Animal Practice**, v. 62, n. 4, p. 253–256, abr. 2021.

VOLGENANT, C. M. C. et al. Low prevalence of multi-resistant bacteria in undergraduate dental students; an observational case-control multi-centre study in Europe. **Journal of Oral Microbiology**, v. 13, n. 1, p. 1889898, 21 fev. 2021.

WALSH, C.; WENCEWICZ, T. **Antibiotics: Challenges, Mechanisms, Opportunities**. [S.l.] John Wiley & Sons, 2020.

WALTHER, B. et al. MRSA Variant in Companion Animals. **Emerging Infectious Diseases**, v. 18, n. 12, p. 2017–2020, dez. 2012.

WALTHER, B. et al. Sharing more than friendship--nasal colonization with coagulase-positive staphylococci (CPS) and co-habitation aspects of dogs and their owners. **PloS One**, v. 7, n. 4, p. e35197, 2012a.

WEDLEY, A. L. et al. Carriage of Staphylococcus species in the veterinary visiting dog population in mainland UK: molecular characterisation of resistance and virulence. **Veterinary Microbiology**, v. 170, n. 1–2, p. 81–88, 14 mai. 2014.

WEESE, J. S. et al. ACVIM consensus statement on therapeutic antimicrobial use in animals and antimicrobial resistance. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 2, p. 487–498, abr. 2015.

WHO. World Health Organization. **2020 antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis**. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.Disponível em: < https://www.who.int/publications/i/item/9789240021303>. Acesso em: 28 jul. 2021

WHO. World Health Organization. **Antimicrobial resistance**. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. Acesso em: 24 jul. 2021.

WIELER, L. H. et al. 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 samples. **International journal of medical microbiology: IJMM**, v. 301, n. 8, p. 635–641, dez. 2011.

WILLIAMS, J. C. Topical therapy in infections of the mouth and pharynx. **Medical times**, v. 91, p. 332–334, 1 abr. 1963.

WINDAHL, U. et al. Characterisation of bacterial growth and antimicrobial susceptibility patterns in canine urinary tract infections. **BMC Veterinary Research**, v. 10, n. 1, p. 1–10, 2014.

WONG, A.C.L.; BERGDOLL, M.S. Staphylococcal food poisoning. In: CLIVER, D.O; RIEMANN, H. P. **Foodborne Diseases**. 2.ed. Amsterdam: Academic Press, 2002. p.231- 248

WORLITZSCH, D. et al. Antibiotic-resistant obligate anaerobes during exacerbations of cystic fibrosis patients. **Clin. Microbiol Infect**. v. 15, p. 454–460, 2009.

WORTHING, K. A. et al. Methicillin-resistant staphylococci amongst veterinary personnel, personnel-owned pets, patients and the hospital environment of two small animal veterinary hospitals. **Veterinary Microbiology**, v. 223, p. 79–85, set. 2018.

WORTHING, K. A. et al. Methicillin-resistant Staphylococci amongst veterinary personnel, personnel-owned pets, patients and the hospital environment of two small animal veterinary hospitals. **Veterinary Microbiology**, v. 223, p. 79–85, set. 2018b.

WORTHING, K. A. et al. Molecular Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolated from Australian Animals and Veterinarians. **Microbial Drug Resistance (Larchmont, N.Y.)**, v. 24, n. 2, p. 203–212, mar. 2018c.

WORTHING, K. et al. Characterisation of *Staphylococcus felis* isolated from cats using whole genome sequencing. **Veterinary Microbiology**, v. 222, p. 98–104, ago. 2018a.

YADAV, S.; KAPLEY, A. Antibiotic resistance: Global health crisis and metagenomics. **Biotechnology Reports**, v. 29, p. e00604, 1 mar. 2021.

YAM, E. L. Y. et al. Antimicrobial Resistance in the Asia Pacific region: a meeting report. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 8, n. 1, p. 202, 18 dez. 2019.

YANG, X. et al. Molecular Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Hospitalized Patients in Eastern Heilongjiang Province, China. **Infection and Drug Resistance**, v. 14, p. 1635–1643, 2021.

YASUKURA, Y. et al. Simultaneous bilateral choroidal neovascularization associated with *Staphylococcus aureus* infective endocarditis: A case report. **American Journal of Ophthalmology Case Reports**, v. 22, p. 101037, jun. 2021.

YOSHIDA, K.; MINEGISHI, Y. Capsular substance production in unencapsulated strains of *Staphylococcus aureus*. **Zbl Bacteriol**. v. 5, p. 359-375. 1976.

YOSHIKAWA, F. et al. Exploring the Role of Staphylococcus Aureus Toxins in Atopic Dermatitis. **Toxins**, v. 11, n. 6, p. 321, 5 jun. 2019.

ZAMONER, W. et al. Vancomycin dosing, monitoring and toxicity: Critical review of the clinical practice. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 46, n. 4, p. 292–301, 2019.

ZARAZAGA, M. et al. Chapter 10 - Molecular Epidemiology of Staphylococcus aureus Lineages in the Animal–Human Interface. In: FETSCH, A. (Ed.). . **Staphylococcus aureus**. [s.l.] Academic Press, 2018. p. 189–214.

ZEAKI, N. et al. The Role of Regulatory Mechanisms and Environmental Parameters in Staphylococcal Food Poisoning and Resulting Challenges to Risk Assessment. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 1307, 2019.

ZHANG, S. et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Epidemiology of Vancomycin-Intermediate and Heterogeneous Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* Isolates. **PloS One**, v. 10, n. 8, p. e0136082, 2015.

ZHANG, T. et al. Qualitative and quantitative detection of surgical pathogenic microorganisms *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* based on ddPCR system. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 2021.

ZHU, C. et al. Incidence and predictors of surgical site infection after distal femur fractures treated by open reduction and internal fixation: a prospective single-center study. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 22, n. 1, 2021.

ZHU, F. et al. Household Transmission of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*. **Frontiers in Public Health**, v. 9, p. 658638, 2021.

ZUO, H. et al. Genetic and phenotypic diversity of methicillin-resistant Staphylococcus aureus among Japanese inpatients in the early 1980s. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 5447, 8 mar. 2021.

5. CAPÍTULO I

Ocorrência de *Staphylococcus aureus* resistente aos antimicrobianos em ambiente hospitalar veterinário

(Manuscrito a ser submetido ao periódico Zoonoses and Public Health)

Ocorrência de *Staphylococcus aureus* resistente aos antimicrobianos em ambiente hospitalar veterinário

RESUMO

A resistência antimicrobiana é uma grande ameaça à saúde pública. O surgimento de *Staphylococcus aureus* resistentes aos antimicrobianos representa uma prioridade para a implementação de medidas preventivas. Objetivou-se isolar *Staphylococcus aureus* em humanos, animais e no ambiente de cuidado em saúde animal e caracterizar o perfil genotípico e fenotípico de resistência aos antimicrobianos nesses isolados. Foram coletadas, usando *swabs* estéreis, amostras de 20 humanos, 13 animais, 14 superfícies, oito telefones celulares e sete estetoscópios de veterinários. *S. aureus* foi isolado por cultura em ágar sal manitol e a identificação preliminar foi feita por coloração de Gram e teste de catalase. Posteriormente, a reação em cadeia da polimerase foi realizada para confirmação da espécie e para a investigação de seus perfis genotípicos de resistência aos antimicrobianos. Perfis fenotípicos de isolados resistentes foram determinados usando a técnica de disco-difusão. Dez isolados de *S. aureus* foram recuperados de 25% (5/20) dos humanos, dos quais foram 2 médicos veterinários e 3 tutores, ainda, de 10% (1/10) de cães, 33% (1/3) de gatos e 7,14% (1/14) de superfícies. O fenótipo *S. aureus* sensível à oxacilina *mecA* – positivo foi identificado em um felino. A maioria dos isolados revelou pelo menos dois genes de resistência de diferentes classes de antimicrobianos, com 90% (9/10) apresentando o gene *blaZ*, 10% apresentando o gene *mecA*, 20% (2/10) apresentando *tet(38)*, 10% (1/10) apresentando *tet(M),* 90% (9/10) apresentando *norA* e 50% (5/10) o gene *norC*. Nos antibiogramas, foi identificada resistência à penicilina em todos os isolados, resistência à eritromicina foi identificada em 80% (8/10), e todos os isolados resistentes à eritromicina apresentaram resistência induzida à clindamicina. A resistência antimicrobiana no ambiente de cuidado em saúde animal requer atenção devido ao risco de transmissão interespécies, transferência de genes entre bactérias que colonizam os animais de companhia e humanos e pode dificultar a terapia antimicrobiana.

Palavras-chave: Caninos. Disco-difusão. Felinos. OS-MRSA. Perfil genotípico.

Introdução

A resistência antimicrobiana se classifica entre as dez principais ameaças à saúde pública e ao desenvolvimento global [1]. *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) é relatado como um dos patógenos de importância mundial e prioritário para adoção de medidas preventivas [2]. Na América Latina, em ambientes de cuidados em saúde humana, MRSA elevou os custos com antibioticoterapia em mais de seis vezes, aumentou a frequência de hospitalização em três vezes e em mais de 45% a taxa de mortalidade [3]. Na medicina veterinária, destaca-se aumento na recuperação de MRSA em cães e gatos [4,5]. Verifica-se, também, que a resistência em *S. aureus* não se restringe somente aos beta-lactâmicos. Nessa espécie, os padrões de resistência foram delineados pela emergência de cepas distintas que adquiriram mecanismos de resistência às mais diferentes classes de antimicrobianos [6].

A eficácia na aquisição de genes de resistência, por meio da transferência dos elementos genéticos móveis em *S. aureus* acelera a disseminação de clones resistentes aos mais diversos antimicrobianos. Os ensaios genômicos propõem que determinantes genéticos de resistência foram compartilhados entre espécies estafilocócicas que colonizavam distintos ambientes e hospedeiros [6,7]. *S. aureus*, assim como outras espécies do gênero e até mesmo de outros gêneros, atuam como reservatórios de genes, o que representa uma ameaça à saúde humana e animal [8]. O estreito vínculo e o contato próximo de humanos e animais de companhia reforçam a transferência mútua de cepas da bactéria, sobretudo, das resistentes, assim como a troca genética entre as que

colonizam humanos e seus *pets* [9].

No mundo, há poucos estudos que buscam identificar a colonização de cães e gatos por *S. aureus*, assim como o perfil de resistência aos antimicrobianos e, no Brasil, as investigações se limitam às regiões Sul e Sudeste [10,11]. Para compreender a dimensão dessa problemática na região Nordeste do Brasil, objetivou-se pesquisar a ocorrência de *S. aureus* em cães e gatos, seus contactantes humanos, ambiente, além de avaliar o perfil de resistência a antimicrobianos.

Material e Métodos

Aprovação ética

Todos os procedimentos experimentais estavam de acordo com os princípios éticos aceitos pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal Rural de Pernambuco, licença número 1466270721, bem como pela Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), licença número 46827221.7.0000.9547.

Amostragem

As amostras foram coletadas no período de outubro de 2021 a dezembro de 2021 no Hospital Veterinário do Departamento de Medicina Veterinária (HOVET-DMV) da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), localizada na cidade de Recife, Pernambuco, Brasil.

A coleta foi realizada por meio de *swabs* estéreis, em médicos veterinários, cães e gatos, seus respectivos tutores e no ambiente ambulatorial, equipamentos e utensílios utilizados pelos profissionais. A coleta resultou em 40 *swabs* de humanos ((20 *swabs* de uma das narinas (SN) e 20 *swabs* de ambas as mãos (SM)), de oito médicos veterinários e 12 tutores; 13 *swabs* de orofaringe (SOF) de animais, sendo 10 cães e três gatos; 14 *swabs* de superfícies (SS), sendo de 13 mesas ambulatoriais e um da balança de pesagem dos animais, oito *swabs* de telefones celulares (SC) e sete *swabs* dos estetoscópios (SE) dos médicos veterinários. As coletas ocorreram após os atendimentos clínicos, antes de qualquer tipo de higienização das mãos dos profissionais e tutores, assim como dos fômites.

Isolamento e identificação preliminar de *Staphylococcus aureus*

O isolamento bacteriano ocorreu por meio do plaqueamento dos *swabs* em Ágar Sal Manitol (Difco Laboratories Inc., Detroit, EUA). As placas foram incubadas em estufa microbiológica a 37ºC (±1°C) por 24 - 48 horas [12]. Transcorrido esse tempo, foi realizada a leitura para verificar o crescimento bacteriano e selecionar as colônias para submissão à técnica de coloração de Gram e à prova de catalase [13,14]. As colônias selecionadas foram repicadas em Ágar Sal Manitol para obtenção de uma maior quantidade de bactérias e posterior extração do DNA e também inoculadas, isoladamente, em tubos contendo caldo Brain Heart Infusion (BHI) (Difco Laboratories Inc., Detroit, EUA) e mantidas a 37°C durante 24h para congelamento a -80ºC na presença de glicerol a 20%.

Extração de DNA e confirmação de *S. aureus*

A extração térmica do material genético foi realizda de acordo com a metodologia descrita por Fan et al. [15]. O DNA obtido foi quantificado e analisado quanto ao grau de pureza em espectrofotômetro (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, EUA), com realização das leituras em absorbância de 260nm [16]. Para a confirmação molecular da espécie *S. aureus*, foi realizada a reação em cadeia da polimerase (PCR) para a amplificação do gene *nuc* (Tabela 1) de acordo com a técnica descrita por Kateete et al. [17]. Como controle positivo, foi utilizada a cepa ATCC® 43300 *Staphylococcus aureus* subp. *aureus* e como controle negativo utilizou-se DNA-Free Water

(QIAGEN, Hilden, Alemanha).

Determinação do perfil genotípico de resistência aos antimicrobianos

Para detecção de genes de resistência aos beta-lactâmicos em isolados de *S. aureus* foi realizada PCR dos genes *blaZ*, *mecA* e *mecC*. Ainda foram realizadas PCR para detecção dos genes de resistência às tetraciclinas, *tet(M)*, *tet(L)*, *tet(38)* e para as quinolonas, *norA* e *norC* (Tabela 1). As cepas ATCC foram utilizadas como controle positivo nas reações e DNA-Free Water como controle negativo. Os padrões do termociclador estão de acordo com os autores da Tabela 1.

Tabela 1. Genes estudados, sequências dos *primers*, tamanhos de *amplicons* em pares de bases (pb) e respectivas referências.

Gene	Sequências do *primers* (5'-3')	pb	Referências
nuc	**R:** AGCCAAGCCTTGACGAACTAAGC **F:** GCGATTGATGGTGATACGGTT	279	[17]
blaZ	**R**: GGCAATATGATCAAGATAC **F**: AAGAGATTTGCCTATGCTTC	517	[18]
mecA	**R:** CTAATCTCATATGTGTTCCTGTATTGGC **F**: TGGTATGTGGAAGTTAGATTGGGAT	155	[19]
mecC	**R**: TGGCTGAACCCATTTTTGAT **F**: CATTAAAATCAGAGCGAGGC	188	[20]
tet(M)	**R:** CGGTAAAGTTCGTCACACAC **F:** GTGGACAAAGGTACAACGAG	406	[21,22]
tet(L)	**R:** GTATCCCACCAATGTAGCCG **F:** TCGTTAGCGTGCTGTCATTC	267	[22,23]
norA	**R:** AGATTGCAATTCATGCTAAATATT **F:** TGCAATTTCATATGATCAATCCC	150	[24]
norC	**R:** ATAAATACCTGAAGCAACGCCACC **F:** AAATGGTTCTTCTAAGCGACCAA	200	[25]
tet(38)	**R:** CGTAGAAATAAATCCACCTG **F:** TTCAGTTTGGTTATAGACAA	200	[26]

Teste de sensibilidade aos antimicrobianos

Para avaliar a resistência fenotípica dos isolados de *S. aureus* frente a diferentes classes de antimicrobianos, foi utilizado o teste de disco-difusão. O teste de suscetibilidade foi realizado em placas de ágar Mueller-Hinton com o inóculo em suspensão equivalente a 0,5 da escala McFarland, segundo as recomendações do CLSI [27]. A cepa de *S. aureus* ATCC®25923 foi utilizada como controle positivo de qualidade para os testes de suscetibilidade.

As placas foram incubadas a 37ºC (± 1°C) por 16 – 18 horas e, transcorrido esse tempo, foram realizadas as leituras de acordo com o documento M100 [27]. Para verificar a resistência aos antimicrobianos da classe dos beta-lactâmicos foram utilizados os discos de ceftiofur (CFT, 30 mcg), penicilina (PEN, 10u) e penicilina + novobiocina (PNM, 40 mcg). Para predizer a resistência à oxacilina, em *S. aureus*, realizou-se o teste com disco de cefoxitina (CFO, 30 µg), de acordo com as diretrizes do CLSI [28].

Para verificar a resistência aos demais antimicrobianos, foram empregados discos de ciprofloxacino (CIP, 05 mcg), clindamicina (CLI, 2mcg), clorafenicol (CLO, 30 mcg), doxiciclina (DOX, 30 mcg), eritromicina (ERI, 15mcg), gentamicina (GEN, 10 mcg), linezolida (LNZ, 30 mcg), neomicina (NEO, 30 mcg), rifampicina (RIF, 30 mcg), sulfazotrim (sulfametoxazol + trimetoprima, SUT, 25 mcg) e tetraciclina (TET, 30mcg). Para as amostras de animais, também foi utilizado o disco de enrofloxacino (ENO, 05 mcg).

Resultados

Foram obtidos 110 isolados do gênero *Staphylococcus* e 10 foram confirmados na PCR como *S. aureus* (Tabela 2). A espécie foi isolada das fossas nasais de 5//20 (25%) humanos e não foi recuperada dos *swabs* de mãos dos mesmos indivíduos. Em relação aos animais, 2/13 (15,38%) estavam colonizados por *S. aureus*, respectivamente, um felino e um canino. Nos fômites, isolou-se o microrganismo em 1/14 (7,14%) das superfícies, não o recuperando em estetoscópios e telefones celulares.

Tabela 2. Isolados de *S. aureus* recuperados de humanos, animais e ambiente.

Amostra	Tipo de *swab*	Origem
A	SOF	Felino (amostra do animal 1)
B	SN	Médico Veterinário (amostra do profissional 3)
C	SN	Médico Veterinário (amostra do profissional 6)
D	SN	Médico Veterinário (amostra do profissional 6)
E	SS	Mesa ambulatorial (amostra da superfície 6)
F	SN	Tutor (amostra do tutor 9)
G	SOF	Canino (amostra do animal 9)
H	SN	Tutor (amostra do tutor 10)
I	SN	Tutor (amostra do tutor 10)
J	SN	Tutor (amostra do tutor 12)

Swab de orofaringe (SOF), *swab* nasal (SN) e *swab* de superfície (SS).

A mesa ambulatorial positiva (superfície 6) para *S. aureus* foi utilizada por um veterinário que também testou positivo (profissional número 6). Além disso, o canino (animal número 9) e o proprietário (tutor número 9) foram positivos para *S. aureus* (Tabela 2).

A análise dos genes de resistência aos beta-lactâmicos (Tabela 3) revelou a presença do gene *blaZ* em 9/10 (90%) dos isolados de *S. aureus*. O gene *mecA* foi detectado em apenas um isolado 1/10 (10%), na amostra de felino. Nenhum isolado bacteriano carregava o gene *mecC*.

Tabela 3 Perfil genotípico e fenotípico de resistência aos beta-lactâmicos de isolados de *S. aureus*.

Origem	Isolados	Genes de resistência aos beta-lactâmicos	Resultado do antibiograma
Ambiental	E	*blaZ*	Resistente à PEN e sensível à CFO, CTF e PNM
Humano	B	*blaZ*	Resistente à PEN e sensível à CFO, CTF e PNM
	C	*blaZ*	Resistente à PEN e sensível à CFO, CTF e PNM
	D	*blaZ*	Resistente à PEN e sensível à CFO, CTF e PNM
	F	*blaZ*	Resistente à PEN e sensível à CFO, CTF e PNM
	H	*blaZ*	Resistente à PEN e sensível à CFO, CTF e PNM
	I	*blaZ*	Resistente à PEN e sensível à CFO, CTF e PNM
	J	Nenhum gene	Resistente à PEN e sensível à CFO, CTF e PNM
Animal	A	*blaZ e mecA*	Resistente à PEN e sensível à CFO, CTF e PNM
	G	*blaZ*	Resistente à PEN e sensível à CFO, CTF e PNM

CFO: cefoxitina. CFT: ceftiofur. PEN: penicilina. PNM: penicilina + novobiocina

Todos os isolados foram resistentes à penicilina (Tabela 3) e nenhum apresentou resistência à cefoxitina. Identificou-se o fenótipo *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina *mecA* – positivo (OS-MRSA) em isolado recuperado de animal (amostra A, recuperada de felino).

Quanto à pesquisa dos genes responsáveis pela resistência às tetraciclinas, não se detectou *tet(L)*, enquanto que *tet(M)* e *tet(38)* estavam presentes em 1/10 (10%) e 2/10 (20%), respectivamente e ambos foram identificados somente em isolados de origem humana (Tabela 4). A detecção molecular do sistema de efluxo multidrogas também incluiu a busca de genes de resistência às quinolonas. Os genes *norA* e *norC*, foram encontrados em 9/10 (90%) e 5/10 (50%) dos isolados, respectivamente. Esses foram detectados em amostra do ambiente, humanos e animais (Tabela 4).

Tabela 4. Perfil genotípico e fenotípico de resistência aos demais antimicrobianos de isolados de *S. aureus.*

Origem	Isolados	Genes de resistência aos demais antimicrobianos	Resultado do antibiograma
Ambiental	E	*norA*	Resistente à ERI e resistência induzida à CLI e sensível à CIP, ENO, RIF, TET, CLO, DOX, GEN, NEO, LNZ e SUT
Humano	B	*norA, norC* e *tet(38)*	Resistente à ERI e resistência induzida à CLI e sensível à CIP, RIF, TET, CLO, DOX, GEN, NEO, LNZ e SUT
	C	*norA*	Resistente à ERI e resistência induzida à CLI e sensível à CIP, RIF, TET, CLO, DOX, GEN, NEO, LNZ e SUT
	D	*norA* e *norC*	Resistente à ERI e resistência induzida à CLI e sensível à CIP, RIF, TET, CLO, DOX, GEN, NEO, LNZ e SUT
	F	*norA* e *tet(M)*	Resistente à ERI e resistência induzida à CLI e sensível à CIP, RIF, TET, CLO, DOX, GEN, NEO, LNZ e SUT
	H	*norA, norC* e *tet(38)*	Sensível a todos
	I	*norA* e *norC*	Resistente à ERI e resistência induzida à CLI e sensível à CIP, ENO, RIF, TET, CLO, DOX, GEN, NEO, LNZ e SUT
	J	Nenhum gene	Resistente à ERI e resistência induzida à CLI e sensível à CIP, ENO, RIF, TET, CLO, DOX, GEN, NEO, LNZ e SUT
Animal	A	*norA*	Resistente à ERI e resistência induzida à CLI e sensível à CIP, ENO, RIF, TET, CLO, DOX, GEN, NEO, LNZ e SUT
	G	*norA* e *norC*	Sensível a todos

CIP: ciprofloxacino. CLI: clindamicina. CLO: clorafenicol. DOX: doxiciclina. ENO: enrofloxacino. ERI: eritromicina. GEN: gentamicina. LNZ: linezolida. NEO: neomicina. RIF: rifampicina. SUT sulfazotrim (sulfametoxazol + trimetoprima). TET: tetraciclina.

Nas amostras recuperadas de animais e ambiente foram detectados genes de resistência aos beta-lactâmicos e às quinolonas, já nas amostras de humanos verificou-se, além desses, os genes de resistência às tetraciclinas. Não se evidenciou no teste de disco-difusão, a resistência aos antimicrobianos da classe das quinolonas (ciprofloxacino e enrofloxacino) e da classe das tetraciclinas (doxiciclina e tetraciclina). Na prova fenotípica, observou-se resistência à eritromicina e resistência induzida à clindamicina em 8/10 (80%) dos isolados, sendo um recuperado do ambiente, um em felino e em seis recuperados de humanos.

Discussão

Em pesquisas realizadas na África, América do Norte, Europa e Oceania, a ocorrência de *S. aureus* em cães varia entre 10,4% e 34% e em gatos varia de 8,1% e 21% [9, 29-32], semelhante ao obtido no presente estudo. Essa amplitude na ocorrência deve ser atribuída aos distintos métodos de amostragem e de metodologias de isolamento [33]. Outros fatores para justificar essa variação incluem o estado de saúde dos animais amostrados [34-36]; o histórico de antibioticoterapia, de procedimentos cirúrgicos e hospitalizações [37-39]; o estilo de criação

(animais em vida livre ou domiciliados em contato próximo com seus tutores) [5, 31] e, ainda, se o convívio se dá com humanos portadores de MRSA ou que trabalhem na área da saúde humana ou veterinária [31, 39-41]..

É pouco frequente na rotina clínica e laboratorial a identificação e confirmação de *S aureus*, sendo que a maioria dos relatos científicos reportam somente a ocorrência do gênero *Staphylococcus* ou, ainda, a classificação em estafilococos coagulase-negativos e coagulase-positivos [42, 43]. Os dados quanto à colonização por *S. aureus* em animais de companhia são focados em cães e relatam que as taxas de colonização são baixas [4, 9, 29, 30, 33]. No Brasil, algumas investigações demonstraram, inclusive, a não recuperação dessa espécie bacteriana [43] e outras reportaram detecção em 1,97% e 15,8% [10, 11, 44], enquanto os dados acerca dos felinos são escassos, mas a recuperação da bactéria ocorreu em 4,7% desses [45].

Uma baixa taxa de colonização de *S. aureus* era esperada, considerando que os cães e gatos estão colonizados preferencialmente por outras espécies do gênero como *S. epidermidis*, *S. felis*, *S. intermedius, S. pseudintermedius, S. schleiferi* e *S. simulans* [5, 46]. Além disso, a dinâmica da colonização por *S. aureus* nesses animais, sobretudo em cães, ocorre de forma intermitente [5, 30-31, 43].

Sobre a colonização por *S. aureus* e MRSA em humanos, a taxa é variável entre as populações [47], sendo a recuperação influenciada por fatores como a frequência de contato com os animais e o tempo de exposição a esses. Dessa forma, estima-se um percentual mais elevado de colonização por *S. aureus* e MRSA em tutores e em pessoas que trabalham em contato com animais, incluindo médicos veterinários e os demais membros da equipe veterinária [48, 49].

Não se recuperou MRSA nos indivíduos, mas *S. aureus* foi isolado em 25% (2/8) dos médicos veterinários. No Brasil, as investigações sobre a colonização por *S. aureus* não envolvem esses profissionais. Em âmbito internacional, a maioria dos estudos reportaram coleta em médicos veterinários em contato com animais de fazenda, demonstrando recuperação da bactéria de 64% a 75% dos indivíduos [50, 51], enquanto que as pesquisas em responsáveis pelos atendimentos de cães e gatos são escassas. Na Itália [52], 25% dos veterinários de animais de companhia eram colonizados por bactérias dessa espécie e MRSA estava presente em 1,6%. Austrália e Reino Unido apresentaram valores mais altos para MRSA para veterinários de cães e gatos (16% e 17,9%, respectivamente) [53, 54].

Os estudos desenvolvidos no Brasil focam, majoritariamente, na amostragem em propriedades rurais, com relatos abordando a coleta em ordenhadores [55, 56]. No que tange aos tutores de cães e gatos, há carência de informações, todavia em decorrência da intensidade e duração do contato com esses animais e compartilhamento do ambiente domiciliar, é esperada a recuperação dessa espécie nos tutores [48, 49]. Nessa investigação, a recuperação ocorreu em 25% (3/12) desses, similar ao encontrado recentemente na região Sul. [10].

Nos humanos, o patógeno foi recuperado somente dos *swabs* nasais e a presença da bactéria nas narinas era esperada, uma vez que esse é o principal sítio anatômico de colonização [29, 47]. A não recuperação da espécie nas mãos dos médicos veterinários pode estar atrelada à frequência de higienização e o uso de luvas nas atividades ocupacionais. Os profissionais de saúde podem atuar na disseminação ambiental e na transmissão intra e interespécie dessas e outras bactérias por meio das mãos contaminadas ou por disseminação aérea [58]. Dessa forma, é preciso reforçar a prática de higienização das mãos, uma das ações vinculadas à redução da incidência de infecções relacionadas à assistência à saúde e à transmissão de patógenos nosocomiais [59] na medicina humana e veterinária [59 - 61]. A não recuperação de *S. aureus* em *swabs* de mãos dos tutores provavelmente ocorreu devido às medidas de higiene adotadas, durante atual pandemia ocasionada pelo SARS-CoV2, como o aumento

da periodicidade da higienização das mãos e uso de álcool em gel [62].

Superfícies ambientais frequentemente tocadas por mãos [63]; com contato com cães e gatos [64]; estetoscópios [65] e telefones celulares de membros da equipe veterinária ou de outros profissionais de saúde [66] são contaminados por uma gama de microrganismos patogênicos, a exemplo de *S. aureus*, e dessa forma possuem impacto epidemiológico importante na dispersão e transmissão de microrganismos em ambientes de atenção à saúde humana e animal. No entanto, nesse estudo, *S. aureus* foi recuperado somente em 1/14 superfícies e não ocorreu sua recuperação em estetoscópios e telefones celulares, em concordância com outras investigações que demonstraram a dificuldade de sobrevivência da bactéria em matéria inanimada [67].

Isolou-se *S. aureus* em uma mesa ambulatorial e do veterinário que a utilizava. Além disso, a bactéria também foi isolada de um cão e de seu tutor. Não foi possível realizar a tipagem molecular destes isolados, mas é possível sugerir o compartilhamento de *S. aureus* entre os animais e seus contactantes humanos. Isso já foi observado anteriormente em pesquisas de epidemiologia molecular em outros países [68-71] e no Brasil [10,11].

Este é o primeiro relato sobre o perfil OS-MRSA em pequenos animais na região Nordeste do Brasil. Esse fenótipo foi relatado em quase todos os continentes [72-75], associado aos ambientes de cuidado em saúde humana e os comunitários, com alta prevalência, representando uma adversidade na condução clínica de infecções estafilocócicas [76]. Assume-se que em estudos de vigilância sobre a presença e disseminação de MRSA entre animais de companhia e os contactantes humanos, o fenótipo OS-MRSA é negligenciado e a sua disseminação ocorre de forma silenciosa, uma vez que os testes o interpretam erroneamente como MSSA [75]. No Brasil, investigações na região Sul alertaram para ocorrência desse fenótipo em 5,3% (2/38) dos cães e em 1,75% (1/57) dos tutores [10].

Nos laboratórios de microbiologia clínica, o perfil de resistência é estabelecido por testes fenotípicos, no entanto, a pesquisa dos genes de resistência é a técnica padrão ouro [72, 75]. A identificação ao nível genético é limitada devido à complexidade da técnica e, principalmente, por uma maior demanda de recursos financeiros para execução, portanto, a rotina em laboratórios clínicos é sustentada pelas metodologias de concentração inibitória mínima ou disco difusão, que por sua vez oferecem restrição na identificação do fenótipo OS-MRSA, interpretado erroneamente como MSSA [72 – 75].

A identificação incorreta do fenotípico OS-MRSA acarreta fracasso no tratamento de infecções por MRSA, em virtude do OS-MRSA apresentar potencial para desenvolver resistência a beta-lactâmicos devido ao transporte de *mecA* ou *mecC*. A escolha assertiva de antibióticos para tratar infecções é amparada no resultado de suscetibilidade e não na identificação laboratorial do perfil OS-MRSA, o que pode ocasionar falha no tratamento e, potencialmente, a morte de humanos [74]. Em estudo anterior, no mesmo município de realização dessa pesquisa, foi relada o isolamento e a disseminação em humanos de isolados com o perfil de OS-MRSA, em ambientes associados aos cuidados em saúde humana [77]. É necessário ampliar as avaliações epidemiológicas e os estudos sobre os fatores de virulência e disseminação do OS-MRSA. Também é preciso atentar para esse perfil em animais de companhia, uma vez que é possível que o transporte desse fenótipo ocorra de forma silenciosa entre contactantes humanos e os cães e gatos [10].

Na análise do perfil genotípico constatou-se a presença de alguns genes que, na avaliação fenotípica, não foram expressos. A discordância entre os perfis pode ser embasada pela regulação da expressão gênica no que se refere à imperfeição nesse processo, uma vez que em resposta a determinados estresses, certos genes indispensáveis pela sobrevivência da bactéria podem não ser expressos ou mesmo quando isso ocorre, os níveis

de expressão não asseguram o crescimento e a sobrevivência dos microrganismos [78].

A resistência associada às bombas de efluxo, a exemplo da proteína NorA, somente ocorre quando o seu gene estrutural, o *norA*, é amplificado ou superexpresso como resultado dos mecanismos regulatórios [79]. Ainda, alterações em nível transcricional, responsáveis pela modificação das sequências polipeptídicas nas bombas de efluxo, reduzem a efetividadade das proteínas NorA e NorC [80]. Além disso, a resistência aos antimicrobianos desenvolvida mediante a esse mecanimo revela expressão aumentada em locais de infecção, não sendo similar, necessariamente, nas atividades *in vitro* [81]. *S. aureus* pode exibir diferentes padrões de suscetibilidade de acordo com a expressão dos genes de bomba de efluxo, inclusive sob pressão de um mesmo antimicrobiano [82].

Sobre a resistência às tetraciclinas, é reconhecido o envolvimento de dois diferentes mecanimos, o de proteção ribossômica codificado pelos genes *tet(M)*, *tet(O)*, *tet(S)* e *tet(W)* e o efluxo ativo resultante da expressão dos genes *tet(K)*, *tet(L)*, *tet(38)* e *tet(42)* [83, 84]. Foi possível verificar a presença dos genes *tet(M)* e *tet(38)*, mas ambos não foram expressos e em concordância com estudos anteriores, sugere-se a ocorrência de mutações *Frameshift* que proporcionam a inserção ou perda de bases e alteração no maquinário de expressão de *tet(M)* [85], como também a expressão positivamente regulada do *tet(38)* em locais de infecção [86, 87] assim, entende-se que as condições laboratoriais a limitam e se espera uma maior efetividade *in vivo* [88].

A presença do gene de resistência impõe importância epidemiológica pelo potencial do microrganismo em expressá-lo em dado momento, assim como pela possibilidade de transferência de determinantes de resistência entre bactérias co-colonizadoras, mediante a aquisição de elementos genéticos móveis que transportam os genes de resistência e conduzem a alterações fenotípicas em estafilococos [89].

Esse estudo é pioneiro na região Nordeste do Brasil, sendo importante que novas investigações com foco em epidemiologia molecular sejam realizadas para compreender a participação dos cães e gatos como potenciais reservatórios de *S. aureus* e espécimes resistentes para humanos e vice-versa, além dos fatores de risco associados à transmissão interespécies.

Conclusão

A ocorrência do fenótipo OS-MRSA e de isolados de *Staphylococus aureus* detentores de genes de resistência a diferentes classes de antimicrobianos recuperadas de cães e gatos, humanos e ambiente veterinário reforçam a necessidade de implementar estratégias de prevenção em práticas veterinárias para combater a resistência antimicrobiana.

REFERÊNCIAS

1 World Health Organization (2021) 2020 antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. https://apps.who.int/iris/handle/10665/340694. Acessado em 04 de novembro de 2021

2 Lakhundi S, Zhang K (2018) Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol.* doi:10.1128/CMR.00020-18

3 da Silva Jr JB, Espinal M, Ramón-Pardo P (2020) Antimicrobial resistance: time for action. *Revista Panamericana de Salud Pública*. doi:10.26633/RPSP.2020.131

4 MORRIS, D. O. et al. (2006) Screening of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, and *Staphylococcus schleiferi* isolates obtained from small companion animals for antimicrobial resistance: a retrospective review of 749 isolates (2003–04). Veterinary Dermatology.

https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2006.00536.

5 Bierowiec K, Korzeniowska-Kowal A, Wzorek A, Rypuła K, Gamian A (2019) Prevalence of Staphylococcus Species Colonization in Healthy and Sick Cats. *BioMed Research International*. doi:10.1155/2019/4360525

6 Kohler V, Vaishampayan A, Grohmann E (2018) Broad-host-range Inc18 plasmids: Occurrence, spread and transfer mechanisms. *Plasmid*. doi:10.1016/j.plasmid.2018.06.001

7 Leroy S, Christieans S, Talon R (2019) Tetracycline Gene Transfer in *Staphylococcus xylosus* in situ During Sausage Fermentation. *Frontiers in Microbiology*. doi:10.3389/fmicb.2019.00392

8 Rossi CC, Pereira MF, Giambiagi-deMarval M (2020) Underrated Staphylococcus species and their role in antimicrobial resistance spreading. *Genet Mol Biol*. doi:10.1590/1678-4685-GMB-2019-0065

9 Kaspar U, Lützau A von, Schlattmann A, Roesler U, Köck R, Becker K (2018) Zoonotic multidrug-resistant microorganisms among small companion animals in Germany. *PLOS ONE*. doi:10.1371/journal.pone.0208364

10 Fabri FV, Pinto NB, Mattos M de SF de et al (2021) First report of oxacillin-susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus* in healthy dogs and their owners in southern Brazil. *Preventive Veterinary Medicine*. doi:10.1016/j.prevetmed.2021.105286

11 Penna B, Silva MB, Soares AER et al (2021) Comparative genomics of MRSA strains from human and canine origins reveals similar virulence gene repertoire. *Sci Rep*. doi:10.1038/s41598-021-83993-5

12 Murray PR, Baron EJ (2003) Manual of Clinical Microbiology. ASM, Press

13 Carter GR, Claus GW, Rikihisa Y (1989) *Fundamentos de bacteriología y micología veterinaria*. Acribia

14 Winn WC, Koneman EW (2006) *Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. Lippincott

15 Fan HH, Kleven SH, Jackwood MW (1995) Application of polymerase chain reaction with arbitrary primers to strain identification of *Mycoplasma gallisepticum*. *Avian Dis*. 39(4):729-735

16 Brakstad OG, Aasbakk K, Maeland JA (1992) Detection of *Staphylococcus aureus* by polymerase chain reaction amplification of the nuc gene. *J Clin Microbiol*. 30(7):1654-1660

17 Kateete DP, Kimani CN, Katabazi FA et al (2010) Identification of *Staphylococcus aureus*: DNase and Mannitol salt agar improve the efficiency of the tube coagulase test. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. doi:10.1186/1476-0711-9-23

18 Sawant AA, Gillespie BE, Oliver SP (2009) Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative Staphylococcus species isolated from bovine milk. *Vet Microbiol*. doi:10.1016/j.vetmic.2008.09.006

19 Nakagawa S, Taneike I, Mimura D et al (2005) Gene sequences and specific detection for Panton-Valentine leukocidin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. doi:10.1016/j.bbrc.2005.01.054

20 Paterson GK, Larsen AR, Robb A et al (2012) The newly described *mecA* homologue, *mecA*LGA251, is present in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from a diverse range of host species. *J Antimicrob Chemother*. doi:10.1093/jac/dks329

21 Warsa UC, Nonoyama M, Ida T et al (1996) Detection of tet(K) and tet(M) in *Staphylococcus aureus* of Asian countries by the polymerase chain reaction. *J Antibiot (Tokyo)*. doi:10.7164/antibiotics.49.1127

22 Ng LK, Martin I, Alfa M, Mulvey M (2001) Multiplex PCR for the detection of tetracycline resistant

genes. *Mol Cell Probes*. doi:10.1006/mcpr.2001.0363

23 McMurry LM, Park BH, Burdett V, Levy SB (1987) Energy-dependent efflux mediated by class L (tetL) tetracycline resistance determinant from streptococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. doi:10.1128/AAC.31.10.1648

24 Truong-Bolduc QC, Zhang X, Hooper DC (2003) Characterization of NorR protein, a multifunctional regulator of norA expression in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol*. doi:10.1128/JB.185.10.3127-3138.2003

25 Truong-Bolduc QC, Strahilevitz J, Hooper DC (2006) NorC, a New Efflux Pump Regulated by MgrA of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. doi:10.1128/AAC.50.3.1104-1107.2006

26 Truong-Bolduc QC, Dunman PM, Strahilevitz J, Projan SJ, Hooper DC (2005) MgrA Is a Multiple Regulator of Two New Efflux Pumps in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol*. doi:10.1128/JB.187.7.2395-2405.2005

27 The Clinical & Laboratory Standards Institute (2020) CLSI Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing: CLSI AST News Update. https://clsi.org/media/3486/clsi_astnewsupdate_january2020.pdf. Acessado em 11 de novembro de 2021.

28 The Clinical & Laboratory Standards Institute (2021) CLSI M100 ED31:2021. http://em100.edaptivedocs.net/dashboard.aspx. Acessado em 11 de novembro de 2021.

29 Iverson SA, Brazil AM, Ferguson JM et al (2015) Anatomical patterns of colonization of pets with staphylococcal species in homes of people with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) skin or soft tissue infection (SSTI). *Vet Microbiol*.. doi:10.1016/j.vetmic.2015.01.003

30 Bean DC, Wigmore SM (2016) Carriage rate and antibiotic susceptibility of coagulase-positive staphylococci isolated from healthy dogs in Victoria, Australia. *Australian Veterinary Journal*. doi:10.1111/avj.12528

31 Bierowiec K, Płoneczka-Janeczko K, Rypuła K (2016) Is the Colonisation of *Staphylococcus aureus* in Pets Associated with Their Close Contact with Owners? *PLoS One*. doi:10.1371/journal.pone.0156052

32 Elnageh HR, Hiblu MA, Abbassi MS, Abouzeed YM, Ahmed MO (2020) Prevalence and antimicrobial resistance of staphylococcus species isolated from cats and dogs. Open Vet J. doi:10.4314/ovj.v10i4.13

33 Ruzauskas M, Couto N, Kerziene S, et al. Prevalence, species distribution and antimicrobial resistance patterns of methicillin-resistant staphylococci in Lithuanian pet animals. *Acta Vet Scand*. doi:10.1186/s13028-015-0117-z

34 Bierowiec K, Płoneczka-Janeczko K, Rypuła K (2016) Prevalence and Risk Factors of Colonization with Staphylococcus aureus in Healthy Pet Cats Kept in the City Households. *Biomed Res Int*. doi:10.1155/2016/3070524

35 Griffeth GC, Morris DO, Abraham JL, Shofer FS, Rankin SC (2008) Screening for skin carriage of methicillin-resistant coagulase-positive staphylococci and *Staphylococcus schleiferi* in dogs with healthy and inflamed skin. *Vet Dermatol*. doi:10.1111/j.1365-3164.2008.00663.x

36 Abraham JL, Morris DO, Griffeth GC, Shofer FS, Rankin SC (2007) Surveillance of healthy cats and cats with inflammatory skin disease for colonization of the skin by methicillin-resistant coagulase-positive staphylococci and *Staphylococcus schleiferi* ssp. *schleiferi*. *Vet Dermatol*. doi:10.1111/j.1365-

3164.2007.00604.x

37 Elmoslemany A, Elsohaby I, Alorabi M, et al (2021) Diversity and Risk Factors Associated with Multidrug and Methicillin-Resistant Staphylococci Isolated from Cats Admitted to a Veterinary Clinic in Eastern Province, Saudi Arabia. *Antibiotics (Basel)*. doi:10.3390/antibiotics10040367

38 Gandolfi-Decristophoris P, Regula G, Petrini O, Zinsstag J, Schelling E (2013) Prevalence and risk factors for carriage of multi-drug resistant Staphylococci in healthy cats and dogs. *J Vet Sci*. doi:10.4142/jvs.2013.14.4.449

39 Magalhães RJS, Loeffler A, Lindsay J, et al (2010) Risk factors for methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infection in dogs and cats: a case-control study. *Vet Res*. doi:10.1051/vetres/2010028

40 Hoekstra KA, Paulton RJL (2002) Clinical prevalence and antimicrobial susceptibility of Staphylococcus aureus and Staph. intermedius in dogs. *J Appl Microbiol*. doi:10.1046/j.1365-2672.2002.01708.x

41 Morris DO, Lautenbach E, Zaoutis T, Leckerman K, Edelstein PH, Rankin SC (2012) Potential for pet animals to harbour methicillin-resistant Staphylococcus aureus when residing with human MRSA patients. *Zoonoses Public Health*.. doi:10.1111/j.1863-2378.2011.01448.x

42 de Menezes MP, Facin AC, Cardozo MV, Costa MT, Moraes PC (2021) Evaluation of the Resistance Profile of Bacteria Obtained From Infected Sites of Dogs in a Veterinary Teaching Hospital in Brazil: A Retrospective Study. *Topics in Companion Animal Medicine*. doi:10.1016/j.tcam.2020.100489

43 Quitoco IMZ, Ramundo MS, Silva-Carvalho MC et al (2013) First report in South America of companion animal colonization by the USA1100 clone of community-acquired meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (ST30) and by the European clone of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* (ST71). *BMC Research Notes*. doi:10.1186/1756-0500-6-336

44 Penna B, Mendes W, Rabello R, Lilenbaum W (2013) Carriage of methicillin susceptible and resistant *Staphylococcus schleiferi* among dog with or without topic infections. *Veterinary Microbiology*. doi:10.1016/j.vetmic.2012.08.022

45 Muniz IM, Penna B, Lilenbaum W (2013) Treating Animal Bites: Susceptibility of staphylococci from Oral Mucosa of Cats. *Zoonoses and Public Health*. doi:10.1111/zph.12027

46 González-Domínguez MS, Carvajal HD, Calle-Echeverri DA, Chinchilla-Cárdenas D. Molecular Detection and Characterization of the *mecA* and nuc Genes From Staphylococcus Species (*S. aureus*, *S. pseudintermedius*, and *S. schleiferi*) Isolated From Dogs Suffering Superficial Pyoderma and Their Antimicrobial Resistance Profiles. *Frontiers in Veterinary Science*. doi:10.3389/fvets.2020.00376

47 Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG (2015) *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. doi:10.1128/CMR.00134-14

48 Abdullahi IN, Lozano C, Ruiz-Ripa L, Fernández-Fernández R, Zarazaga M, Torres C (2021) Ecology and Genetic Lineages of Nasal *Staphylococcus aureus* and MRSA Carriage in Healthy Persons with or without Animal-Related Occupational Risks of Colonization: A Review of Global Reports. Pathogens. doi:10.3390/pathogens10081000

49 Crespo-Piazuelo D, Lawlor PG (2021) Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) prevalence in humans in close contact with animals and measures to reduce on-farm

colonisation. Irish Veterinary Journal. doi:10.1186/s13620-021-00200-7

50 Verkade E, van Benthem B, den Bergh MK van, et al (2013) Dynamics and Determinants of *Staphylococcus aureus* Carriage in Livestock Veterinarians: A Prospective Cohort Study. Clinical Infectious Diseases. doi:10.1093/cid/cit228

51 Sun J, Yang M, Sreevatsan S, et al (2017) Longitudinal study of *Staphylococcus aureus* colonization and infection in a cohort of swine veterinarians in the United States. BMC Infectious Diseases. doi:10.1186/s12879-017-2802-1

52 Paul NC, Moodley A, Ghibaudo G, Guardabassi L (2011) Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in small animal veterinarians: indirect evidence of zoonotic transmission. Zoonoses Public Health. doi:10.1111/j.1863-2378.2011.01398.x

53 Worthing KA, Brown J, Gerber L, Trott DJ, Abraham S, Norris JM (2018) Methicillin-resistant staphylococci amongst veterinary personnel, personnel-owned pets, patients and the hospital environment of two small animal veterinary hospitals. Veterinary Microbiology. doi:10.1016/j.vetmic.2018.07.021

54 Loeffler A, Boag AK, Sung J, et al (2005) Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among staff and pets in a small animal referral hospital in the UK. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. doi:10.1093/jac/dki312

55 Silva ATF, Silva JG da, Aragão BB, et al (2021) Genetic traceability of *Staphylococcus aureus* strains isolated from primiparous dairy cows mastitis, humans and environment in the Northeast region of Brazil. Cienc Rural.. doi:10.1590/0103-8478cr20200679

56 da Silva JG, Camargo AC, de Melo RPB, et al (2022) mecA positive Staphylococcus spp. In bovine mastitis, milkers, milking environment, and the circulation of different MRSA clones at dairy cows' farms in the northeast region of Brazil. Ciencia Rural. doi:10.1590/0103-8478cr20210008

57 Genc O, Arikan I (2020) The relationship between hand hygiene practices and nasal *Staphylococcus aureus* carriage in healthcare workers. *Med Lav*. doi:10.23749/mdl.v111i1.8918

58 Sollid JUE, Furberg AS, Hanssen AM, Johannessen M (2014) *Staphylococcus aureus*: determinants of human carriage. Infect Genet Evol. doi:10.1016/j.meegid.2013.03.020

59 World Health Organization, WHO Patient Safety (2009) WHO guidelines on hand hygiene in health. https://apps.who.int/iris/handle/10665/44102. Acessado em 04 de janeiro de 2022

60 Anderson MEC, Sargeant JM, Weese JS (2014) Video observation of hand hygiene practices during routine companion animal appointments and the effect of a poster intervention on hand hygiene compliance. BMC Vet Res. doi:10.1186/1746-6148-10-106

61 Australian Veterinary Association. Canadian Committee on Antibiotic Resistance (2008) Infection. Prevention and Control: Best Practices. Hand Hygiene Australia Clinical Practice: Special issue 'Infectious diseases, Part 3' (2015). file:///C:/Users/DELL/OneDrive/%C3%81rea%20de%20Trabalho/UFRPE/aidap-infection-control-guidelines.pdf. Acessado em 04 de janeiro de 2022

62 Dwipayanti NMU, Lubis DS, Harjana NPA (2021) Public Perception and Hand Hygiene Behavior During COVID-19 Pandemic in Indonesia. Frontiers in Public Health. doi:10.3389/fpubh.2021.621800

63 Suleyman G, Alangaden G, Bardossy AC (2018) The Role of Environmental Contamination in the

Transmission of Nosocomial Pathogens and Healthcare-Associated Infections. *Curr Infect Dis Rep*. doi:10.1007/s11908-018-0620-2

64 Rojas I, Barquero-Calvo E, van Balen JC, Rojas N, Muñoz-Vargas L, Hoet AE (2017) Prevalence of Multidrug-Resistant Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* at the Largest Veterinary Teaching Hospital in Costa Rica. *Vector Borne Zoonotic Dis*. doi:10.1089/vbz.2017.2145

65 Nivedhitha E, Duraivel M, Kayalvili KK, Selvan SA (2021) Study to Assess the Risk of Transmission of Microbial Organisms and their Resistance Pattern on Dresses and Stethoscopes of Health Care Workers. *J Pure Appl Microbiol*. doi:10.22207/JPAM.15.3.04

66 Al-Beeshi NZ, Alohali RM, Torchyan AA, Somily AM (2021) The bacterial colonization of healthcare workers' mobile phones in a large tertiary care teaching hospital in Saudi Arabia. *The Journal of Infection in Developing Countries*. doi:10.3855/jidc.13201

67 Domon H, Uehara Y, Oda M, Seo H, Kubota N, Terao Y (2015) Poor survival of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on inanimate objects in the public spaces. *Microbiologyopen*. doi:10.1002/mbo3.308

68 Gómez-Sanz E, Torres C, Benito D, Lozano C, Zarazaga M (2013) Animal and human *Staphylococcus aureus* associated clonal lineages and high rate of *Staphylococcus pseudintermedius* novel lineages in Spanish kennel dogs: Predominance of *S. aureus* ST398. *Veterinary Microbiology*. doi:10.1016/j.vetmic.2013.07.014

69 Davis JA, Jackson CR, Fedorka-Cray PJ et al (2014) Carriage of methicillin-resistant staphylococci by healthy companion animals in the US. *Lett Appl Microbiol*. doi:10.1111/lam.12254

70 McEwen SA, Collignon PJ (2018) Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiology Spectrum*. doi:10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017

71 Bhat AH (2021) Bacterial zoonoses transmitted by household pets and as reservoirs of antimicrobial resistant bacteria. *Microb Pathog*. doi:10.1016/j.micpath.2021.104891

72 Conceição T, Coelho C, de Lencastre H, Aires-de-Sousa M (2015) Frequent occurrence of oxacillin-susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus* (OS-MRSA) strains in two African countries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. doi:10.1093/jac/dkv261

73 Song Y, Cui L, Lv Y, Li Y, Xue F (2017) Characterisation of clinical isolates of oxacillin-susceptible *mecA* -positive *Staphylococcus aureus* in China from 2009 to 2014. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. doi:10.1016/j.jgar.2017.05.009

74 Duarte FC, Danelli T, Tavares ER et al (2019) Fatal sepsis caused by *mecA*-positive oxacillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: First report in a tertiary hospital of southern Brazil. *Journal of Infection and Chemotherapy*. doi:10.1016/j.jiac.2018.09.010

75 Ma M, Chu M, Tao L et al (2021) First Report of Oxacillin Susceptible *mecA*-Positive *Staphylococcus aureus* in a Children's Hospital in Kunming, China. *Infect Drug Resist*. doi:10.2147/IDR.S317670

76 Liang B, Liang X, Gao F et al (2021) Active Surveillance, Drug Resistance, and Genotypic Profiling of *Staphylococcus aureus* Among School-Age Children in China. *Front Med*. doi:10.3389/fmed.2021.701494

77 Andrade-Figueiredo M, Leal-Balbino TC (2016) Clonal diversity and epidemiological characteristics of *Staphylococcus aureus*: high prevalence of oxacillin-susceptible *mecA*-positive *Staphylococcus aureus*

(OS-MRSA) associated with clinical isolates in Brazil. *BMC Microbiol*. doi:10.1186/s12866-016-0733-4

78 Price MN, Deutschbauer AM, Skerker JM et al (2013) Indirect and suboptimal control of gene expression is widespread in bacteria. *Mol Syst Biol*. doi:10.1038/msb.2013.16

79 Palmer AC, Chait R, Kishony R (2018) Nonoptimal Gene Expression Creates Latent Potential for Antibiotic Resistance. *Mol Biol Evol*. doi:10.1093/molbev/msy163

80 Depardieu F, Podglajen I, Leclercq R, Collatz E, Courvalin P (2007) Modes and Modulations of Antibiotic Resistance Gene Expression. *Clin Microbiol Rev*. doi:10.1128/CMR.00015-06

81 Costa SS, Sobkowiak B, Parreira R et al (2018) Genetic Diversity of norA, Coding for a Main Efflux Pump of *Staphylococcus aureus*. *Front Genet*. doi:10.3389/fgene.2018.00710

82 Hadadi M, Heidari H, Ebrahim-Saraie HS, Motamedifar M (2018) Molecular Characterization of Vancomycin, Mupirocin and Antiseptic Resistant *Staphylococcus aureus* Strains. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. doi:10.4084/MJHID.2018.053

83 Costa SS, Viveiros M, Rosato AE, Melo-Cristino J, Couto I (2015) Impact of efflux in the development of multidrug resistance phenotypes in *Staphylococcus aureus*. *BMC Microbiol*. doi:10.1186/s12866-015-0572-

84 van Hoek A, Mevius D, Guerra B, Mullany P, Roberts A, Aarts H (2011) Acquired Antibiotic Resistance Genes: An Overview. Frontiers in Microbiology. doi:10.3389/fmicb.2011.00203

85 Kime L, Randall CP, Banda FI, et al (2019) Transient Silencing of Antibiotic Resistance by Mutation Represents a Significant Potential Source of Unanticipated Therapeutic Failure. mBio. doi:10.1128/mBio.01755-19

86 Ding Y, Onodera Y, Lee JC, Hooper DC (2008) NorB, an Efflux Pump in Staphylococcus aureus Strain MW2, Contributes to Bacterial Fitness in Abscesses. Journal of Bacteriology. doi:10.1128/JB.00655-08

87 Hanses F, Roux C, Dunman PM, Salzberger B, Lee JC (2014) Staphylococcus aureus gene expression in a rat model of infective endocarditis. Genome Med. doi:10.1186/s13073-014-0093-3

88 Chen C, Hooper DC (2018) Effect of Staphylococcus aureus Tet38 native efflux pump on in vivo response to tetracycline in a murine subcutaneous abscess model. J Antimicrob Chemother. doi:10.1093/jac/dkx432

89 Frosini SM, Bond R, McCarthy AJ et al (2020) Genes on the Move: In Vitro Transduction of Antimicrobial Resistance Genes between Human and Canine Staphylococcal Pathogens. *Microorganisms*. doi:10.3390/microorganisms8122031

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ocorrência de isolados de *S. aureus* dentores de determinantes genéticos de resistência, independentemente de expressão nas provas fenotípicas, exige vigilância. É necessário o monitoramento dos perfis de suscetibilidade aos antimicrobianos e o acesso às pesquisas moleculares, a exemplo, de identificação do perfil genotípico, para maior assertividade nas condutas terapêuticas frente às infecções bactêrianas. Colaborando também para o enfrentamento da resistência aos antimicrobianos.

Verificou-se a presença de um fenótipo OS-MRSA de interesse epidemiológico e clínico, alertando para necessidade de novas investigações com objetivos de verificar aspectos relacionados a ocorrência, disseminação e fatores de risco associados a colonização pelo agente em animais de companhia e nos contactantes humanos e ambiente.

Foi possível reconhecer alguns aspectos da problemática na região Nordeste, mas por se tratar de um estudo pioneiro, é necessário que novas investigações, mais roubustas, sejam exploradas. Sugere-se que o emprego de restreabilidade genética e de epidemiologia molecular auxiliariam na obtenção de informações acerca da participação de cães e gatos como reservatórios para a infecção humana, por *S. aureus* e por espécimes resistentes, como também a compreensão sobre a infecção em sentido inverso. É interessante que os fatores de risco associados à colonização e a transmissão interespécie também sejam avaliados.

Os resultados obtidos nessa pesquisa são os primeiros na região Nordeste do Brasil e envolvem grupos populacionais (médicos veterinários e tutores) que não são alvos de investigações da colonização por *S. aureus* nos estudos realizados no país e, diante disso, é necessário que os profissionais atuantes no Hospital Veterinário do Departamento de Medicina Veterinária (HOVET-DMV) da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), como também a população do município que utiliza os serviços desse ambiente fiquem cientes. Os resultados precisam alcançar os demais profissionais e estudantes envolvidos com atividades laborais em contato com animais e outros indivíduos que convivam com cães e gatos.

Para que estratégias frente à restência sejam eficazes é necessário que haja um direcionamento de esforços para as distintas realidades de uma mesma área e, por mais que seja uma problemática à nivel mundial, é preciso que as práticas iniciem

à nível local. Os resultados de perfil de resistência antimicrobiana nos isolados podem servir, juntamente com outras investigações, para promoção e implementação de diretrizes e regulementações para clínicas e hospitais destinados ao atendimento de animais de companhia e assim, auxiliar os médicos veterinários e tutores de cães e gatos do município no uso racional dos antimicrobianos.

ANEXOS

ANEXO A - Artigo foi traduzido e será enviado ao periódico "Zoonoses and Public Health"

editage

Editing Certificate

This document certifies that the manuscript listed below has been edited to ensure language and grammar accuracy and is error free in these aspects. The edit was performed by professional editors at Editage, a division of Cactus Communications. The author's core research ideas were not altered in any way during the editing process. The quality of the edit has been guaranteed, with the assumption that our suggested changes have been accepted and the text has not been further altered without the knowledge of our editors.

MANUSCRIPT TITLE

Occurrence of Staphylococcus aureus in veterinarians, tutors, animals, and animal hospital environment and its antimicrobial resistance profiles

AUTHORS

Denny Parente de Sá Barreto Maia Leite

ISSUED ON

February 03, 2022

JOB CODE

NNEIT_1

THE EDITAGE Promise QUALITY GUARANTEE

Vikas Narang

Vikas Narang
Chief Operating Officer - Editage

editage

Editage, a brand of Cactus Communications, offers professional English language editing and publication support services to authors engaged in over 1300 areas of research. Through its community of experienced editors, which includes doctors, engineers, published scientists, and researchers with peer review experience, Editage has successfully helped authors get published in internationally reputed journals. Authors who work with Editage are guaranteed excellent language quality and timely delivery.

GLOBAL :
+1(833) 979-0061 | request@editage.com

BRAZIL :
08000474773 | contato@editage.com

CACTUS

impact.science

researcher.life

lifesciences.cactusglobal.com

editage.com | editage.co.kr | editage.jp | editage.cn | editage.com.br | editage.com.tw | editage.de

ANEXO B - Parecer de aprovação na Comissão de Ética no Uso de Animais da UFRPE (CEUA)

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO

Comissão de Ética no Uso de Animais

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "ISOLAMENTO DE Staphylococcus aureus EM HOSPITAL VETERINÁRIO DO MUNICÍPIO DE RECIFE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE BIOCOMPOSTOS DE Streptomyces sp. FRENTE A ESSA BACTÉRIA.", protocolada sob o CEUA nº 1466270721 (ID 000818), sob a responsabilidade de **Tatiana de Souza Porto** *e equipe; Denny Parente de Sá Barreto Maia Leite; RINALDO APARECIDO MOTA; Renata Pimentel Bandeira de Melo; Amanda Thaís Ferreira Silva; Iago Carvalho Barbosa* - 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 - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal Rural de Pernambuco (CEUA/UFRPE) na reunião de 08/09/2021.

We certify that the proposal "ISOLATION OF Staphylococcus aureus IN VETERINARY HOSPITAL IN THE MUNICIPALITY OF RECIFE AND EVALUATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF Streptomyces sp. IN FRONT OF THAT BACTERIA.", utilizing 74 Dogs (males and females), 74 Cats (males and females), protocol number CEUA 1466270721 (ID 000818), under the responsibility of **Tatiana de Souza Porto** *and team; Denny Parente de Sá Barreto Maia Leite; RINALDO APARECIDO MOTA; Renata Pimentel Bandeira de Melo; Amanda Thaís Ferreira Silva; Iago Carvalho Barbosa* - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Rural Federal University of Pernambuco (CEUA/UFRPE) in the meeting of 09/08/2021.

Finalidade da Proposta: Pesquisa (Acadêmica)

Vigência da Proposta: de 10/2021 a 02/2022 Área: Outras

ANEXO C – Parecer de aprovação No Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (PLATAFORMA BRASIL)

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO - UFRP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Isolamento de Staphylococcus aureus em hospital veterinário do Município de Recife e avaliação da atividade antimicrobiana de biocompostos de Streptomyces sp. frente a essa bactéria.

Pesquisador: Tatiana Porto

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 46827221.7.0000.9547

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.998.725

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas no campo "Apresentação do projeto" foram retiradas do arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1750493.pdf com postagem em 22/07/2021.

"Este estudo enquadra-se como uma pesquisa experimental e será realizado no HOVET-DMV-UFRPE, Hospital Veterinário localizado no campus Dois Irmãos da Universidade Federal Rural de Pernambuco, dentro das dependências do Departamento de Medicina Veterinária, em Recife, Pernambuco, Brasil. As amostras serão coletadas de Médicos Veterinários e outros profissionais, que mantêm contato direto com animais, atuantes no referido hospital. Bem como, dos animais atendidos e seus respectivos tutores.

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

Endereço: Rua Dom Manuel de Medeiros, s/n Dois Irmãos, 1º andar do Prédio Central da Reitoria da UFRPE
Bairro: Recife **CEP:** 52.171-900
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)3320-6638 **E-mail:** cep@ufrpe.br