

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM RESIDÊNCIA EM ÁREA
PROFISSIONAL DA SAÚDE
MEDICINA VETERINÁRIA PREVENTIVA

Evelyn Kaus Dotto

**PERFIL DE RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS DE
Staphylococcus COAGULASE POSITIVA ISOLADOS DE CÃES,
GATOS E HUMANOS: META-ANÁLISE**

Santa Maria, RS
2018

Evelyn Kaus Dotto

**PERFIL DE RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS DE *Staphylococcus*
COAGULASE POSITIVA ISOLADOS DE CÃES, GATOS E HUMANOS:
META-ANÁLISE**

Monografia apresentada ao Programa de Residência em Área Profissional da Saúde - Medicina Veterinária/ Medicina Veterinária Preventiva da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Especialista em Medicina Veterinária Preventiva.**

Orientadora: Prof^ª Dr^ª. Agueda Castagna de Vargas

Santa Maria, RS
2018

Evelyn Kaus Dotto

**PERFIL DE RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS DE *Staphylococcus*
COAGULASE POSITIVA ISOLADOS DE CÃES, GATOS E HUMANOS:
META-ANÁLISE**

Monografia apresentada ao Programa de Residência em Área Profissional da Saúde - Medicina Veterinária/ Medicina Veterinária Preventiva da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Especialista em Medicina Veterinária Preventiva**.

Aprovado em 19 de fevereiro de 2018:

Agueda Castagna de Vargas, Dra. (UFSM)
(Presidente/Orientadora)

Luciana Potter, Dra. (UFSM)

Rosangela Estel Ziech, MSc (UFPR)

Santa Maria, RS
2018

RESUMO

PERFIL DE RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS DE *Staphylococcus* COAGULASE POSITIVA ISOLADOS DE CÃES, GATOS E HUMANOS: META-ANÁLISE

AUTORA: Evelyn Kaus Dotto

ORIENTADORA: Agueda Castagna de Vargas

Dentre as abordagens de “One Health”, tem sido discutida a utilização de antimicrobianos na saúde humana, animal e na produção de alimentos. A resistência aos antimicrobianos é um problema de saúde pública, visto que muitos micro-organismos têm se tornado progressivamente resistentes aos antimicrobianos tradicionais. Na medicina veterinária, a resistência de patógenos aos antimicrobianos também tem sido um achado frequente e preocupante. Isso ocorre principalmente devido ao uso indiscriminado de antimicrobianos. O convívio entre cães, gatos e o homem está cada vez maior, uma vez que os animais são considerados membros da família e vivem dentro das residências. Tanto os animais quanto o homem podem servir de reservatório para bactérias multirresistentes. Possivelmente este fator é responsável pela disseminação de genes de resistência entre as bactérias, principalmente do gênero *Staphylococcus*, entre cães, gatos e seres humanos. O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo meta-analítico a respeito do perfil de resistência encontrado em cães, gatos e humanos. Para tanto, foi realizado um estudo retrospectivo de publicações ao longo de 20 anos. A hipótese deste estudo foi que os animais de companhia podem disseminar genes de resistência no ambiente onde vivem, tornando-se uma fonte de recolonização mais significativa no contexto urbano. Por meio dos resultados obtidos foi possível avaliar o perfil de resistência de *Staphylococcus* coagulase positiva frente aos antimicrobianos entre as espécies alvo da pesquisa, correlacionando os resultados com ações diárias e medidas prudentes de uso dos antimicrobianos.

PALAVRAS-CHAVE: *Staphylococcus* coagulase positiva. Animais de companhia. Humanos. resistência antimicrobiana.

ABSTRACT

ANTIMICROBIAL RESISTANCE PROFILE OF COAGULASE-POSITIVE STAPHYLOCOCCI ISOLATED FROM DOGS, CATS AND HUMANS: META-ANALYSIS

AUTHOR: Evelyn Kaus Dotto
ADVISOR: Agueda Castagna de Vargas

Among the approaches of “One Health”, the use of antimicrobials in humans, animals and food production has been discussed. Antimicrobial resistance is a public health problem, where many microorganisms have become progressively resistant to antimicrobials. In veterinary medicine, resistance of pathogens to antimicrobials has also been a frequent and worrying finding. This is mainly due to the indiscriminate use of antimicrobials. The proximity between dogs, cats and humans is increasing, since the animals are considered members of the family and live inside the residences. Both animals and humans can serve as reservoirs of multiresistant bacteria. Possibly this factor is responsible for the dissemination of resistance genes between bacteria, mainly of the genus *Staphylococcus*, between dogs, cats and humans. The aim of this research is to perform a meta-analytical study regarding the resistance profile found in dogs, cats and humans. A retrospective study of publications was carried out over 20 years. Our hypothesis is that companion animals can disseminate resistance genes in the environment where they live, becoming a significant source of recolonization in the urban context. Through the results obtained, it was possible to evaluate the resistance profile of coagulase-positive *Staphylococcus* against antimicrobials among the target species, correlating our results with daily actions and prudent measures of use of the antibiotics.

Keywords: coagulase-positive *Staphylococcus*. Pets. Humans. antimicrobial resistance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Genes de resistência aos antimicrobianos de origem humana e animal	13
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Informações básicas sobre genes de resistência antimicrobiana identificados em estafilococos isolados de animais.....	19
--	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 REVISÃO DE LITERATURA	10
2.1 ONE HEALTH.....	10
2.2 A RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA	11
2.3 GÊNERO <i>Staphylococcus</i>	14
2.4 <i>Staphylococcus</i> COAGULASE POSITIVA EM PEQUENOS ANIMAIS E HUMANOS	16
2.5 GENES DE RESISTÊNCIA EM <i>Staphylococcus</i> sp.....	19
2.6 REVISÕES SISTEMÁTICAS E META-ANÁLISES	22
3 ARTIGO	23
Resumo	24
Introdução.....	25
Materiais e métodos.....	26
Resultados.....	29
Discussão.....	32
4 CONCLUSÃO	50
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
ANEXO A – ANTIMICROBIANOS CITADOS NA META-ANÁLISE.	64

1 INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana é uma ameaça global (WHO, 2015; FAO, 2016; O'NEILL, 2016). Desde 2014, estima-se que o número de pessoas que perderam suas vidas em decorrência de infecções causadas por micro-organismos resistentes aos antimicrobianos foi superior a um milhão (O'NEILL, 2016). O contato direto entre animais de produção, tratadores e médicos veterinários aumenta o risco de colonização ou infecção por bactérias resistentes (MARSHALL & LEVY, 2011). Essa transmissão parece ser limitada quando se avalia o nível de ameaça à saúde da população, porém, quando estes trabalhadores entram em contato com ambientes comunitários e hospitalares, esta propagação é possível (MARSHALL & LEVY, 2011), uma vez que o ser humano também elimina metabólitos de antimicrobianos no ambiente onde vive (KÜMMERER et al., 2000).

Estudos sugerem que os animais de produção excretam no ambiente aproximadamente 75 a 90% dos antimicrobianos na forma não metabolizada. Por outro lado, a mensuração da excreção de antimicrobianos em pequenos animais (cães e gatos) é difícil de realizar (O'NEILL, 2016). A última Pesquisa Nacional de Saúde (PNS, 2013) estimou a proporção de domicílios que possuíam cães ou gatos. No Brasil existem aproximadamente 28,9 milhões de domicílios, dos quais cerca de 44,3% possuem ao menos um cachorro. A população de cães em domicílios brasileiros foi estimada em 52,2 milhões, correspondendo a uma média de 1,8 cachorros por domicílio. Este número é superior ao número de crianças de 0 a 14 anos no país. Em relação à presença de gatos, 17,7% dos domicílios possuem pelo menos um, sendo que o número de unidades domiciliares que possuem gatos é de aproximadamente 11,5 milhões. A população de gatos em domicílios brasileiros foi estimada em 22,1 milhões e dentro do percentual de domicílios contendo essa espécie, há o equivalente a 1,9 gatos por unidade domiciliar (IBGE, 2014).

Staphylococcus aureus resistente à metilina (MRSA) é uma das principais causas de infecções cutâneas e de tecidos moles em humanos (TONG et al., 2015), sendo responsável por cerca de 11.000 mortes nos Estados Unidos em 2011 (DANTES et al., 2013). Animais de estimação, incluindo gatos, cães, cavalos e espécies exóticas podem portar *Staphylococcus aureus* suscetível a metilina (MSSA) e MRSA, mas são mais comumente colonizados por outros *Staphylococcus* coagulase positiva, particularmente *Staphylococcus pseudintermedius* e *Staphylococcus schleiferi*, que também podem carrear genes que conferem resistência a antimicrobianos β -lactâmicos (WEESE & VAN DUIJKEREN, 2010; CAIN et al., 2011; COUTO et al., 2015).

O modo de transmissão de MRSA pode ocorrer pelo contato direto, por exemplo, entre indivíduos colonizados ou infectados e também por meio do contato com o ambiente (TONG et al., 2015). Este fator é muito importante, uma vez que existe a possibilidade de um ser humano se recolonizar com bactérias resistentes transmitidas pelos animais e pelo ambiente que compartilham (FERREIRA et al., 2011; DAVIS et al., 2012; DAVIS et al., 2013; BEÇA et al., 2015; MORELLI et al., 2015; LOZANO et al., 2017). Da mesma forma, apesar do tratamento antimicrobiano e protocolos de descolonização, os seres humanos podem continuar sendo portadores assintomáticos de MRSA e transmiti-los para os animais (SIMOR, 2011). Estudos recentes mostram que a posse de animais de companhia influencia no aumento do compartilhamento da microbiota de animais e membros da família, dentro do ambiente familiar (NIENHOFF et al., 2009; MISIC et al., 2015; LOZANO et al., 2017).

Pesquisas envolvendo a população humana e de animais de companhia paralelamente podem proporcionar uma maior compreensão da dinâmica entre a microbiota, principalmente dos *Staphylococcus* coagulase positivos e o homem. Acredita-se que os animais de companhia podem desempenhar papel de reservatório, servindo de meio de transporte desses microorganismos que podem levar à infecção ou recidivas de infecções em animais e no ser humano.

Para realização desta pesquisa, foi utilizada a ferramenta meta-análise. Esta é uma ferramenta de estudos que combina resultados/conclusões de diferentes estudos, e pode fornecer dados mais apropriados do que a observação de resultados singulares. Além disso, é uma ferramenta de pesquisa de baixo custo. O objetivo foi buscar em publicações uma possível associação entre o perfil da resistência de *Staphylococcus* coagulase positiva em cães, gatos e no homem. Para isso, reuniram-se diferentes estudos, utilizando suas metodologias e resultados, para observar se há correlação entre os resultados.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ONE HEALTH

O conceito de “One Health” foi criado e implantado pela OIE (*World Organization for Animal Health* – Organização Internacional de Epizootias) no início da década de 2000 e de forma literal significa “Uma Saúde”. Este conceito tem uma abordagem global e colaborativa para a divulgação de riscos a saúde humana, animal (domésticos e selvagens) e do ecossistema como um todo (WHO, 2015).

Além da OIE, compartilham dessa visão a FAO (*Food and Agriculture Organization of the United Nations*) e a WHO (*World Health Organization*). Estas organizações acreditam e disseminam a ideia de que o controle dos agentes patogênicos seja a forma mais eficaz e econômica de proteger as pessoas. Consequentemente, estratégias globais para prevenir e controlar patógenos devem ser desenvolvidas se quisermos proteger a saúde pública. Estas estratégias devem ser coordenadas na interface homem-animal-ecossistemas e aplicadas nos níveis global, nacional e regional, através da implantação de políticas adequadas (WHO, 2015; FAO, 2016; OIE, 2017).

Dentre as abordagens de “One Health”, tem se discutido sobre o uso de antimicrobianos na saúde humana, animal e na produção de alimentos. Os antimicrobianos são medicamentos utilizados no tratamento de infecções, particularmente as de origem bacteriana. O uso excessivo ou inapropriado pode levar à seleção de bactérias resistentes que não respondem ao tratamento antimicrobiano. Este fato tem se repetido cada vez mais nas últimas décadas. A resistência antimicrobiana é uma preocupação primordial para a saúde humana e animal (WHO, 2015; FAO, 2016; O'NEILL, 2016; OIE, 2017).

Cada país possui uma política de prevenção da resistência antimicrobiana e dentre essas políticas está a de controle de produção e comercialização de antimicrobianos (WHO, 2015; O'NEILL, 2016). No Brasil, a comercialização de antimicrobianos em farmácias humanas passou a ser realizada somente sob prescrição médica e com retenção da receita conforme a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC N° 20, de 5 de maio de 2011 (BRASIL, 2011). No entanto, esses critérios de venda não são adotados na comercialização desses fármacos em medicina veterinária. A retenção da receita do médico veterinário, em estabelecimentos de comercialização de produtos veterinários, se aplica somente a substâncias como: entorpecentes, substâncias psicotrópicas e precursoras, substâncias retinoicas, substâncias antirretrovirais, substâncias anabolizantes e agonistas beta adrenoreceptores, que

interferem no metabolismo animal, e também anestésicos e sedativos. Neste contexto, não se aplica a obrigatoriedade de apresentação de receita médico-veterinária para a compra de antimicrobianos (MAPA, 2012).

De acordo com as normas intergovernamentais da OIE, podemos prolongar a eficácia dos antimicrobianos, sendo necessário assegurar o uso responsável e prudente destes medicamentos (WHO, 2015). Para tanto, é crucial uma ação coordenada entre os setores da saúde humana, animal e do meio ambiente (O'NEILL, 2016). Neste contexto, os serviços veterinários, além de proporcionar saúde e bem-estar aos animais, contribuem para melhoria da saúde humana, bem como para a segurança alimentar. No entanto, estes profissionais deverão ser treinados e supervisionados pelos órgãos veterinários estatutários criados por lei (FAO, 2016).

2.2 A RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

Os antimicrobianos representam uma forma terapêutica amplamente empregada em medicina. No entanto a eficácia desses medicamentos está comprometida pelo número crescente de patógenos resistentes aos antimicrobianos (FERNANDES, 2006; LIN et al., 2015). Este aumento, juntamente com a dificuldade na obtenção de novas moléculas com atividade antimicrobiana, representa uma grande preocupação tanto na saúde humana quanto na saúde animal (CHENG et al., 2016). A resistência antimicrobiana tem implicado em uma elevada taxa de morbidade, mortalidade, bem como aumento dos custos de tratamento. Ela é considerada uma das maiores ameaças globais para a saúde pública (LIN et al., 2015).

A resistência aos antimicrobianos está relacionada à capacidade de uma bactéria sobreviver a produtos bacteriostáticos ou bactericidas, sendo esta capacidade de sobrevivência dependente da seleção natural de micro-organismos que possuem determinados genes (LEVY, 2001). Tais genes codificam fatores de virulência, os quais resultam em resistência por meio de mecanismos de desativação enzimática e que modificam ou inativam o antimicrobiano (SILVEIRA et al., 2006; ZACHARY, 2013). Essas modificações ocorrem, também, por meio do mecanismo de alteração de sítios de ligação do antimicrobiano (LAMBERT, 2005; BLAIR et al., 2015), por alterações da via metabólica, e por redução do acúmulo de antimicrobianos no interior da célula bacteriana (TENOVER, 2006; ZACHARY, 2013), bem como através da redução da permeabilidade da membrana ao fármaco e/ou aumento do seu fluxo por bombas de membrana (SILVEIRA et al., 2006; ZACHARY, 2013; BLAIR et al., 2015).

O mecanismo de alteração dos sítios de ligação do antimicrobiano ocorre por mutação do gene que codifica o sítio de ligação (LAMBERT, 2005). Esse mecanismo resulta em um sítio de ligação com afinidade reduzida para o antimicrobiano, impedindo sua atividade normal (ZACHARY, 2013; BLAIR et al., 2015). Outro mecanismo de resistência desenvolvido pelas bactérias é a diminuição da permeabilidade da membrana ao fármaco (SILVEIRA et al., 2006). Neste caso ocorre redução da permeabilidade da membrana e/ou limitação da entrada do antimicrobiano na célula bacteriana através da regulação ou substituição das porinas (BLAIR et al., 2015).

Mecanismos de resistência como os de alteração da via metabólica, realizada por algumas bactérias resistentes à sulfonamidas, por exemplo, e desativação enzimática do antimicrobiano, por meio da produção de β -lactamases e β -lactamases de espectro estendido, como desenvolvido por *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, e *Salmonella typhimurium*, também são relatados (ZACHARY, 2013; BLAIR et al., 2015). O mecanismo de efluxo por bombas de membrana, ou bomba de efluxo, é responsável por transportar diversos antimicrobianos para fora da célula e é a principal maquinaria da resistência bacteriana (ZACHARY, 2013). Algumas bombas de efluxo tem especificidade a determinado substrato, enquanto outras são capazes de transportar substratos estruturalmente diferentes e são conhecidas como bombas de efluxo de resistência a múltiplos fármacos (MDR) (SILVEIRA et al., 2006; BLAIR et al., 2015).

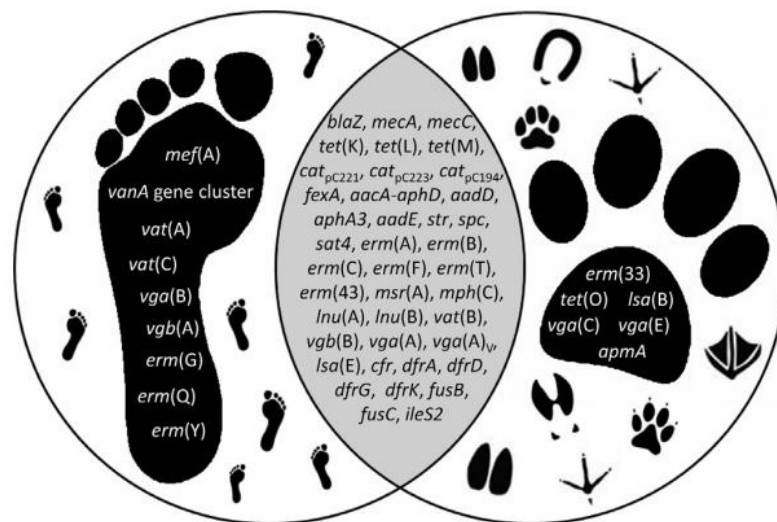
Além de desenvolverem mecanismos de resistência, as bactérias são capazes de transmitir genes de resistência umas para as outras (LEVY & MARSHALL, 2004; FERNANDES, 2006). Isso se dá através da transferência gênica vertical, onde os micro-organismos repassam seus genes de resistência aos antimicrobianos durante a replicação do DNA para sua progênie (FERNANDES, 2006). Outra forma de disseminação da resistência se dá através da transferência gênica horizontal, onde a transmissão de genes ocorre através do contato direto entre bactérias por meio de plasmídeos (PHAN et al., 2015), por incorporação de porções de DNA que codificam resistência, livres no fluido extracelular devido à morte de uma bactéria ou por micro-organismos viáveis (FERNANDES, 2006). A transmissão de genes também ocorre por vírus específicos de bactérias (bacteriófagos), que transferem o DNA entre duas bactérias semelhantes (ZACHARY, 2013).

A variedade de mecanismos de resistência, demora no desenvolvimento de novos antimicrobianos e o uso indiscriminado dos mesmos, têm proporcionado vários debates. O principal tema em destaque atualmente é relacionado ao uso excessivo e irresponsável desses produtos na agricultura e no tratamento de infecções animais (FERRI et al., 2015; VAN

BOECKEL et al., 2015; WHO, 2015; FAO, 2016; O'NEILL, 2016). O uso inadequado no tratamento de infecções animais, em combinação com o uso de sub-doses terapêuticas em animais saudáveis (utilizadas para profilaxia) ou como promotores do crescimento (fornecidos na alimentação e na água), tem contribuído para a propagação da resistência ao longo dos anos (FERRI et al., 2015; WHO, 2015; FAO, 2016; O'NEILL, 2016).

Inúmeras bactérias patogênicas ao homem possuem animais como reservatórios, e podem transmitir esses agentes através de alimentos contaminados e por meio de transmissão direta, pelo contato com ambientes contaminados. Além disso, as bactérias comumente encontradas em animais e que não são patogênicas para os seres humanos podem transferir genes de resistência para as bactérias patogênicas ao homem (FERNANDES, 2006; JENSEN et al., 2010; O'NEILL, 2016). Neste contexto, muitos agentes bacterianos, associados a doenças em humanos e animais se tornaram multirresistentes, pois possuem vários genes de resistência à diferentes antimicrobianos, principalmente os de amplo espectro comumente utilizados (Figura 1) (FERNANDES, 2006; WENDLANDT et al., 2013).

Figura 1 - Genes de resistência aos antimicrobianos de origem humana e animal.



Fonte: (WENDLANT, 2013)

Em um estudo realizado por Van Boeckel e colaboradores (2015), foi calculado o consumo de antimicrobianos nas criações de bovinos, suínos e aves em 228 países. O uso médio anual global de antimicrobianos por kg de animal produzido foi estimado em 45 mg/kg, 148 mg/kg e 172 mg/kg em bovinos, frangos e suínos, respectivamente. Com base

nesses dados, acredita-se que entre 2010 e 2030, o consumo mundial de antimicrobianos aumentará 67%, passando de 63.151 (\pm 1.560) toneladas para 105.596 (\pm 3.605) toneladas (VAN BOECKEL et al., 2015). Em 2010, os cinco maiores consumidores de antimicrobianos na produção de alimentos de origem animal foram China (23%), Estados Unidos (13%), Brasil (9%), Índia (3%) e Alemanha (3%). A projeção para 2030 é de que a China tenha um consumo de 30%, os Estados Unidos (10%), Brasil (8%), Índia (4%) e México (2%) (VAN BOECKEL et al., 2015).

Cães e gatos representam potenciais fontes de propagação da resistência antimicrobiana devido ao uso intensivo de antimicrobianos nesses animais e ao seu contato próximo com humanos (GUARDABASSI et al., 2004). O número de animais de companhia aumentou substancialmente na sociedade moderna e a relação destes com humanos mudou radicalmente ao longo dos anos. Os cães e gatos tem um contato cada vez mais íntimo com os seres humanos. No passado os cães geralmente eram mantidos em ambientes externos, atualmente eles são comumente mantidos no interior das residências (IBGE, 2014). Hoje os animais domésticos são tratados como membros da família (GUARDABASSI et al., 2004).

2.3 GÊNERO *Staphylococcus*

Staphylococcus são cocos Gram-positivos, de cerca de 1 μ m de diâmetro, que tendem a formar grupamentos semelhantes a cachos de uva (QUINN et al., 2011). Em sua maioria são anaeróbios facultativos e apresentam capacidade de converter peróxido de hidrogênio em água e oxigênio, conferindo positividade no teste da catalase. Esses organismos são imóveis, oxidase-negativa e não formam esporos (KLOOS & SCHLEIFER, 1975; FRENEY et al., 1999; QUINN et al., 2011). Em relação a perfil genético desse gênero, pode ser realizado o sequenciamento do rRNA 16S (FRENEY et al., 1999).

A diferenciação entre as espécies de *Staphylococcus* é realizada por meio de critérios fenotípicos, que incluem morfologia das colônias, análise de testes convencionais como produção de pigmento, requisitos de crescimento, fermentação, susceptibilidade à novobiocina e polimixina, atividade oxidativa de carboidratos e atividade enzimática, tipo de hemólise, coagulase em plasma de coelho e perfil de genes de restrição do RNA ribossomal (KLOOS & SCHLEIFER, 1975; THOMSON-CARTER et al., 1989; FRENEY et al., 1999).

Staphylococcus apresentam diferentes tipos de hemólises em ágar base acrescido de sangue ovino desfibrinado. São conhecidas quatro hemolisinas de estafilococos: alfa, beta, gama e delta. As hemolisinas diferem antigenicamente e também quanto aos seus efeitos

sobre as hemácias de diferentes espécies animais (QUINN et al., 2011). As estirpes variam na sua capacidade de produção de hemolisinas, sendo que *S. aureus* e *S. pseudintermedius* de origem animal produzem normalmente alfa e beta-hemolisina (QUINN et al., 2011). Em ágar sangue ovino, a alfa-hemolisina provoca uma zona estreita de hemólise completa imediatamente ao redor da colônia. A beta-hemolisina produz uma zona mais ampla de hemólise parcial ou incompleta. Quando ambas estão presentes isto é referido como hemólise dupla. Estas hemolisinas atuam como toxinas *in vivo* (QUINN et al., 2011).

Kits comerciais de identificação como ID 32 Staph (bioMérieux), VITEK 2 (bioMérieux), o sistema BD Phoenix (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, MD.), e MALDI-TOF MS database foram desenvolvidos para se obter uma maior precisão na identificação de cocos gram positivos. Em geral, os métodos baseados em características fenotípicas são prejudicados, pois dependem da expressão de atividades metabólicas e/ou características morfológicas (LAYER et al., 2006; MURUGAIYAN et al., 2014; LAINHART et al., 2018).

O fenótipo característico de algumas espécies de *Staphylococcus* não é diferenciado utilizando estes kits comerciais, que não conseguem fazer a distinção devido a grande semelhança entre eles, como, por exemplo, a semelhança entre *S. intermedius*, *S. delphini* e *S. pseudintermedius* (DEVRIESE et al., 2005; LAYER et al., 2006). Para isso, é necessária uma identificação molecular (GHEBREMEDHIN et al., 2008). No entanto, nessas espécies o gene 16S rRNA é >99% idêntico, não sendo aconselhada sua utilização para diferenciação de espécies de *Staphylococcus* (TAKAHASHI et al., 1999; BECKER et al., 2004; DEVRIESE et al., 2005).

A análise da sequência *sodA* (superóxido dismutase, ligada a redução do estresse oxidativo) (GARCIA et al., 2017) ou *hsp60* (codifica uma chaperona e é utilizado como marcador genético para identificação de espécies e estudos filogenéticos de *Staphylococcus*) (KWOK & CHOW, 2003) tem um melhor resultado em relação à 16S rRNA para identificação das espécies de estafilococos, mas não é eficaz na diferenciação de subespécies (BECKER et al., 2004). Outros genes podem ser utilizados para auxiliar a identificação, como por exemplo, *tuf* (codifica o fator de alongação Tu (EF-Tu) envolvido na formação da cadeia peptídica, sendo essencial na constituição do genoma bacteriano) (MARTINEAU et al., 2001), *rpoB* (codifica a subunidade β da RNA polimerase bacteriana) (DRANCOURT & RAOULT, 2002), *nuc* (codifica a termonuclease de *S. aureus*) (BRAKSTAD et al., 1992) e o gene *gap* (proteína ligadora de transferrina) (YUGUEROS et al., 2001) (GHEBREMEDHIN et al., 2008).

O reservatório natural de *S. aureus* é nas narinas, bem como outros sítios anatômicos da pele em humanos, particularmente as axilas, virilha e períneo (MERMEL et al., 2011). Outro estudo demonstra que em animais as narinas, a boca e o períneo são locais com maior concentração de *Staphylococcus* coagulase positivos patogênicos (IVERSON et al., 2015).

A pele é um local comum de infecção por *Staphylococcus* em humanos e animais. É, também, a parte do corpo que está mais exposta ao ambiente, podendo abrigar diversas populações microbianas. O microbioma da pele é responsável por formar um bloqueio para micro-organismos oportunistas e patogênicos e contribui para a regulação da imunidade e inflamação (GRICE & SEGRE, 2011; CHEHOUD et al., 2013). Assim, a microbiota da pele pode prevenir infecções cutâneas e doenças, como por exemplo: *S. epidermidis* é comensal da pele e pode inibir *S. aureus* de colonizar e formar biofilme nas narinas (IWASE et al., 2010). *S. epidermidis*, dentre outras bactérias comensais da pele, também pode atuar como reservatório de genes de resistência a antimicrobianos e outros elementos genéticos que são facilmente transferidos para *S. aureus* por via horizontal (OTTO, 2010).

2.4 *Staphylococcus* COAGULASE POSITIVA EM PEQUENOS ANIMAIS E HUMANOS

A maioria das espécies de *Staphylococcus* são comensais da pele, mucosas (respiratória e urogenital), bem como transitórias no trato digestivo de animais e humanos (QUINN et al., 2011). Entretanto, algumas espécies podem atuar como patógenos oportunistas, dependendo do *status* imunológico do hospedeiro (CHANCHAITHONG et al., 2014; SAPUTRA et al., 2017). Sua patogenicidade está relacionada com a produção de estafilocagulase, proteína que reage com a protrombina convertendo o fibrinogênio em fibrina, coagulando o plasma. (KONEMAN et al., 2001; BECKER et al., 2014). A estafilocagulase é produzida por várias espécies de *Staphylococcus* e serve como um indicador de virulência e marcador fenotípico para diferenciação de algumas espécies (QUINN et al., 2011). *Staphylococcus* coagulase negativa são menos virulentos, no entanto, eles também podem causar doenças em animais e humanos (QUINN et al., 2011; BECKER et al., 2014).

Para verificar a produção de coagulase, podem ser realizados os testes de coagulase em lâmina, que detecta coagulase ligada à célula; testes de coagulase em tubo, que detecta coagulase livre e ligada à célula (ZURITA et al., 2010); aglutinação em látex; hemaglutinação passiva (KONEMAN et al., 2001); detecção do gene *coa*, que codifica a proteína

estafilo-coagulase (SAKAI et al., 2008) e gene *spa*, da proteína A, que está relacionada ao glicopeptídeo da parede celular (KONEMAN et al., 2001).

Dentre as espécies de *Staphylococcus* coagulase positiva (SCP), as mais conhecidas são: *S. aureus*, *S. pseudintermedius*, *S. intermedius*, *S. schleiferi* subsp. *coagulans*, *S. hyicus*, *S. lutrae* e *S. delphini* (DEVRIESE et al., 2005). O *S. aureus* e o *S. pseudintermedius* são os de maior importância clínica, em humanos e animais de companhia, respectivamente (GUARDABASSI et al., 2004; WEESE & VAN DUIJKEREN, 2010; QUINN et al., 2011). Os relatos de ocorrência de resistência em *Staphylococcus* de pequenos animais citam como principais causas de preocupação, em ordem de importância, *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA) e *S. pseudintermedius* resistente à meticilina (MRSP) (GUARDABASSI et al., 2010).

A ocorrência de *S. aureus* e MRSA em humanos e animais de companhia é variável (KLUYTMANS & WERTHEIM, 2005; LOEFFLER et al., 2005; BOOST et al., 2008; BEÇA et al., 2015; LEUNG et al., 2015; MORELLI et al., 2015; NADIMPALLI et al., 2015; HOLTFRETER et al., 2016). A patogenicidade de *S. aureus* tem sido exacerbada pelo aumento da resistência aos antimicrobianos, e a presença de MRSA. A resistência à meticilina, nesse gênero, é caracterizada pela presença do gene *mecA*, que codifica a proteína de ligação a penicilina (PBP2 α) (DEURENBERG et al., 2007). A presença de MRSA tem sido associada ao aumento da morbidade e mortalidade em relação aos *S. aureus* sensíveis a meticilina (MSSA) (KATAYAMA et al., 2000). A resistência à meticilina, em *S. aureus* confere resistência às cefalosporinas, carbapeninas e penicilinas (WEESE & VAN DUIJKEREN, 2010).

MRSA foi inicialmente detectado como um problema em medicina humana. Posteriormente, tanto o MRSA quanto o MRSP emergiram de maneira significativa em medicina veterinária (WEESE & VAN DUIJKEREN, 2010; SAPUTRA et al., 2017). O MRSA é um problema relevante em medicina humana e é uma das principais causas de infecção em pacientes hospitalizados (CARRILHO et al., 2007; GARCIA et al., 2007). Este agente é comumente diagnosticado em infecções cutâneas superficiais e invasivas, como por exemplo, septicemias, pneumonias, osteomielites, infecções cirúrgicas e endocardites, em humanos (KAHL et al., 2016).

A transmissão de *S. aureus* entre tutores e cães saudáveis pode ser baixa (BOOST et al., 2008a). Entretanto, relatos de colonização e transmissão de *S. aureus*, incluindo MRSA entre cães e tutores já foram descritos (GUARDABASSI et al., 2004). Isso tem gerado preocupação quanto ao papel dos cães como possíveis reservatórios de MRSA na comunidade (BOOST et al., 2007; FUNGWITHAYA et al., 2017). Boost (2008) e colaboradores

observaram que cães de profissionais da área da saúde foram mais propensos a serem colonizados por *S. aureus* do que cães de profissionais de outras áreas. Tanto profissionais da área da saúde, quanto cães, foram mais propensos a isolamento de MRSA. Estes pesquisadores ainda sugeriram que cães pertencentes a famílias que possuem mais de três pessoas eram mais propensos à colonização.

Outros relatos mostram que cães e gatos de estimação, que convivem muito próximos a humanos portadores, podem ser colonizados com o MRSA e/ou MRSP. Estes animais também podem se tornar reservatórios desse micro-organismo, e causar uma recolonização no ser humano (LEONARD et al., 2006; WEESE et al., 2006; NIENHOFF et al., 2009; DE MARTINO et al., 2010; DAVIS et al., 2015; LOZANO et al., 2017). Um exemplo disso é o caso de um paciente diabético que conseguiu eliminar sua infecção recorrente somente após o tratamento do seu cão, que era portador (MANIAN, 2003). Nestes casos, a inter-relação dos isolados costuma ser realizada através das técnicas de PFGE (*pulsed field gel electrophoresis*) (GOERING, 2010), e/ou MLST (*multilocus sequence typing*) (MAIDEN et al., 2013) para caracterização epidemiológica (TE WITT et al., 2009).

O sequenciamento dos genes housekeeping *pta* e *cpn60* levou a reclassificação do grupo *S. intermedius* (SIG) em três espécies distintas: *S. intermedius*, *S. delphini* e *S. pseudintermedius*, todos considerados de importância clínica em cães e humanos (BANNOEHR et al., 2007; SASAKI et al., 2007; GUARDABASSI et al., 2010). Como as bactérias desse gênero podem carrear o gene *mecA*, *S. pseudintermedius* resistentes a meticilina (MRPS) tem sido descritos (SASAKI et al., 2007). *S. pseudintermedius* é o principal agente encontrado em dermatites e infecções caninas, mas como agente causador de infecções em humanos é pouco frequente. Entretanto, há relatos que podem indicar um potencial patogênico dessa espécie e o aumento nos casos de infecções em humanos (SASAKI et al., 2007; VINCZE et al., 2010; GOMEZ-SANZ et al., 2013; CHANCHAITHONG et al., 2014; LAINHART et al., 2018; YARBROUGH et al., 2018).

S. intermedius é habitante natural da pele de cães, porém raro em humanos (KLOOS, 1980), ocorrendo alguns relatos de transmissão zoonótica de *S. intermedius*, como um caso de otite externa em humano (TANNER et al., 2000). Também se inclui nesse caso *S. schleiferi* subsp. *coagulans*, que foi inicialmente descrito em casos de otite crônica, mas desde então tem sido isolado de outros locais de infecções em cães, podendo ser meticilina resistente (FRANK et al., 2003; YAMASHITA et al., 2005; JOUSSON et al., 2007). Essa subespécie também foi isolada em humanos (KUMAR et al., 2007). A presença de bactérias multirresistentes é um risco tanto na saúde humana, quanto na saúde animal. Casos de

bactérias multirresistentes isoladas de pequenos animais, em sua maioria cães, tem cada vez mais relevância no ponto de vista clínico, e devem ser avaliados com cautela (GUARDABASSI et al., 2004).

2.5 GENES DE RESISTÊNCIA EM *STAPHYLOCOCCUS* SP.

Quando a resistência aos antimicrobianos foi detectada pela primeira vez entre bactérias, incluindo *S. aureus*, acreditava-se que havia surgido unicamente por mutação e seleção (LYON & SKURRAY, 1987). O papel relativamente pequeno desempenhado pela mutação espontânea nos micro-organismos resistentes aos antimicrobianos foi confirmado pela descoberta da transferência de genes e a demonstração de que as bactérias podem adquirir propriedades genéticas adicionais de forma extracromossomal ou de plasmídeo, que serve como mecanismo evolutivo, pois não são essenciais para a sobrevivência do organismo, mas garantem uma maior variabilidade genética (LYON & SKURRAY, 1987). Diferentes genes podem ser responsáveis pela resistência aos antimicrobianos (Tabela 1). É importante identificar esses genes para entender a epidemiologia da resistência e verificação de fenótipos não sensíveis e identificação de cepas resistentes. A detecção de genes de resistência pode ser realizada por métodos moleculares como, por exemplo, a PCR (Reação em cadeia da polimerase). Esse método é o mais eficiente para essa função (AARESTRUP et al., 2000; ZANKARI et al., 2012). O diagnóstico rápido e preciso de genes de resistência a antimicrobianos no tratamento de infecções estafilocócicas é extremamente importante na prevenção da propagação de infecções.

Tabela 1 - Informações básicas sobre genes de resistência antimicrobiana identificados em estafilococos isolados de animais.

Resistência para...	Mecanismo	Gene	Local ^a	Elemento genético móvel	GenBank acesso n°
Penicilinas (exceto Isoxazolilpenicilinas)	Inativação enzimática (hidrolização)	<i>BlaZ</i>	Tn, P, C	Tn552	X52734
β-Lactâmicos	Substituição do sítio de ligação	<i>MecA</i>	C	SCC <i>mec</i>	AB033763
		<i>mecC(mecA_{LGA251})</i>	C	SCC <i>mec</i>	FR823292
Tetraciclina (exceto)	Ativação da bomba	<i>tet(K)</i>	P	pT181	J01764.1

Resistência para...	Mecanismo	Gene	Local ^a	Elemento genético móvel	GenBank acesso n ^o
minociclina e gliciliclinas)	de efluxo	<i>tet(L)</i>	P	pKKS2187	FM207105.1
Tetraciclinas (incluindo minociclina mas não gliciliclinas)	Proteção do sítio de ligação (proteína de proteção ao ribossoma)	<i>tet(M)</i>	Tn, C	Tn916	U09422.1
		<i>tet(O)</i>	C	Unknown	M18896.2 ^b
Fenicóis não fluorados	Inativação enzimática (acetilação)	<i>cat_{pC221}</i>	P	pC221	NC_006977
		<i>cat_{pC223}</i>	P	pC223	NC_005243
		<i>cat_{pC194}</i>	P	pC194	NC_002013
Todos fenicóis	Ativador da bomba de efluxo	<i>FexA</i>	Tn, P, C	Tn558	AM086211.1
Aminoglicosídeos (gentamicina, canamicina, tobramicina, ampicacina)	Inativação enzimática (acetilação e fosforilação)	<i>aacA-aphD</i>	Tn, P, C	Tn4001	AJ536196.1
Aminoglicosídeos (canamicina, neomicina, tobramicina)	Inativação enzimática (adenilação)	<i>AadD</i>	P, C	pUB110	NC_013034.2
Aminoglicosídeos (canamicina, neomicina, ampicacina)	Inativação enzimática (fosforilação)	<i>aphA3</i>	Tn, P, C	Tn5405	AF299292
Aminoglicosídeos (estreptomina)	Inativação enzimática (adenilação)	<i>AadE</i>	Tn, P	Tn5405	AF299292
		<i>Str</i>	P	pS194	NC_005564
Aminociclitóis (espectinomicina)	Inativação enzimática (adenilação)	<i>Spc</i>	Tn, P, C	Tn554	X03216.1
Aminociclitóis / aminoglicosídeos (apramicina, diminuição da susceptibilidade à gentamicina)	Inativação enzimática (acetilação)	<i>ApmA</i>	P	pAFS11	FN806789.1
Estreptotricina	Inativação enzimática (acetilação)	<i>sat4</i>	Tn, P	Tn5405	AF299292
		<i>erm(A)</i>	Tn, P, C	Tn554	X03216.1
		<i>erm(B)</i>	Tn, P	Tn917	U35228.1
Macrolídeos, lincosamidas, estreptograminas B	Substituição do sítio de ligação (metilação do rRNA)	<i>erm(C)</i>	P	pE194, pNE131	NC_005908.1, NC_001390.1
		<i>erm(F)</i>	C	CTnDOT	AJ311171 ^b
		<i>erm(T)</i>	P	pKKS25	FN390947.1

Resistência para...	Mecanismo	Gene	Local ^a	Elemento genético móvel	GenBank acesso n°
		<i>erm(33)</i>	P	pSCFS1	NC_005076.1
		<i>erm(43)</i>	C	Unknown	HE775264
Macrolídeos, estreptograminas B	Ativação da bomba de efluxo (Transportador ABC)	<i>msr(A)</i>	C, P	Unknown	X52085
Macrolídeos	Inativação enzimática (fosforilação)	<i>mph(C)</i>	C, P	Unknown	AM180067
Lincosamidas	Inativação enzimática (nucleotidilação)	<i>lnu(A)</i>	P	pLNU1	NC_007768
		<i>lnu(B)</i>	P, C	pV7037	JX560992.1
	Ativação da bomba de efluxo (Transportador ABC)	<i>lsa(B)</i>	P	pSCFS1	NC_005076.1
Estreptograminas A	Inativação enzimática (acetilação)	<i>vat(B)</i>	P	pIP1156	U19459.1
Estreptograminas B	Inativação enzimática (hidrolização)	<i>vgb(B)</i>	P	pIP1714	AF015628.1
Lincosamidas, pleuromutilinas, Estreptograminas A	Ativação da bomba de efluxo (Transportador ABC)	<i>vga(A)</i>	Tn, P	Tn5406	M90056.1
		<i>vga(A)_v</i>	C	Unknown	AF186237
		<i>vga(C)</i>	P	pKKS825	FN377602.2
		<i>vga(E)</i>	Tn	Tn6133	FR772051.1
		<i>lsa(E)</i>	P, C	pV7037	JX560992.1
Todos fenicóis, lincosamidas, oxazolidinonas, pleuromutilinas, Estreptograminas A	Substituição do sítio de ligação (metilação do rRNA)	<i>cfr</i>	P, C	pSCFS1	NC_005076.1
Trimethoprim	Substituição do alvo (dihidrofolato redutase resistente a trimetoprim)	<i>dfrA (dfrS1)</i>	Tn, P, C	Tn4003	GU565967.1
		<i>dfrD</i>	C	Unknown	Z50141.1
		<i>dfrG</i>	C	Unknown	FN435326
		<i>dfrK</i>	Tn, P, C	Tn559, pKKS2187	FN677369.2, FM207105.1
Ácido fusídico	Proteção do sítio de ligação (proteína de proteção ao ribossoma)	<i>fusB</i>	P	p11819-97	NC_017350.1
		<i>fusC</i>	P, C	SCCmec	HE980450.1

Resistência para...	Mecanismo	Gene	Local ^a	Elemento genético móvel	GenBank acesso n°
Mupirocina	Substituição do alvo (isoleucil-tRNA sintetase insensível à mupirocina)	<i>ileS2 (mupA, ileS)</i>	P	pPR5	HQ625438.1

Fonte: (adaptado de WENDLANT, 2013).

^a Abreviações: C, DNA cromossomal; P, plasmídeo; Tn, transposons.

2.6 REVISÕES SISTEMÁTICAS E META-ANÁLISES

Revisões sistemáticas e meta-análises são frequentemente utilizadas na área da saúde. Essas ferramentas podem ser utilizadas como indicador de lacunas de pesquisa e desenvolvimento de instruções sobre práticas clínicas (OXMAN et al., 1994; SWINGLER et al., 2003; MOHER et al., 2010).

A revisão sistemática é realizada por meio de uma busca planejada, baseada em uma pergunta de pesquisa, para identificar, selecionar e fazer uma avaliação crítica dos estudos relevantes sobre o tema de escolha da pesquisa. As análises e coletas de dados de estudos incluídos na revisão são realizadas de forma sistemática, visando reduzir vieses de publicação (LITTELL et al., 2008; MOHER et al., 2010; HAASE, 2011).

A meta-análise é um método estatístico utilizado para analisar, integrar e resumir os resultados encontrados nos estudos selecionados na revisão sistemática, de forma a aumentar o poder estatístico destas publicações e permitir a proposição de inferências mais globais sobre determinados temas (DE SOUSA & RIBEIRO, 2009; MOHER et al., 2010)

3 ARTIGO

Antimicrobial resistance profile of coagulase-positive staphylococci isolated from dogs, cats and humans: meta-analysis

Evelyn Kaus Dotto¹ ¶, Agueda Castagna de Vargas¹

(Artigo a ser submetido para publicação – Plos One)

¹ Departamento de Medicina Veterinária Preventiva, Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil.

*Corresponding author

E-mail: agueda.vargas@gmail.com

1 **Resumo**

2 **Introdução:** Dentre as abordagens de “One Health”, o uso de antimicrobianos na saúde
3 humana, animal e na produção de alimentos tem sido tema de discussão. Com isso, nosso
4 objetivo foi verificar se o perfil de resistência aos antimicrobianos de *Staphylococcus*
5 coagulase positiva em humanos é semelhante aos encontrados em animais de companhia (cães
6 e gatos). O convívio com esses animais tem sido cada vez mais intenso e uma reflexão sobre
7 esse tema se faz necessária.

8 **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise de 233 estudos realizados
9 entre os anos de 1997 e 2017 obtidos de seis bases de dados. A revisão foi conduzida em
10 quatro estágios, conforme recomendado no Preferred Reporting Items for Systematic Reviews
11 and Meta-Analyses (PRISMA), com realização da identificação dos estudos, seleção,
12 avaliação de elegibilidade e inclusão desses estudos em uma planilha de Excel[®]. A análise
13 estatística foi realizada através do programa RStudio.

14 **Resultados:** Foram incluídas 14 publicações na base de dados das quais isolaram 1373
15 amostras de *Staphylococcus* coagulase positiva (SCP), sendo 519 de humanos (37,8%) e 854
16 de animais de companhia (62,2%). Em outra análise, foram avaliados 196 isolados de
17 *Staphylococcus* coagulase positiva resistentes a meticilina (MRSCP). Foram testados 48
18 antimicrobianos de 19 classes diferentes. Os antimicrobianos mais testados foram:
19 eritromicina, gentamicina, clindamicina, tetraciclina, oxacilina, penicilina e
20 sulfametoxazole/trimetoprim. O perfil de resistência de SCP e MRSCP aos antimicrobianos
21 foi igual na maioria das classes antimicrobianas avaliadas entre os subgrupos.

22 **Conclusão:** O uso prudente de antimicrobianos se faz importante uma vez que humanos,
23 animais e o ambiente podem servir de reservatório para cepas resistentes. O perfil de
24 resistência da maioria das classes antimicrobianas testadas foi igual entre humanos e animais

25 de companhia, por isso a responsabilidade e cautela no uso de antimicrobianos devem ser
26 compartilhadas por todas as áreas da saúde.

27

28 **Introdução**

29 A resistência antimicrobiana é uma ameaça global (1-3). Estima-se que desde 2014 o
30 número de pessoas que perderam suas vidas em decorrência de infecções causadas por
31 patógenos resistentes aos antimicrobianos foi superior a um milhão (3). Sabe-se que o contato
32 direto entre animais e humanos aumenta o risco de colonização ou infecção por bactérias
33 resistentes (4-7). *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) é uma das principais
34 causas de infecções cutâneas e de tecidos moles em humanos (8, 9), sendo responsável por
35 cerca de 11.000 mortes nos Estados Unidos em 2011 (10). Animais de estimação, incluindo
36 gatos, cães, cavalos e espécies exóticas podem ser portares de *Staphylococcus aureus*
37 suscetível a meticilina (MSSA) e MRSA (11-14), mas podem também ser colonizados por
38 outros *Staphylococcus* coagulase positiva (SCP), que também podem carrear genes que
39 conferem resistência a antimicrobianos β -lactâmicos (7, 15-20). No grupo de *Staphylococcus*
40 coagulase positiva (SCP) estão incluídas espécies como: *S. aureus*, *S. pseudintermedius*, *S.*
41 *intermedius*, *S. schleiferi* subsp. *coagulans*, *S. hyicus*, *S. lutrae* e *S. delphini* (21). Destes, *S.*
42 *pseudintermedius*, *S. intermedius* e *S. delphini* são classificados como grupo *S. intermedius*
43 (SIG), considerado de importância clínica em cães e humanos (22-24).

44 Em humanos, o reservatório natural do *Staphylococcus* é nas narinas, bem como
45 outros locais da pele, particularmente as axilas, virilha e períneo (25). Em animais, o
46 *Staphylococcus* está principalmente localizado nas narinas, boca e períneo, sendo estes os
47 locais com maior concentração de cepas patogênicas de SCP (26, 27). A transmissão de SCP
48 se dá pelo contato direto, por exemplo, com indivíduos colonizados ou infectados (28-31).
49 Este fator é muito importante, uma vez que existe a possibilidade de um ser humano ser

50 recolonizado por bactérias resistentes transmitidas pelos animais e pelo ambiente que
51 compartilham (31-34). Estudos recentes mostram que a posse de animais de companhia pode
52 aumentar o compartilhamento da microbiota de animais e humanos, dentro do ambiente
53 familiar (35, 36).

54 Portanto, estudar paralelamente as populações de SCP humanas e de animais de
55 companhia pode proporcionar uma maior compreensão da dinâmica entre a microbiota desses
56 indivíduos. Acredita-se que esses animais podem desempenhar o papel de reservatório,
57 servindo de meio de transporte de *Staphylococcus* coagulase positivos que podem levar a
58 infecção ou recidivas de infecções em animais e humanos. Nosso objetivo foi comparar o
59 perfil da resistência de *Staphylococcus* coagulase positiva em humanos e animais de
60 companhia (cães, gatos) por meio de uma revisão sistemática e meta-análise de estudos
61 publicados.

62

63 **Materiais e métodos**

64 **Estratégias de busca**

65 Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, buscando identificar o perfil de
66 resistência antimicrobiana de *Staphylococcus* coagulase positiva em cães, gatos e humanos
67 que estão em convívio com os animais estudados. A busca foi realizada por pares, com foco
68 em artigos publicados entre janeiro de 1997 e agosto de 2017, totalizando um período de
69 cerca de 20 anos. Essa revisão foi conduzida em quatro estágios: identificação, seleção,
70 avaliação de elegibilidade e inclusão, conforme recomendado no Preferred Reporting Items
71 for Systematic Reviews and Meta-Analyses – PRISMA (37).

72

73

74 **Seleção dos estudos**

75 As buscas bibliográficas foram realizadas nos seguintes indexadores: PubMed,
76 Scopus, Web of Science, Cochrane, Scielo e Science Direct. Os termos de busca utilizados
77 foram: ("patients" OR "humans" OR "people" OR "person") AND ("dogs" OR "dog" OR
78 "cats" OR "domestic cats" OR "pets" OR "companion animals" OR "animal companion")
79 AND ("microbial sensitivity tests" OR "susceptibility antimicrobial" OR "microbial
80 resistance" OR "antimicrobial resistance" OR "bacterial resistance") AND
81 ("*staphylococcus*").

82 Na fase de seleção, foram utilizadas apenas publicações na língua inglesa. Os artigos
83 indexados em mais de uma das bases de dados utilizadas na pesquisa foram excluídos. Em um
84 segundo momento, os estudos foram avaliados conforme o título e o resumo, em que revisões
85 de literatura, relatos de caso e trabalhos que não apresentaram relação com o tema foram
86 excluídos.

87 Na fase de avaliação os artigos foram estudados profundamente, pela leitura completa
88 dos textos. Foram utilizados os seguintes critérios de elegibilidade: (A) isolamento de
89 *Staphylococcus* coagulase positiva, (B) conter isolados de origem humana em comparação aos
90 de cães e/ou gatos, (C) isolados entre 1997 e 2017, (D) apresentar o número de isolados
91 identificados e testados, (E) realização de teste de susceptibilidade aos antimicrobianos (F)
92 apresentar resultados separados por origem (humanos e animais de companhia), (G)
93 resistência antimicrobiana avaliada através de Disco Difusão e/ou Concentração Inibitória
94 mínima (MIC ou CIM), e (H) interpretação de halo de inibição e/ou de concentração inibitória
95 mínima (MIC ou CIM) de acordo com a metodologia internacional empregada pelo Clinical
96 and Laboratory Standards Institute (CLSI).

97 As referências bibliográficas citadas nos artigos também foram analisadas. Aquelas
98 que atendiam aos critérios de elegibilidade foram incluídas no estudo. As informações

99 extraídas dos artigos foram sistematizadas em uma planilha eletrônica de dados, Microsoft
100 Excel[®] versão 2010).

101

102 **Qualidade dos estudos**

103 Os estudos incluídos na base de dados foram classificados por qualidade de acordo
104 com o seguinte conjunto de critérios: tipo de teste de susceptibilidade aos antimicrobianos
105 (disco difusão e/ou de concentração inibitória mínima (MIC ou CIM) de acordo com a
106 metodologia internacional empregada pelo CLSI) e de acordo com a epidemiologia molecular
107 (realização de *Pulsed-field gel electrophoresis* (PFGE) e/ou *Multilocus Sequence Typing*
108 (MLST) e/ou pesquisa de genes de resistência ou nenhuma técnica molecular. As publicações
109 receberam uma pontuação de 1 a 4 de acordo com o número de critérios encontrados, sendo 1
110 apenas realização de teste de susceptibilidade e 4 todos os citados acima.

111

112 **Análise estatística**

113 Para realização da meta-análise optou-se pelo modelo de efeito fixo, tendo em vista
114 que o tamanho da amostra deve ter relação direta com o peso do estudo. O viés de publicação
115 foi verificado por meio do funnel plot. Para avaliação da heterogeneidade foi utilizado o teste
116 I^2 de Higgins e Thompson, onde o valor de I^2 próximo a 0% indica que não há
117 heterogeneidade entre os estudos, uma escala próximo a 25% indica baixa heterogeneidade,
118 próximo a 50% indica heterogeneidade moderada e próxima a 75% indica alta
119 heterogeneidade (38,39). A diferença estatística foi definida como $p < 0,05$. As análises foram
120 realizadas no programa estatístico R, versão 3.4.3.

121

122 Resultados

123 Revisão sistemática

124 Inicialmente, foram encontrados 233 artigos científicos nos indexadores utilizados.
 125 Destes, 39 artigos passaram pela fase de leitura completa do texto, onde foram avaliados os
 126 critérios de elegibilidade. Doze artigos atenderam a todos os critérios de elegibilidade, e então
 127 foram incluídos na base de dados. Foram revisadas as referências bibliográficas dos estudos
 128 selecionados e incluídas duas outras publicações, totalizando 14 artigos na base de dados (Fig.
 129 1).

130 Fig. 1 - Fluxograma das etapas da revisão sistemática

131

132 Apresentação e qualidade dos estudos

133 Dentre os trabalhos incluídos na meta-análise, seis apresentaram escore de qualidade
 134 entre 1-2, atendendo até 50% dos critérios estabelecidos. A maioria dos artigos (8/14:57,1%)
 135 atendeu de três a quatro critérios pré-estabelecidos (Tab.1).

136 Tabela 1 - Apresentação e qualidade dos estudos incluídos na base de dados.

Autor e ano de publicação	País	Ano de isolamento	Origem dos isolado	nº de isolados	Tipo de teste de susceptibilidade	Pesquisa de <i>mecA</i>	PFGE	MLST	Escore
Guardabassi et al. (2004) (40)	Dinamarca	2002	Humanos	8	Disco difusão	-	Sim	-	2
			Pets	12	Disco difusão	-	Sim	-	
Sasaki et al. (2007) (23)	Japão	2006	Humanos	20	MIC	Sim	Sim	-	3
			Pets	57	MIC	Sim	Sim	-	
Boost et al. (2007) (41)	China	NI*	Humanos	4	Disco difusão	Sim	Sim	-	3
			Pets	6	Disco difusão	Sim	Sim	-	
Boost et al. (2008) (36)	China	NI*	Humanos	174	Disco difusão	Sim	Sim	-	3
			Pets	73	Disco difusão	Sim	Sim	-	
Maluta et al. (2010) (42)	Brasil	NI*	Humanos	90	MIC e Disco difusão	Sim	-	-	2
			Pets	53	MIC e Disco difusão	Sim	-	-	
Youn et al. (2011) (30)	Coreia	2006-2010	Humanos	40	MIC e Disco difusão	Sim	-	-	2
			Pets	115	MIC e Disco difusão	Sim	-	-	
Zhang et al. (2011) (43)	China	2008-2009	Humanos	12	MIC	Sim	Sim	Sim	4
Wan et al. (2011) (44)	Taiwan	2008-2009	Humanos	94	MIC	Sim	Sim	Sim	4
			Pets	20	MIC	Sim	Sim	Sim	

Autor e ano de publicação	País	Ano de isolamento	Origem dos isolado	n° de isolados	Tipo de teste de susceptibilidade	Pesquisa de <i>mecA</i>	PFGE	MLST	Escore
Abdel-moein et al. (2012) (45)	Egito	NI*	Humanos Pets	1 3	Disco difusão Disco difusão	Sim Sim	- -	- -	2
Walther et al. (2012) (46)	Alemanha	2009	Humanos Pets	26 18	MIC MIC	Sim Sim	Sim Sim	Sim Sim	4
Gómez-Sanz et al. (2013) (47)	Espanha	2009-2011	Humanos Pets	31 23	Disco difusão Disco difusão	Sim Sim	Sim Sim	Sim Sim	4
Chanchaithong et al. (2014) (48)	Tailândia	2010-2012	Humanos Pets	90 100	MIC MIC	Sim Sim	Sim Sim	Sim Sim	4
Morelli et al. (2015) (49)	EUA	2013-2014	Humanos Pets	770 48	Disco difusão Disco difusão	- -	- -	- -	2
Beça et al. (2015) (50)	Portugal	2013	Humanos Pets	13 19	Disco difusão Disco difusão	- -	- -	- -	1

137 *Abreviaturas: NI, não informado; MIC, microdiluição em caldo; PFGE, Pulsed field gel electrophoresis;
 138 MLST, multilocus sequence typing; Escore, qualidade dos estudos.
 139

140 Analisando os estudos, observamos que em sete artigos (50%) foi utilizado o teste de
 141 disco difusão para obtenção dos resultados de susceptibilidade aos antimicrobianos, cinco
 142 (36%) utilizaram MIC e dois (14%) utilizaram MIC e disco difusão. Quanto à epidemiologia
 143 molecular, 12 estudos pesquisaram genes de resistência (86%) e nove estudos (64,3%)
 144 avaliaram a inter-relação dos isolados através de PFGE e/ou MLST. Os dados obtidos foram
 145 oriundos dos continentes: asiático (50%), europeu (29%), americano (14%) e africano (7%).

146

147 **Isolados de *Staphylococcus coagulase positiva* e *Staphylococcus*** 148 ***coagulase positiva* resistentes à metilina.**

149 O número total de amostras coletadas nos estudos analisados foi de 8075. Das 8075
 150 amostras coletadas, 2532 (31,4%) eram de humanos e 5543 (68,3%) de cães e gatos (Fig 2).
 151 Dentre as publicações incluídas na base de dados, algumas optaram por investigar apenas os
 152 MRSCP, devido ao grande número de espécies contidas nesse grupo bacteriano. Para melhor
 153 representação dos resultados obtidos, separamos amostras SCP e de MRSCP. Sendo assim,
 154 Morelli (2015) e colaboradores foram excluídos desta análise, pois não foi possível extrair o
 155 dado do número de coletas com precisão. Abdel-moein et al. (2012) também foram excluídos
 156 pois buscaram identificar apenas MRSCP. O número de amostras coletadas por Boost et al.

157 (2007; 2008) foram contabilizadas em conjunto, pois esses estudos utilizaram os mesmos
158 dados, porém com ênfase diferente.

159 **Fig. 2 – Relação entre amostras coletadas e *Staphylococcus* coagulase positiva isolados.**

160 Foram isoladas 1373 cepas de SCP, sendo 519 de humanos (37,8%) e 854 de animais
161 de companhia (62,2%) (23, 30, 36, 40, 42-44, 46-48, 50). Houve diferença na obtenção de
162 isolados entre o subgrupo de humanos e o subgrupo dos animais de companhia ($p < 0,05$), e a
163 probabilidade de isolamento de SCP em humanos (22%) foi superior a de cães e gatos (18%).

164 Entre os estudos que avaliaram a presença de MRSCP (23, 41, 43-45, 47, 48) foram
165 coletadas um total de 7069 amostras (2111 de humanos e 4958 de animais de companhia).
166 Foram isolados 196 MRSCP, sendo obtidos 60 MRSCP em humanos e 136 em animais de
167 companhia. A análise de subgrupos, de humanos e animais de companhia, relacionada à
168 MRSCP indica uma maior probabilidade de isolamento de MRSCP em nesses animais (11%)
169 do que em humanos (4%) ($p < 0,05$) (Fig 3).

170 **Fig. 3 - Relação entre amostras coletadas e *Staphylococcus* coagulase positiva**
171 **resistentes à metilina isolados.**

172

173 **Perfil de resistência aos antimicrobianos dos SCP e MRSCP**
174 **isolados de humanos e animais de companhia.**

175 O perfil de resistência aos antimicrobianos de SCP e MRSCP entre os subgrupos de
176 humanos e animais de companhia foram analisados de acordo com as classes antimicrobianas
177 apresentadas nos estudos. Foram analisadas as classes de antimicrobianos testadas em três ou
178 mais estudos, sendo elas: aminoglicosídeos, ansamicinas, β lactâmicos inibidores de β -
179 lactamases, cefens, fenicóis, inibidores da via de folato, glicopeptídeos, lincosamidas,
180 macrolídeos, penicilinas, quinolonas e tetraciclina.

181 O perfil de resistência de SCP em humanos e animais de companhia foi igual ($p>0,05$)
182 entre as seguintes classes: ansamicinas, β -lactâmicos inibidores de β -lactamases, cefens,
183 fenicóis, glicopeptídeos, macrolídeos e penicilinas. A probabilidade média de encontrar cepas
184 SCP resistentes a essas classes foi de 4%, 9%, 9%, 26%, 2%, 49% e 68%, respectivamente.
185 Entretanto, o perfil de resistência de SCP nas classes dos aminoglicosídeos, lincosamidas e
186 quinolonas foi diferente ($p<0,05$) entre os subgrupos humanos e animais de companhia. A
187 maior probabilidade de obtenção de amostras de SCP resistente dentro do subgrupo de
188 humanos se deu na classe das quinolonas (32%). As classes dos aminoglicosídeos e
189 lincosamidas apresentaram amostras mais resistentes no subgrupo dos animais de companhia,
190 com a probabilidade de encontrar cepas resistentes de 24% e 26% respectivamente.

191 MRSCP apresentaram o mesmo perfil de resistência ($p>0,05$) entre as classes dos
192 aminoglicosídeos, cefens, inibidores da via de folato, glicopeptídeos, macrolídeos, penicilinas,
193 quinolonas e tetraciclina. A probabilidade média de se obter MRSCP foi de 72%, 87%, 76%,
194 7%, 80%, 86%, 60% e 63%, respectivamente. No entanto, o perfil de resistência de MRSCP
195 foi diferente ($p>0,05$) apenas na classe das lincosamidas, onde a maior probabilidade de
196 resistência se deu no subgrupo dos animais de companhia (83%) em comparação ao de
197 humanos (42%).

198

199 **Discussão**

200 Esta revisão sistemática incluiu mais de 8.000 amostras coletadas de cães, gatos e
201 humanos, em 14 artigos. O presente estudo analisou estes dados a fim de esclarecer a relação
202 entre a obtenção de isolados de SCP e o perfil de resistência destas cepas entre humanos e
203 animais de companhia que estão em convívio no mesmo ambiente. Foi verificada uma alta
204 similaridade entre os isolados e o perfil de resistência entre as espécies. Estes são os primeiros
205 dados obtidos através de uma meta-análise sobre este tema.

206 Como limitações do estudo, não foi possível separar as amostras isoladas de cães e
207 gatos, pois nem todos os artigos selecionados apresentaram os resultados obtidos separados
208 por espécie. Com isso, optamos por trata-los como subgrupo de animais de companhia. Já a
209 busca por SCP de maneira geral e não por uma espécie específica, é justificada pela
210 identificação incorreta das diferentes espécies de *Staphylococcus*, cuja diferenciação tem
211 mudado constantemente.

212 Apesar da realização de uma busca bibliográfica criteriosa, estudos relacionados à
213 pesquisa do perfil de resistência de SCP entre humanos e animais de companhia em convívio,
214 bem como realização da inter-relação das cepas obtidas destas duas origens foram
215 encontrados a partir de 2004. Este tipo de estudo pode ter sido impulsionado após a
216 divulgação do conceito de “One Health” (1), o crescente aumento de animais de companhia
217 nos centros urbanos e a antropomorfização destes animais, que muitas vezes são tratados
218 como membros da família (51, 52).

219 O perfil de resistência aos antimicrobianos foi investigado tanto em pacientes
220 saudáveis, quanto em pacientes com problemas clínicos, o que explica a alta heterogeneidade
221 dos estudos. A ocorrência de isolados de SCP de ambas as origens foi de 20,5% em humanos
222 e 15,4% em animais de companhia. Já a ocorrência de MRSCP foi de 2,8% em humanos e
223 2,7% em animais de companhia. Estudos sugerem que a maior taxa de troca de SCP ocorre
224 entre tutores profissionais da área da saúde, incluindo o âmbito veterinário, e seus animais de
225 companhia, além de que ambos podem servir de reservatório para cepas resistentes (5, 6, 36,
226 41, 48).

227 A ocorrência de SCP e MRSCP em humanos e animais de companhia é muito variável
228 e dependente da condição clínica e status imunológico de ambas as populações de estudo (20,
229 42, 45, 48, 49, 53-59). No entanto a prevalência de MRSA em animais de companhia, sem um

230 fator de risco (internação, procedimento cirúrgico, tutor MRSA positivo entre outros), por
231 exemplo, é relativamente baixa, conforme observado por Gómez-Sanz *et al.* (47)

232 Boost *et al* (2008) excluíram animais doentes do estudo e avaliaram os fatores de risco
233 para a colonização de humanos e seus animais de companhia através de um questionário. Não
234 foi possível relacionar a colonização do tutor com o convívio com cães no estudo, mas a
235 colonização foi associada à presença de gatos e pássaros. A colonização de SCP em humanos
236 foi maior em profissionais da área da saúde (19/45 isolados, 42%). Com isso, observou-se que
237 os cães de profissionais da área da saúde são mais propensos a colonização por SCP do que os
238 de profissionais de outras profissões (OR 3.3, 95%CI 1.5 – 7.3, p=0.002) (36). Além disso,
239 4,4% dos profissionais da área da saúde foram colonizados com cepas de SCP supostamente
240 idênticas daquelas do seu cão, enquanto os demais tutores apresentaram apenas 0,6%. Os
241 riscos de colonização por MRSA também foram maiores entre os profissionais da área da
242 saúde e seus animais de companhia (36).

243 O perfil de resistência de SCP e MRSCP aos antimicrobianos foi muito semelhante
244 entre os subgrupos e entre as classes testadas. A heterogeneidade no perfil de susceptibilidade
245 também pode ser atribuída ao fato de que as amostras eram tanto de origem clínica como de
246 pessoas e animais saudáveis. Foi possível observar que isolados resistentes são obtidos com
247 maior frequência em amostras clínicas, conforme descrito por Maluta *et al.* (42). A exposição
248 prévia a outros antimicrobianos pode influenciar no perfil de resistência dos isolados (60).

249 As amostras de animais de companhia, de forma geral, apresentaram resistência a um
250 maior número de classes/antimicrobianos. Uma das justificativas pode ser a de que terapias
251 antimicrobianas em animais de companhia são, muitas vezes, realizadas sem a identificação
252 do agente e testes de susceptibilidade aos antimicrobianos. Isso ocorre devido à pressão dos
253 tutores por um tratamento rápido (36, 40, 51). Zhang e colaboradores reforçam o fato de que

254 antimicrobianos de amplo espectro de ação, muitas vezes não aprovados para uso em animais,
255 tem sido utilizados em clínicas de animais de companhia (43).

256 Apesar da preocupação quanto a exposição a antimicrobianos, Leonard *et al.* (28) e
257 Guardabassi *et al.* (40) relataram que os tratamentos prévios realizados nos animais do estudo
258 não influenciaram no perfil de susceptibilidade das cepas isoladas. O fácil acesso aos
259 medicamentos de uso veterinário aumenta o uso indiscriminado desses produtos por parte da
260 população. Portanto é importante que cada país possua uma política de prevenção frente à
261 resistência antimicrobiana, com ações de controle de produção e comercialização de
262 antimicrobianos, bem como divulgação e conscientização à população sobre as vantagens do
263 uso prudente de antimicrobianos (1, 3).

264 Dentre os antimicrobianos mais testados neste estudo, os isolados apresentaram maior
265 proporção de resistência às: penicilinas (penicilina, oxacilina e ampicilina), tetraciclina
266 (tetraciclina), macrolídeos (eritromicina), lincosamidas (clindamicina), quinolonas
267 (ciprofloxacina), cefens (cefotaxima) e aminoglicosídeos (gentamicina). Destes, gentamicina,
268 ampicilina, ciprofloxacina, eritromicina e clindamicina se encontram na lista de
269 antimicrobianos importantes para a medicina veterinária e humana. Estes antimicrobianos
270 estão classificados como de importância crítica ou elevada em ambas às listas e não devem ser
271 utilizados em animais como tratamentos preventivos, utilizando-os apenas quando não há
272 alternativa de tratamento (61, 62).

273 Ao analisar as listas, pode-se observar que há sobreposições em relação ao uso de
274 antimicrobianos criticamente importantes para medicina humana e animal (2). Estes
275 antimicrobianos se fazem importantes no tratamento de doenças bacterianas independente da
276 área de atuação. É necessário salientar que muitas das classes antimicrobianas criticamente
277 importantes para a medicina humana não estão autorizadas para medicina veterinária (63).

278 Sugere-se que para minimizar os riscos de disseminação de resistência, os
279 antimicrobianos de importância na medicina humana, não devem ser utilizados na medicina
280 veterinária. Entretanto, animais que apresentem sinais clínicos, mediante confirmação do
281 micro-organismo envolvido e realização de teste de susceptibilidade aos antimicrobianos,
282 justificam a utilização desse produto no tratamento desses animais (64, 65). Estes
283 antimicrobianos não podem ser utilizados como promotores de crescimento, tão pouco de
284 maneira preventiva, principalmente em animais de produção (64).

285 O uso de antimicrobianos na saúde humana também deve ser avaliado com cautela,
286 uma vez que estudos incluídos em nosso trabalho isolaram cepas relacionadas a infecções
287 humanas de origem hospitalar e/ou infecções comuns na comunidade, em animais de
288 companhia (23, 41, 43-47). A relação entre os isolados foi observada através das técnicas de
289 PFGE (pulsed field gel electrophoresis) e/ou MLST (multilocus sequence typing) (66-68).

290 A transmissão bidirecional de SCP e MRSCP entre humanos e animais tem sido
291 amplamente relatada (69-71). A semelhança entre os perfis de resistência de SCP e MRSCP
292 aos antimicrobianos entre os subgrupos dos humanos e de animais de companhia obtidos em
293 nosso estudo são preocupantes. Este fato deve ser observado com cautela pois não se sabe ao
294 certo o sentido de transmissão humano - pet. O fato é que os animais podem servir de
295 reservatório de cepas resistentes e adquirir estas cepas do ambiente (5, 6). Com isso,
296 acreditamos que resíduos de antimicrobianos excretados no ambiente por humanos, podem
297 chegar até esses animais, sendo, portanto, um risco para a saúde de ambos (60).

298 Concluindo, não há como segregar a saúde humana da saúde animal, pois estão
299 conectadas, seja pelo contato direto entre humanos e animais, ou por meio da alimentação.
300 Observamos que algumas classes e alguns antimicrobianos apresentaram semelhança entre o
301 perfil de resistência aos antimicrobianos de humanos e animais de companhia em convívio
302 próximo. Este resultado se repetiu em isolados de SCP e MRSCP. No entanto as classes dos

303 aminoglicosídeos, lincosamidas e quinolonas obtiveram um perfil diferente entre os
 304 subgrupos dos humanos e dos animais de companhia. Aminoglicosídeos e lincosamidas
 305 tiveram uma maior probabilidade de resistência no subgrupo animais de companhia, e as
 306 quinolonas foram mais resistentes no subgrupo dos humanos. É preciso conscientização de
 307 que o uso de antimicrobianos no tratamento de infecções se faz necessário nas diferentes áreas
 308 da saúde. Negligenciar qualquer uma das áreas poderá originar problemas futuros. Diretrizes
 309 de utilização de antimicrobianos deverão ser adotadas e difundidas, bem como campanhas de
 310 conscientização sobre a importância do uso prudente dessas drogas tanto na medicina
 311 veterinária, quanto na humana. A saúde, de modo geral, é de responsabilidade compartilhada.
 312 As informações de apoio devem ser consultadas para uma melhor compreensão dos dados
 313 [S1- S4 Figs].

314

315 **Reconhecimentos**

316 O autor agradece ao Ministério da Educação (MEC) pela bolsa de estudos do
 317 Programa de Residência Multiprofissional/Uniprofissional em Área Profissional da Saúde
 318 (ênfase em Medicina Veterinária Preventiva).

319

320 **Referências bibliográficas**

- 321 1. WHO WHO. Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance.
 322 2015.
- 323 2. FAO. The FAO action plan on antimicrobial resistance 2016-2020. Supporting the food and
 324 agriculture sectors in implementing the Global Action Plan on Antimicrobial Resistance to minimize
 325 the impact of antimicrobial resistance. 2016.
- 326 3. O'Neill J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations
 327 Review on Antimicrobial Resistance. 2016;2016(9 dez.).
- 328 4. Marshall BM, Levy SB. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. *Clinical*
 329 *microbiology reviews*. 2011;24(4):718-33.
- 330 5. Weese JS, Dick H, Willey BM, McGeer A, Kreiswirth BN, Innis B, et al. Suspected
 331 transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between domestic pets and humans in
 332 veterinary clinics and in the household. *Veterinary microbiology*. 2006;115(1-3):148-55.

- 333 6. Nienhoff U, Kadlec K, Chaberny IF, Verspohl J, Gerlach GF, Schwarz S, et al. Transmission
 334 of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains between humans and dogs: two case reports.
 335 Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2009;64(3):660-2.
- 336 7. Lozano C, Rezusta A, Ferrer I, Perez-Laguna V, Zarazaga M, Ruiz-Ripa L, et al.
 337 *Staphylococcus pseudintermedius* Human Infection Cases in Spain: Dog-to-Human Transmission.
 338 Vector-Borne Zoonotic Dis. 2017;17(4):268-70.
- 339 8. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. Staphylococcus aureus
 340 infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. Clinical
 341 microbiology reviews. 2015;28(3):603-61.
- 342 9. Tong SYC, Chen LF, Fowler VG. Colonization, pathogenicity, host susceptibility, and
 343 therapeutics for Staphylococcus aureus: what is the clinical relevance? Semin Immunopathol.
 344 2012;34(2):185-200.
- 345 10. Dantes R, Mu Y, Belflower R, Aragon D, Dumyati G, Harrison LH, et al. National burden of
 346 invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections, United States, 2011. JAMA internal
 347 medicine. 2013;173(21):1970-8.
- 348 11. Locatelli C, Cremonesi P, Bertocchi L, Zanoni MG, Barberio A, Drigo I, et al. Short
 349 communication: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in bulk tank milk of dairy cows and
 350 effect of swine population density. J Dairy Sci. 2016;99(3):2151-6.
- 351 12. Galarce N, Munoz L, Jara MA, Lubi P, Sepulveda A, Anticevic S. Detection of the mecA
 352 gene in coagulase positive Staphylococcus isolated from cats. Revista Chilena De Infectologia.
 353 2016;33(4):410-8.
- 354 13. de Godoy I, Moraes D, Pitchenin LC, Rosa JMA, Kagueyama FC, da Silva AD, et al.
 355 Antimicrobial susceptibility profiles of Staphylococcus spp. from domestic and wild animals. Ciencia
 356 Rural. 2016;46(12):2148-51.
- 357 14. Cuny C, Witte W. MRSA in equine hospitals and its significance for infections in humans.
 358 Veterinary microbiology. 2017;200:59-64.
- 359 15. Cain CL, Morris DO, Rankin SC. Clinical characterization of Staphylococcus schleiferi
 360 infections and identification of risk factors for acquisition of oxacillin-resistant strains in dogs: 225
 361 cases (2003–2009). Journal of the American Veterinary Medical Association. 2011;239(12):1566-73.
- 362 16. Weese JS, van Duijkeren E. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus and Staphylococcus
 363 pseudintermedius in veterinary medicine. Veterinary microbiology. 2010;140(3):418-29.
- 364 17. Davis MF, Misic AM, Morris DO, Moss JT, Tolomeo P, Beiting DP, et al. Genome
 365 sequencing reveals strain dynamics of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the same
 366 household in the context of clinical disease in a person and a dog. Veterinary microbiology.
 367 2015;180(3-4):304-7.
- 368 18. Windahl U, Agren J, Holst BS, Borjesson S. Colonization with methicillin-resistant
 369 Staphylococcus pseudintermedius in multi-dog households: A longitudinal study using whole genome
 370 sequencing. Veterinary microbiology. 2016;189:8-14.
- 371 19. Somayaji R, Priyantha MAR, Rubin JE, Church D. Human infections due to Staphylococcus
 372 pseudintermedius, an emerging zoonosis of canine origin: report of 24 cases. Diagnostic Microbiology
 373 and Infectious Disease. 2016;85(4):471-6.
- 374 20. Saputra S, Jordan D, Worthing KA, Norris JM, Wong HS, Abraham R, et al. Antimicrobial
 375 resistance in coagulase-positive staphylococci isolated from companion animals in Australia: A one
 376 year study. PloS one. 2017;12(4):e0176379.
- 377 21. Devriese LA, Vancanneyt M, Baele M, Vaneechoutte M, De Graef E, Snauwaert C, et al.
 378 Staphylococcus pseudintermedius sp. nov., a coagulase-positive species from animals. International
 379 journal of systematic and evolutionary microbiology. 2005;55(4):1569-73.
- 380 22. Bannoehr J, Zakour NLB, Waller AS, Guardabassi L, Thoday KL, van den Broek AH, et al.
 381 Population genetic structure of the Staphylococcus intermedius group: insights into agr diversification
 382 and the emergence of methicillin-resistant strains. J Bacteriol. 2007;189(23):8685-92.
- 383 23. Sasaki T, Kikuchi K, Tanaka Y, Takahashi N, Kamata S, Hiramatsu K. Methicillin-resistant
 384 Staphylococcus pseudintermedius in a veterinary teaching hospital. Journal of clinical microbiology.
 385 2007;45(4):1118-25.

- 386 24. Guardabassi L, Houser GA, Frank LA, Papich MG. Orientações para o uso de
387 antimicrobianos em cães e gatos. In: Guardabassi L, Jensen LB, Kruse H, editors. Guia de
388 antimicrobianos em veterinária. Porto Alegre: Artmed; 2010. p. 224 - 49.
- 389 25. Mermel LA, Cartony JM, Covington P, Maxey G, Morse D. Methicillin-resistant
390 *Staphylococcus aureus* colonization at different body sites: a prospective, quantitative analysis.
391 *Journal of clinical microbiology*. 2011;49(3):1119-21.
- 392 26. Iverson S, Brazil A, Ferguson J, Nelson K, Lautenbach E, Rankin S, et al. Anatomical
393 patterns of colonization of pets with staphylococcal species in homes of people with methicillin-
394 resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) skin or soft tissue infection (SSTI). *Veterinary microbiology*.
395 2015;176(1):202-8.
- 396 27. Gharsa H, Ben Slama K, Gomez-Sanz E, Lozano C, Zarazaga M, Messadi L, et al. Molecular
397 Characterization of *Staphylococcus aureus* from Nasal Samples of Healthy Farm Animals and Pets in
398 Tunisia. *Vector-Borne Zoonotic Dis*. 2015;15(2):109-15.
- 399 28. Leonard FC, Abbott Y, Rossney A, Quinn PJ, O'Mahony R, Markey BK. Methicillin-
400 resistant *Staphylococcus aureus* isolated from a veterinary surgeon and five dogs in one practice.
401 *Veterinary Record*. 2006;158(5):155-9.
- 402 29. Vincze S, Paasch A, Walther B, Ruscher C, Lubke-Becker A, Wieler LH, et al. Multidrug-
403 and methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* as a cause of canine pyoderma: a case
404 report. *Berliner Und Munchener Tierarztliche Wochenschrift*. 2010;123(9-10):353-8.
- 405 30. Youn JH, Yoon JW, Koo HC, Lim SK, Park YH. Prevalence and antimicrogram of
406 *Staphylococcus intermedius* group isolates from veterinary staff, companion animals, and the
407 environment in veterinary hospitals in Korea. *Journal of veterinary diagnostic investigation : official
408 publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*.
409 2011;23(2):268-74. Epub 2011/03/15.
- 410 31. Manian FA. Asymptomatic nasal carriage of mupirocin-resistant, methicillin-resistant
411 *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a pet dog associated with MRSA infection in household contacts.
412 *Clinical Infectious Diseases*. 2003;36(2):e26-e8.
- 413 32. Davis MF, Iverson SA, Baron P, Vasse A, Silbergeld EK, Lautenbach E, et al. Household
414 transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and other staphylococci. *The Lancet
415 infectious diseases*. 2012;12(9):703-16.
- 416 33. Davis MF, Peterson AE, Julian KG, Greene WH, Price LB, Nelson K, et al. Household risk
417 factors for colonization with multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *PloS one*.
418 2013;8(1):e54733.
- 419 34. Ferreira JP, Anderson KL, Correa MT, Lyman R, Ruffin F, Reller LB, et al. Transmission of
420 MRSA between companion animals and infected human patients presenting to outpatient medical care
421 facilities. *PloS one*. 2011;6(11):e26978.
- 422 35. Misic AM, Davis MF, Tyldsley AS, Hodgkinson BP, Tolomeo P, Hu B, et al. The shared
423 microbiota of humans and companion animals as evaluated from *Staphylococcus* carriage sites.
424 *Microbiome*. 2015;3(1):1.
- 425 36. Boost MV, O'Donoghue MM, James A. Prevalence of *Staphylococcus aureus* carriage
426 among dogs and their owners. *Epidemiology and infection*. 2008;136(7):953-64. Epub 2007/08/07.
- 427 37. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic
428 reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine*. 2009;151(4):264-9.
- 429 38. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-
430 analyses. *BMJ: British Medical Journal*. 2003;327(7414):557.
- 431 39. Higgins J, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta- analysis. *Statistics in
432 medicine*. 2002;21(11):1539-58.
- 433 40. Guardabassi L, Loeber ME, Jacobson A. Transmission of multiple antimicrobial-resistant
434 *Staphylococcus intermedius* between dogs affected by deep pyoderma and their owners. *Veterinary
435 microbiology*. 2004;98(1):23-7.
- 436 41. Boost MV, O'Donoghue MM, Siu KH. Characterisation of methicillin-resistant
437 *Staphylococcus aureus* isolates from dogs and their owners. *Clinical Microbiology and Infection*.
438 2007;13(7):731-3. Epub 2007/05/09.

- 439 42. Maluta RP, Stella AE, Rigobelo EC, de Oliveira AC, Lemos MVF, de Avila FA. Prevalence
440 and antimicrobial resistance patterns of methicillin-resistant staphylococci (MRS) isolated in a
441 Veterinary Teaching Hospital in Brazil. *Afr J Microbiol Res.* 2010;4(18):1879-83.
- 442 43. Zhang W, Hao Z, Wang Y, Cao X, Logue CM, Wang B, et al. Molecular characterization of
443 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from pet animals and veterinary staff in China.
444 *Veterinary journal (London, England : 1997).* 2011;190(2):e125-9. Epub 2011/03/09.
- 445 44. Wan MT, Fu SY, Lo YP, Huang TM, Cheng MM, Chou CC. Heterogeneity and phylogenetic
446 relationships of community-associated methicillin-sensitive/resistant *Staphylococcus aureus* isolates in
447 healthy dogs, cats and their owners. *Journal of Applied Microbiology.* 2012;112(1):205-13.
- 448 45. Abdel-moein KA, El-Hariri M, Samir A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an
449 emerging pathogen of pets in Egypt with a public health burden. *Transboundary and emerging*
450 *diseases.* 2012;59(4):331-5. Epub 2011/11/22.
- 451 46. Walther B, Hermes J, Cuny C, Wieler LH, Vincze S, Elnaga YA, et al. Sharing more than
452 friendship—nasal colonization with coagulase-positive staphylococci (CPS) and co-habitation aspects
453 of dogs and their owners. *PloS one.* 2012;7(4):e35197.
- 454 47. Gomez-Sanz E, Torres C, Lozano C, Zarazaga M. High diversity of *Staphylococcus aureus*
455 and *Staphylococcus pseudintermedius* lineages and toxigenic traits in healthy pet-owning household
456 members. Underestimating normal household contact? *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.*
457 2013;36(1):83-94.
- 458 48. Chanchaithong P, Perreten V, Schwendener S, Tribuddharat C, Chongthaleong A,
459 Niyomtham W, et al. Strain typing and antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant coagulase-
460 positive staphylococcal species in dogs and people associated with dogs in Thailand. *Journal of*
461 *Applied Microbiology.* 2014;117(2):572-86.
- 462 49. Morelli JJ, Hogan PG, Sullivan ML, Muenks CE, Wang JW, Thompson RM, et al.
463 Antimicrobial Susceptibility Profiles of *Staphylococcus aureus* Isolates Recovered from Humans,
464 Environmental Surfaces, and Companion Animals in Households of Children with Community-Onset
465 Methicillin-Resistant *S. aureus* Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(10):6634-7. Epub
466 2015/08/08.
- 467 50. Beça N, Bessa LJ, Mendes Â, Santos J, Leite-Martins L, Matos AJ, et al. Coagulase-positive
468 staphylococcus: prevalence and antimicrobial resistance. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2015;51(6):365-71.
- 469 51. Guardabassi L, Schwarz S, Lloyd DH. Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant
470 bacteria Review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2004;54(2):321-32.
- 471 52. Amiot CE, Sukhanova K, Greenaway KH, Bastian B. Does Human–Animal Similarity
472 Lower the Need to Affirm Humans’ Superiority Relative to Animals? A Social Psychological
473 Viewpoint. *Anthrozoös.* 2017;30(3):499-516.
- 474 53. Nadimpalli M, Rinsky JL, Wing S, Hall D, Stewart J, Larsen J, et al. Persistence of livestock-
475 associated antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* among industrial hog operation workers in North
476 Carolina over 14 days. *Occup Environ Med.* 2015;72(2):90-9.
- 477 54. Leung N, Padgett P, Robinson D, Brown E. Prevalence and behavioural risk factors of
478 *Staphylococcus aureus* nasal colonization in community-based injection drug users. *Epidemiology &*
479 *Infection.* 2015;143(11):2430-9.
- 480 55. Holtfreter S, Grumann D, Balau V, Barwich A, Kolata J, Goehler A, et al. Molecular
481 epidemiology of *Staphylococcus aureus* in the general population in Northeast Germany: results of the
482 study of health in Pomerania (SHIP-TREND-0). *Journal of clinical microbiology.* 2016;54(11):2774-
483 85.
- 484 56. Beca N, Bessa LJ, Mendes A, Santos J, Leite-Martins L, Matos AJ, et al. Coagulase-Positive
485 *Staphylococcus*: Prevalence and Antimicrobial Resistance. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2015;51(6):365-
486 71. Epub 2015/11/05.
- 487 57. Boost MV, O'Donoghue MM, James A. Prevalence of *Staphylococcus aureus* carriage
488 among dogs and their owners. *Epidemiology and infection.* 2008;136(7):953-64. Epub 2007/08/07.
- 489 58. Loeffler A, Boag AK, Sung J, Lindsay JA, Guardabassi L, Dalsgaard A, et al. Prevalence of
490 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among staff and pets in a small animal referral hospital in
491 the UK. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2005;56(4):692-7. Epub 2005/09/06.
- 492 59. Kluytmans J, Wertheim H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and prevention of
493 nosocomial infections. *Infection.* 2005;33(1):3-8.

- 494 60. Argudín MA, Deplano A, Meghraoui A, Dodémont M, Heinrichs A, Denis O, et al. Bacteria
495 from Animals as a Pool of Antimicrobial Resistance Genes. *Antibiotics*. 2017;6(2):12.
- 496 61. Organization WH. Critically important antimicrobials for human medicine: ranking of
497 antimicrobial agents for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use. 2017.
- 498 62. OIE. OIE list of antimicrobial agents of veterinary importance. 2015.
- 499 63. Silley P, Stephan B. Prudent Use and Regulatory Guidelines for Veterinary Antibiotics–
500 Politics or Science? *Journal of Applied Microbiology*. 2017.
- 501 64. Aidara-Kane A, Angulo FJ, Conly JM, Minato Y, Silbergeld EK, McEwen SA, et al. World
502 Health Organization (WHO) guidelines on use of medically important antimicrobials in food-
503 producing animals. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2018;7(1):7.
- 504 65. BVA. Responsible use of antimicrobials in veterinary practice. 2015.
- 505 66. Goering RV. Pulsed field gel electrophoresis: a review of application and interpretation in
506 the molecular epidemiology of infectious disease. *Infection, Genetics and Evolution*. 2010;10(7):866-
507 75.
- 508 67. Maiden MC, Van Rensburg MJJ, Bray JE, Earle SG, Ford SA, Jolley KA, et al. MLST
509 revisited: the gene-by-gene approach to bacterial genomics. *Nature Reviews Microbiology*.
510 2013;11(10):728.
- 511 68. te Witt R, Kanhai V, van Leeuwen WB. Comparison of the DiversiLab™ system, Pulsed-
512 Field Gel Electrophoresis and Multi-Locus Sequence Typing for the characterization of epidemic
513 reference MRSA strains. *J Microbiol Methods*. 2009;77(1):130-3.
- 514 69. Pomba C, Rantala M, Greko C, Baptiste KE, Catry B, van Duijkeren E, et al. Public health
515 risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals. *The Journal of antimicrobial*
516 *chemotherapy*. 2017;72(4):957-68. Epub 2016/12/22.
- 517 70. Catry B, Van Duijkeren E, Pomba M, Greko C, Moreno M, Pyörälä S, et al. Reflection paper
518 on MRSA in food-producing and companion animals: epidemiology and control options for human
519 and animal health. *Epidemiology & Infection*. 2010;138(5):626-44.
- 520 71. Van Balen J, Landers T, Nutt E, Dent A, Hoet A. Molecular epidemiological analysis to
521 assess the influence of pet-ownership in the biodiversity of *Staphylococcus aureus* and MRSA in dog-
522 and non-dog-owning healthy households. *Epidemiology & Infection*. 2017;145(6):1135-47.

523

524 **Informações de apoio**

525 **S1 Fig. Principais classes antimicrobianas testadas frente à SCP** Classes antimicrobianas
526 testadas frente à SCP. A) classe dos aminoglicosídeos. B) classe dos cefens. C) classe dos
527 SCP β-lactâmicos inibidores de β-lactamases. D) classe das ansamicinas. E) classe dos
528 fenicóis. F) classe dos glicopeptídeos.

529 **S2 Fig. Principais classes antimicrobianas testadas frente à SCP** Classes antimicrobianas
530 testadas frente à SCP A) classe das lincosamidas. B) classe dos macrolídeos. C) classe das
531 penicilinas. D) classe das quinolonas.

532 **S3 Fig. Principais classes antimicrobianas testadas frente à MRSCP** Classes
533 antimicrobianas testadas frente à MRSCP. A) classe dos aminoglicosídeos. B) classe dos

534 cefens. C) classe dos inibidores da via de folato. D) classe dos glicopeptídeos. E) classe das
535 lincosamidas. F) classe dos macrolídeos.

536 **S4 Fig. Principais classes antimicrobianas testadas frente à MRSCP** Classes

537 antimicrobianas testadas frente à MRSCP. A) classe das penicilinas. B) classe das quinolonas.

538 C) classe das tetraciclina.

Figura 1

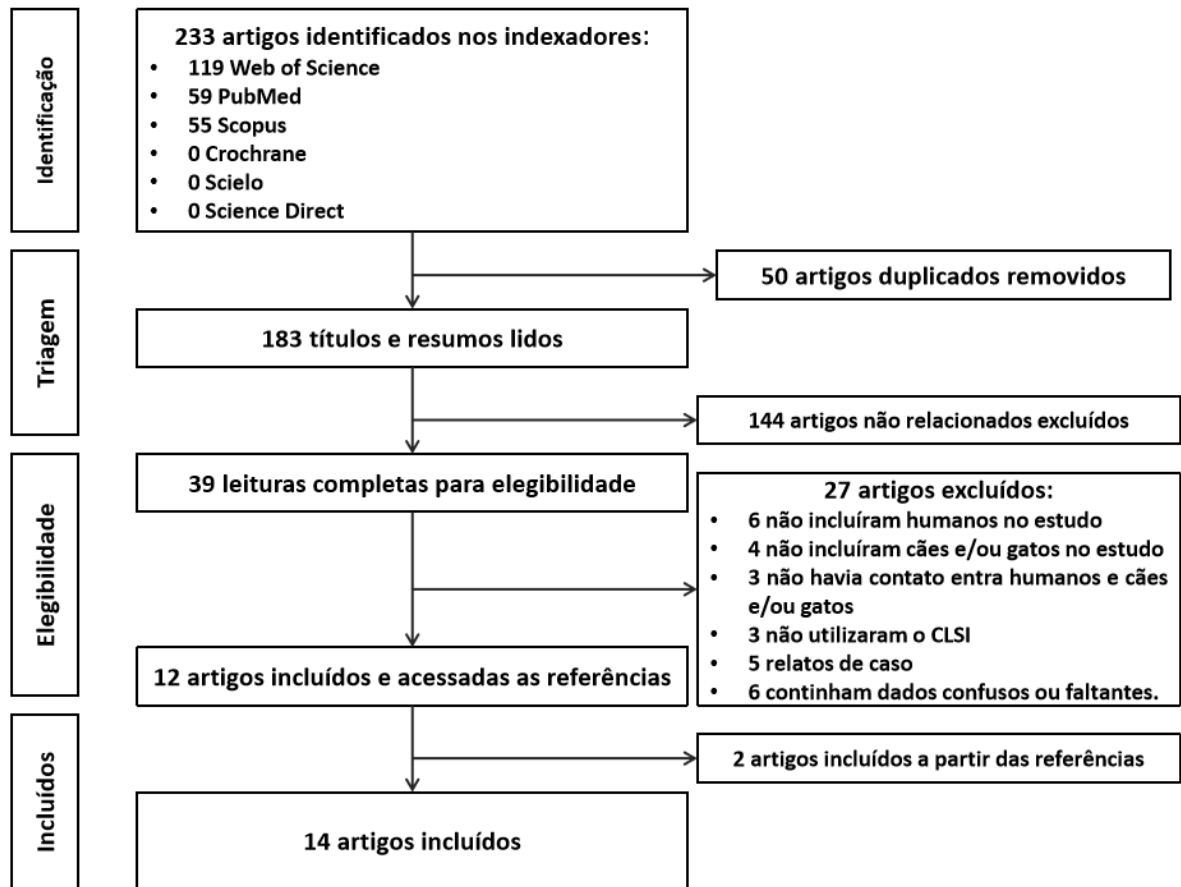


FIGURA 2

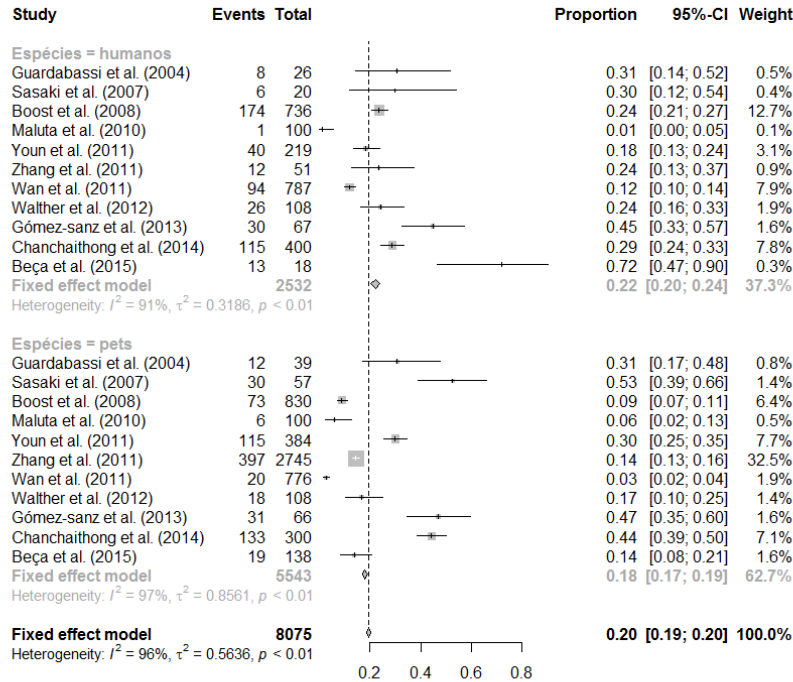


Figura 3

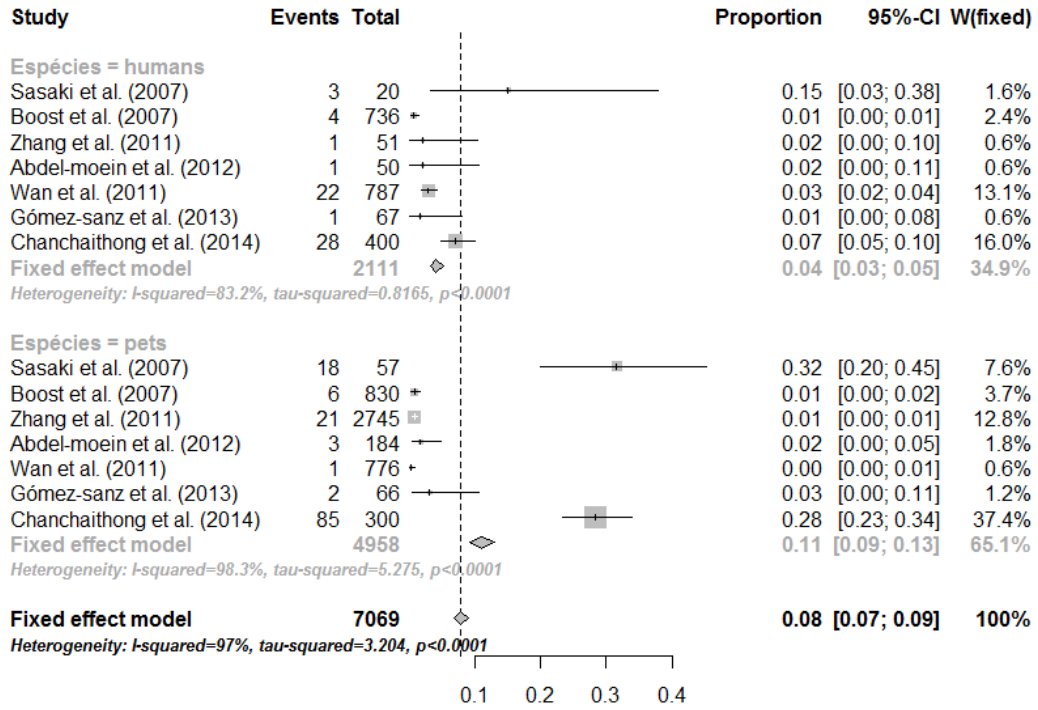


Figura S1

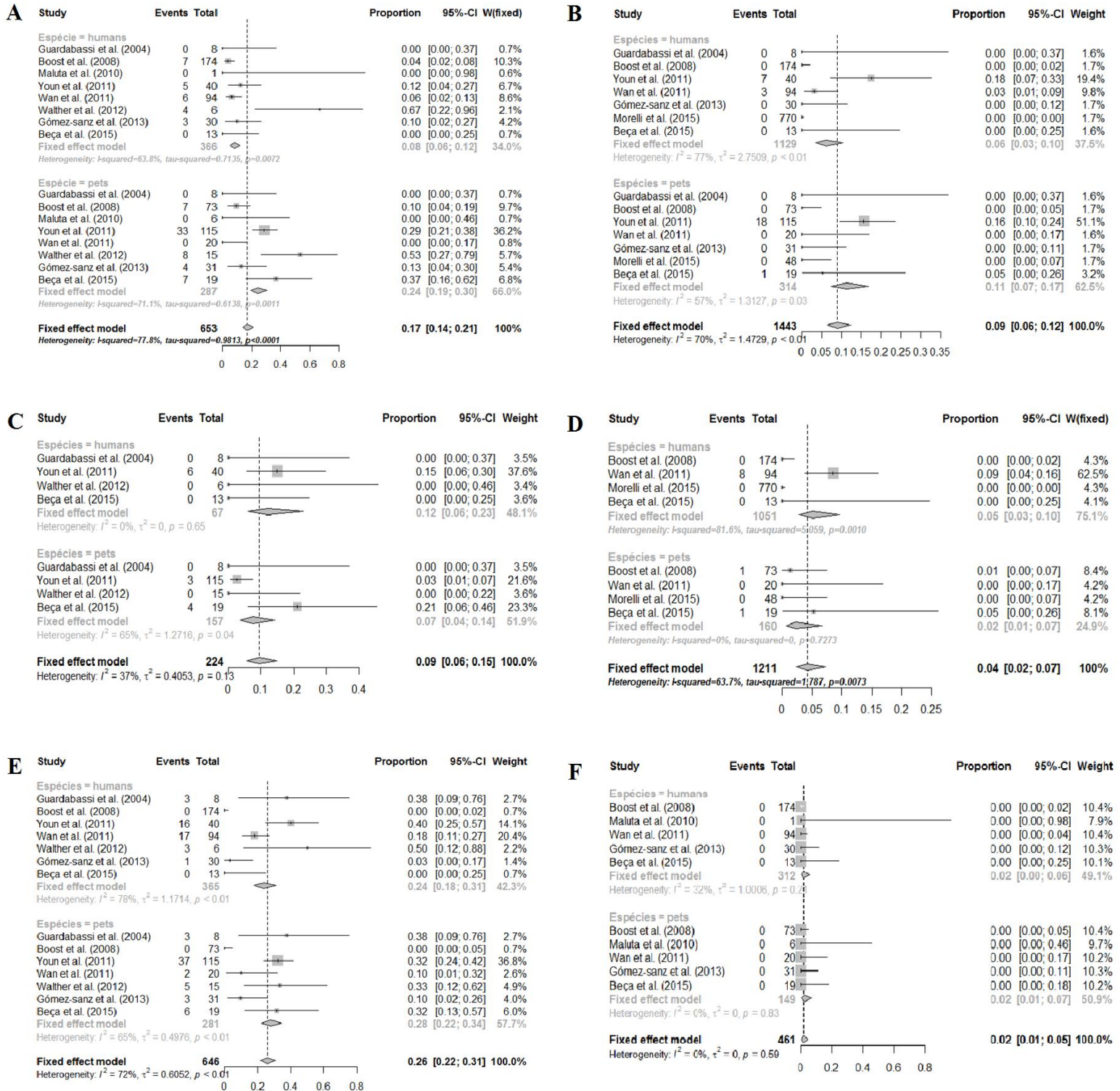


Figura S2

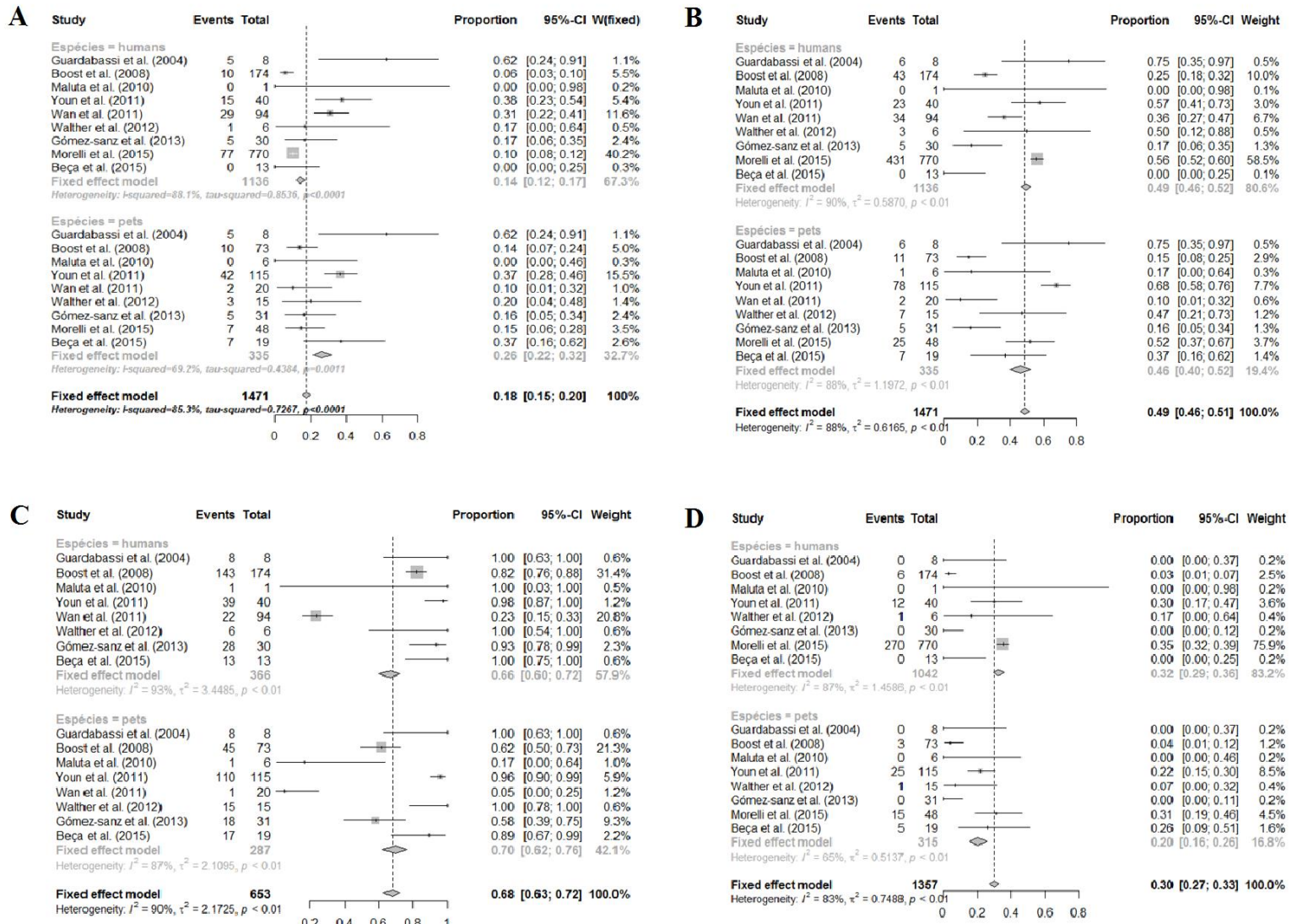


Figura S3

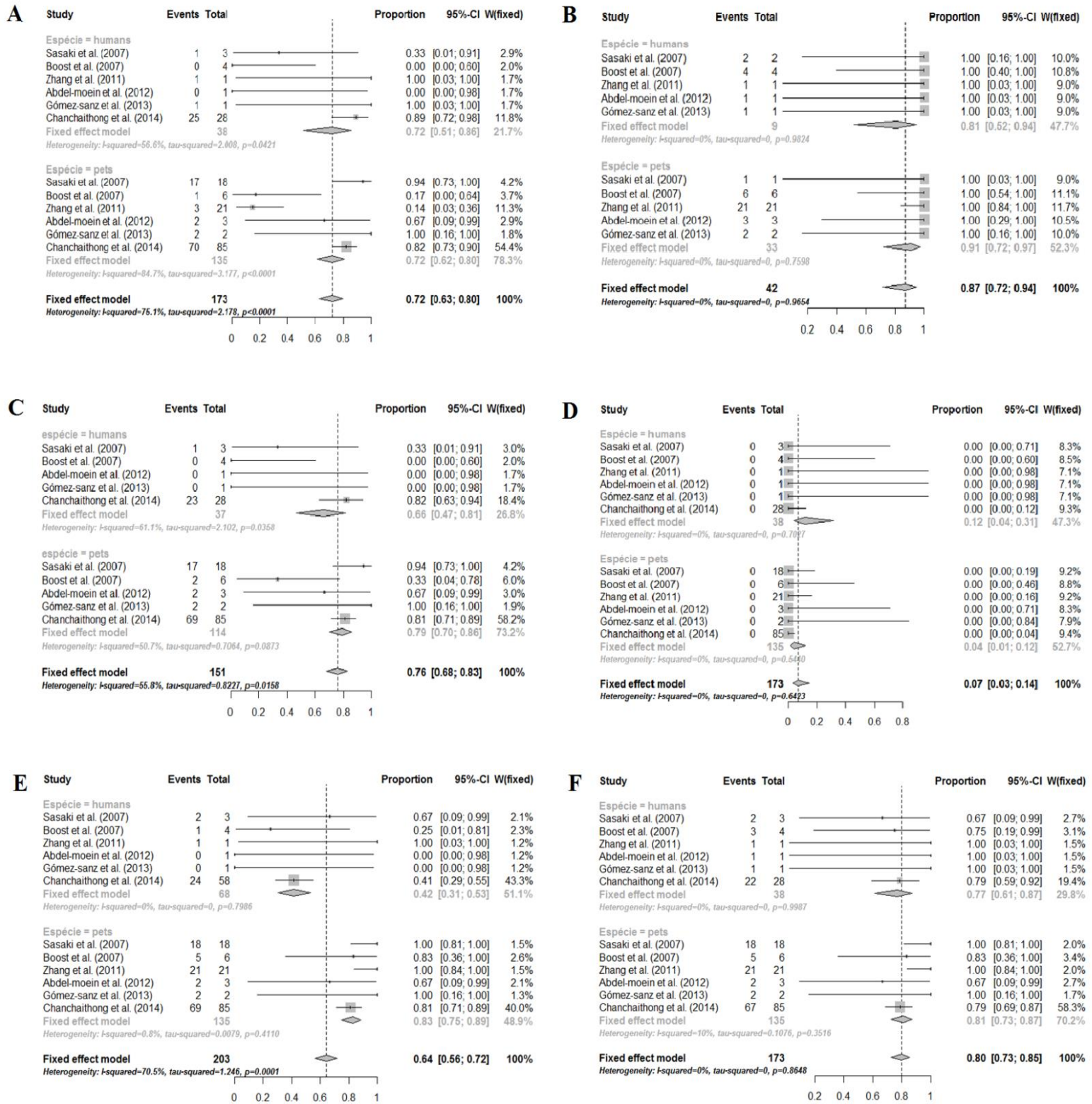
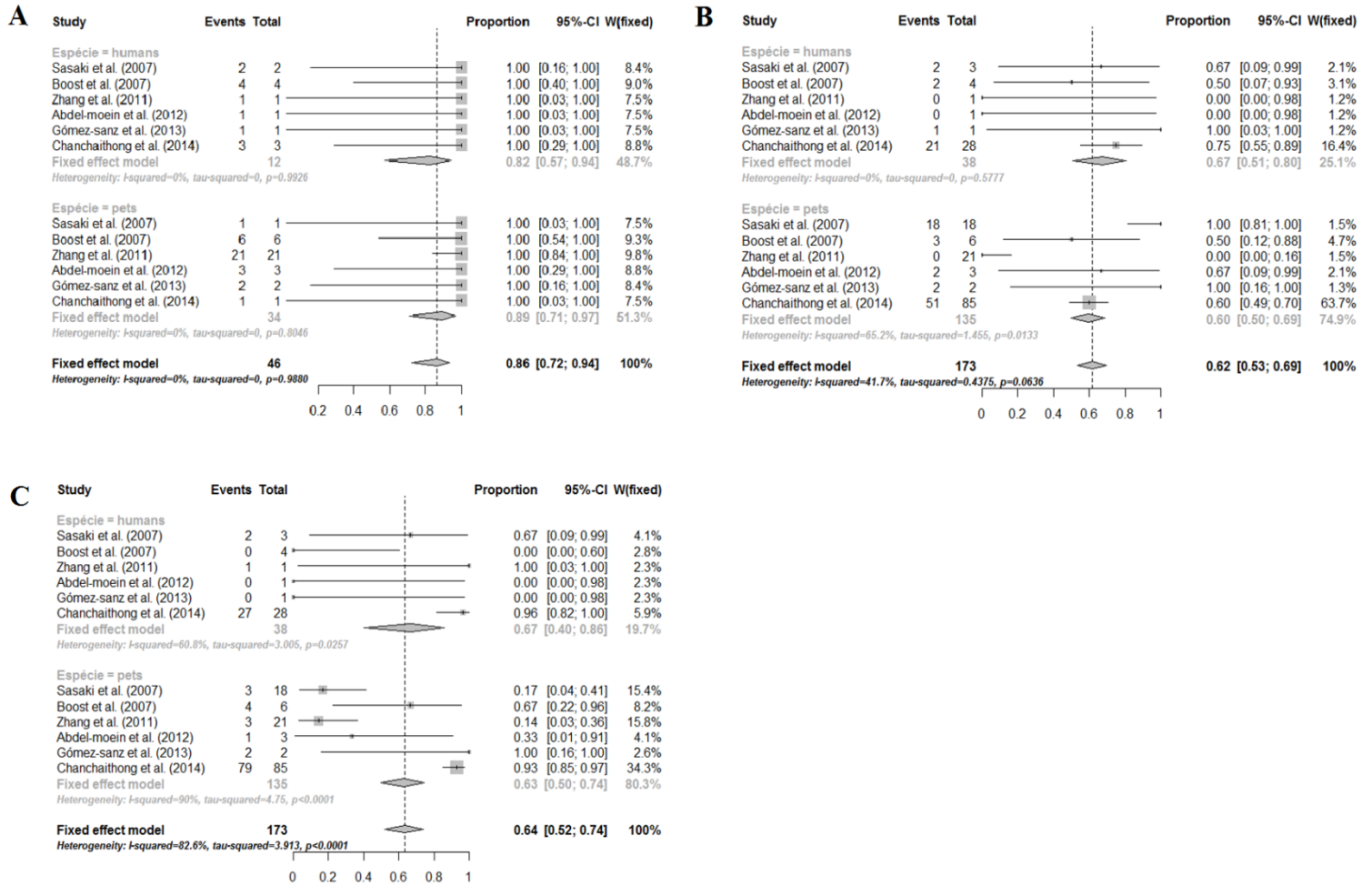


Figura S4



4 CONCLUSÃO

O uso excessivo ou inapropriado de antimicrobianos pode levar à seleção de bactérias resistentes que não respondem efetivamente ao tratamento. Este fato tem se repetido cada vez mais nas últimas décadas. A resistência antimicrobiana é uma preocupação primordial para a saúde humana e animal.

A saúde humana e animal estão conectadas, seja através do convívio entre humanos e animais, ou através da alimentação. Com o aumento da população de cães e gatos nos centros urbanos e a antropomorfização dos mesmos, estes animais estão em contato cada vez mais próximo com homem. Tanto animais de companhia, quanto humanos podem servir de reservatórios de patógenos resistentes. Frente a isso, realizamos uma revisão sistemática e meta-análise de estudos que avaliaram o perfil de resistência de *Staphylococcus* coagulase positiva entre cães, gatos e humanos que conviviam em um mesmo ambiente. Observamos que o perfil de resistência aos antimicrobianos de humanos e animais de companhia do seu convívio foi muito semelhante entre a maioria das classes antimicrobianas estudadas.

É necessário conscientização de que o uso de antimicrobianos no tratamento de infecções é imprescindível nas diferentes áreas da saúde. Portanto, devem ser adotadas e difundidas diretrizes de utilização de antimicrobianos, bem como reforçada a importância do uso prudente dessas drogas tanto na medicina veterinária, quanto na humana. A saúde, de modo geral, é de responsabilidade compartilhada.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AARESTRUP, F. M., et al. Comparison of antimicrobial resistance phenotypes and resistance genes in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* from humans in the community, broilers, and pigs in Denmark. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v.37, n.2, p.127-137. 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10863107>>. Acesso em: 15 dez. 2017. doi: [https://doi.org/10.1016/S0732-8893\(00\)00130-9](https://doi.org/10.1016/S0732-8893(00)00130-9).

ABDEL-MOEIN, K. A., et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging pathogen of pets in Egypt with a public health burden. **Transbound Emerg Dis**, v.59, n.4, p.331-5. 2012. Disponível em: em. doi: 10.1111/j.1865-1682.2011.01273.x.

BANNOEHR, J., et al. Population genetic structure of the *Staphylococcus intermedius* group: insights into agr diversification and the emergence of methicillin-resistant strains. **Journal of Bacteriology**, v.189, n.23, p.8685-8692. 2007. Disponível em: <<http://jb.asm.org/content/189/23/8685.full.pdf+html>>. Acesso em: 20 dez. 2017. doi: 10.1128/JB.01150-07.

BEÇA, N., et al. Coagulase-positive *staphylococcus*: prevalence and antimicrobial resistance. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.51, n.6, p.365-371. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26535454>>. Acesso em: 20 dez. 2017. doi: 10.5326/JAAHA-MS-6255.

BECKER, K., et al. Development and evaluation of a quality-controlled ribosomal sequence database for 16S ribosomal DNA-based identification of *Staphylococcus* species. **Journal of clinical microbiology**, v.42, n.11, p.4988-4995. 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC525259/pdf/0874-04.pdf>>. Acesso em: 20 dez. 2017. doi: 10.1128/JCM.42.11.4988-4995.2004.

BECKER, K., et al. Coagulase-negative *staphylococci*. **Clinical microbiology reviews**, v.27, n.4, p.870-926. 2014. Disponível em: <<http://cmr.asm.org/content/27/4/870.full.pdf+html>>. Acesso em: 09 dez 2016. doi: 10.1128/CMR.00109-13

BLAIR, J. M., et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature Reviews Microbiology**, v.13, n.1, p.42-51. 2015. Disponível em: <<http://www.nature.com/nrmicro/journal/v13/n1/pdf/nrmicro3380.pdf>>. Acesso em: 07 nov. 2016. doi: 10.1038/nrmicro3380.

BOOST, M. V., et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* carriage among dogs and their owners. **Epidemiol Infect**, v.136, n.7, p.953-64. 2008a. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2870875/pdf/S0950268807009326a.pdf>>. Acesso em: 20 jun. 2017. doi: 10.1017/s0950268807009326.

BOOST, M. V., et al. Characterisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from dogs and their owners. **Clinical Microbiology and Infection**, v.13, n.7, p.731-3. 2007. Disponível em: <[http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)63384-X/pdf](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)63384-X/pdf)>. Acesso em: 20 jun. 2017. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01737.x.

BRAKSTAD, O. G., et al. Detection of *Staphylococcus aureus* by polymerase chain reaction amplification of the nuc gene. **Journal of clinical microbiology**, v.30, n.7, p.1654-1660.

1992. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC265359/pdf/jcm00031-0052.pdf>>. Acesso em: 22 jan. 2018. doi: 0095-1137/92/071654-07\$02.00/0.

BRASIL. RESOLUÇÃO-RDC Nº 20, DE 5 DE MAIO DE 2011. Controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. D. C. D. a. N. D. V. Sanitária. Diário Oficial da União: 39-41 p. 2011.

CAIN, C. L., et al. Clinical characterization of *Staphylococcus schleiferi* infections and identification of risk factors for acquisition of oxacillin-resistant strains in dogs: 225 cases (2003–2009). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.239, n.12, p.1566-1573. 2011. Disponível em: <<http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.239.12.1566?journalCode=javma>>. Acesso em: 11 dez 2016. doi: 10.2460/javma.239.12.1566.

CARRILHO, C. M. D. D. M., et al. Multivariate analysis of the factors associated with the risk of pneumonia in intensive care units. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.11, n.3, p.339-344. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/bjid/v11n3/a08v11n3.pdf>>. Acesso em: 9 dez. 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702007000300008>.

CHANCHAITHONG, P., et al. Strain typing and antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant coagulase-positive staphylococcal species in dogs and people associated with dogs in Thailand. **Journal of Applied Microbiology**, v.117, n.2, p.572-586. 2014. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jam.12545/pdf>>. Acesso em: 20 jan. 17. doi: 10.1111/jam.12545.

CHEHOUD, C., et al. Complement modulates the cutaneous microbiome and inflammatory milieu. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.110, n.37, p.15061-15066. 2013. Disponível em: <<http://www.pnas.org/content/110/37/15061.full.pdf>>. Acesso em: 11 dez 2016. doi: 10.1073/pnas.1307855110.

CHENG, G., et al. Antimicrobial Drugs in Fighting against Antimicrobial Resistance. **Frontiers in microbiology**, v.7, p.470. 2016. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2016.00470/full>>. Acesso em: 08 nov. 2016. doi: 10.3389/fmicb.2016.00470

CLSI. Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria Isolated From Animals; Approved Standard—First Edition. **CLSI document VET06**. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2017.

COUTO, N., et al. Clonal diversity, virulence patterns and antimicrobial and biocide susceptibility among human, animal and environmental MRSA in Portugal. **J Antimicrob Chemother**, v.70, n.9, p.2483-7. 2015. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jac/article/70/9/2483/720771>>. Acesso em: 05 jan. 2018. doi: 10.1093/jac/dkv141.

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. 2013.

Disponível em: <<http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/1738718>>. Acesso em: 11 dez 2016. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.10423.

DAVIS, M. F., et al. Household transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and other staphylococci. **The Lancet infectious diseases**, v.12, n.9, p.703-716. 2012. Disponível em: <http://ac.els-cdn.com/S1473309912701561/1-s2.0-S1473309912701561-main.pdf?_tid=49ccf8d4-c145-11e6-bad1-00000aacb360&acdnat=1481641581_72028af26a05742225b9c095e772a75a>. Acesso em: 11 dez. 2016. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70156-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70156-1).

DAVIS, M. F., et al. Genome sequencing reveals strain dynamics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the same household in the context of clinical disease in a person and a dog. **Veterinary microbiology**, v.180, n.3-4, p.304-307. 2015. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000364253700018>. Acesso em: 18 nov. 2017. doi: 10.1016/j.vetmic.2015.09.007.

DAVIS, M. F., et al. Household risk factors for colonization with multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. **PLoS One**, v.8, n.1, p.e54733. 2013. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0054733&type=printable>>. Acesso em: 11 dez. 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0054733>.

DE MARTINO, L., et al. Methicillin-resistant staphylococci isolated from healthy horses and horse personnel in Italy. **Journal of veterinary diagnostic investigation**, v.22, n.1, p.77-82. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20093688>>. Acesso em: 9 dez. 2016. doi: 10.1177/104063871002200114.

DE SOUSA, M. R.; A. L. P. RIBEIRO. Revisão sistemática e meta-análise de estudos de diagnóstico e prognóstico: um tutorial. **Arq Bras Cardiol**, v.92, n.3, p.241-251. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v92n3/en_13.pdf>. Acesso em: 28 jan. 2018. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2009000300013>.

DEURENBERG, R. H., et al. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Clinical Microbiology and Infection**, v.13, n.3, p.222-235. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17391376>>. Acesso em: 28 jan. 2018. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01573.x.

DEVRIESE, L. A., et al. *Staphylococcus pseudintermedius* sp. nov., a coagulase-positive species from animals. **International journal of systematic and evolutionary microbiology**, v.55, n.4, p.1569-1573. 2005. Disponível em: <<http://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/ijsem/55/4/1569.pdf?expires=1517771849&id=id&accname=guest&checksum=3D734AB7DC352D30F8E762F1606F07E9>>. Acesso em: 27 jan. 2018. doi: 10.1099/ijms.0.63413-0.

DRANCOURT, M.; D. RAOULT. rpoB gene sequence-based identification of *Staphylococcus* species. **Journal of clinical microbiology**, v.40, n.4, p.1333-1338. 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC140360/pdf/1131.pdf>>. Acesso em: 30 jan. 2018. doi: 10.1128/JCM.40.4.1333-1338.2002.

FAO. The FAO action plan on antimicrobial resistance 2016-2020. Supporting the food and agriculture sectors in implementing the Global Action Plan on Antimicrobial Resistance to

minimize the impact of antimicrobial resistance. 2016. Disponível em:
<<http://www.fao.org/3/a-i5996e.pdf>>. Acesso em: 08 nov. 2016. doi: .

FERNANDES, P. Antibacterial discovery and development—the failure of success? **Nature biotechnology**, v.24, n.12, p.1497-1503. 2006. Disponível em:
<<http://www.nature.com/nbt/journal/v24/n12/pdf/nbt1206-1497.pdf>>. Acesso em: 9 dez. 2016. doi: 10.1038/nbt1206-1497.

FERREIRA, J. P., et al. Transmission of MRSA between companion animals and infected human patients presenting to outpatient medical care facilities. **PLoS One**, v.6, n.11, p.e26978. 2011. Disponível em:
<<http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0026978&type=printable>>. Acesso em: 11 dez. 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0026978>.

FERRI, M., et al. Antimicrobial Resistance: A Global Emerging Threat to Public Health Systems. **Critical reviews in food science and nutrition**, n.just-accepted, p.00-00. 2015. Disponível em:
<<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2015.1077192?journalCode=bfsn20>>. Acesso em: 08 mai. 2016. doi: 10.1080/10408398.2015.1077192.

FRANK, L. A., et al. Isolation of *Staphylococcus schleiferi* from dogs with pyoderma. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.222, n.4, p.451-454. 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597417>>. Acesso em: 27 jan. 2018. doi: <https://doi.org/10.2460/javma.2003.222.451>.

FRENEY, J., et al. Recommended minimal standards for description of new staphylococcal species. **International journal of systematic and evolutionary microbiology**, v.49, n.2, p.489-502. 1999. Disponível em:
<<http://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/ijsem/49/2/ijsem-49-2-489.pdf?expires=1517772406&id=id&accname=guest&checksum=01E174ADE2D35C52E9E64483542462E7>>. Acesso em: 29 jan. 2018. doi: 10.1099/00207713-49-2-489.

FUNGWITHAYA, P., et al. Distribution of methicillin-resistant coagulase-positive staphylococci (MRCoPS) in a surgical unit and cystotomy operation sites in a veterinary teaching hospital. **Journal of Veterinary Medical Science**, v.79, n.2. 2017. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000397703200020>. Acesso em: 29 jan. 2018. doi: 10.1292/jvms.16-0146.

GARCIA, J. C. P., et al. Impacto da implantação de um guia terapêutico para o tratamento de pneumonia nosocomial adquirida na unidade de terapia intensiva em hospital universitário. **J bras pneumol**, v.33, n.2, p.175-184. 2007. Disponível em:
<http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v33n2/en_09.pdf>. Acesso em: 9 dez. 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000200012>.

GARCIA, Y. M., et al. A superoxide dismutase capable of functioning with iron or manganese promotes the resistance of *Staphylococcus aureus* to calprotectin and nutritional immunity. **Plos Pathogens**, v.13, n.1, p.e1006125. 2017. Disponível em:
<<http://journals.plos.org/plospathogens/article/file?id=10.1371/journal.ppat.1006125&type=printable>>. Acesso em: 30 jan. 2018. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006125>.

GHEBREMEDHIN, B., et al. Genetic classification and distinguishing of *Staphylococcus* species based on different partial gap, 16S rRNA, hsp60, rpoB, sodA, and tuf gene sequences. **Journal of clinical microbiology**, v.46, n.3, p.1019-1025. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2268370/pdf/2058-07.pdf>>. Acesso em: 30 jan. 2018. doi: 10.1128/JCM.02058-07.

GOERING, R. V. Pulsed field gel electrophoresis: a review of application and interpretation in the molecular epidemiology of infectious disease. **Infection, Genetics and Evolution**, v.10, n.7, p.866-875. 2010. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156713481000211X>>. Acesso em: 06 fev. 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2010.07.023>.

GOMEZ-SANZ, E., et al. High diversity of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* lineages and toxigenic traits in healthy pet-owning household members. Underestimating normal household contact? **Comparative Immunology Microbiology and Infectious Diseases**, v.36, n.1, p.83-94. 2013. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000314319800009>. Acesso em. doi: 10.1016/j.cimid.2012.10.001.

GRICE, E. A.; J. A. SEGRE. The skin microbiome. **Nature Reviews Microbiology**, v.9, n.4, p.244-253. 2011. Disponível em: <<http://www.nature.com/nrmicro/journal/v9/n4/pdf/nrmicro2537.pdf>>. Acesso em: 9 dez. 2016. doi: 10.1038/nrmicro2537.

GUARDABASSI, L., et al. Orientações para o uso de antimicrobianos em cães e gatos. In: L. Guardabassi, L. B. Jensen, *et al* (Ed.). **Guia de antimicrobianos em veterinária**. Porto Alegre: Artmed, 2010. Orientações para o uso de antimicrobianos em cães e gatos, p.224 - 249

GUARDABASSI, L., et al. Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria Review. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.54, n.2, p.321-332. 2004. Disponível em: <<http://jac.oxfordjournals.org/content/54/2/321.full.pdf+html>>. Acesso em: 9 dez. 2016. doi: 10.1093/jac/dkh332.

HAASE, S. C. Systematic reviews and meta-analysis. **Plastic and reconstructive surgery**, v.127, n.2, p.955-966. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21285802>>. Acesso em: 30 jan. 2018. doi: doi: 10.1097/PRS.0b013e318200afa9.

HOLTFRETER, S., et al. Molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* in the general population in Northeast Germany: results of the study of health in Pomerania (SHIP-TREND-0). **Journal of clinical microbiology**, v.54, n.11, p.2774-2785. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5078557/pdf/zjm2774.pdf>>. Acesso em: 27 jan. 2018. doi: 10.1128/JCM.00312-16.

IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde 2013. 2014. Disponível em: <<ftp://ftp.ibge.gov.br/PNS/2013/pns2013.pdf>>. Acesso em: 2 dez. 2016. doi.

IVERSON, S., 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, p.202-208. 2015. Disponível

em: <http://ac.els-cdn.com/S037811351500005X/1-s2.0-S037811351500005X-main.pdf?_tid=305d49d4-c173-11e6-b1c2-00000aacb35d&acdnat=1481661295_2f53262d049d860251dfa18339db3f2e>. Acesso em: 8 dez. 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.01.003>.

IWASE, T., et al. Staphylococcus epidermidis Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. **Nature**, v.465, n.7296, p.346-349. 2010. Disponível em: <<http://www.nature.com/nature/journal/v465/n7296/pdf/nature09074.pdf>>. Acesso em: 11 dez. 2016. doi: 10.1038/nature09074.

JENSEN, L. B., et al. Riscos à Saúde Humana Associados à Utilização de Antimicrobianos em animais. In: A. E. S.A (Ed.). **Guia de antimicrobianos em veterinária**. Porto Alegre, 2010. Riscos à Saúde Humana Associados à Utilização de Antimicrobianos em animais, p.31-46

JOUSSON, O., et al. Genotypic versus phenotypic identification of staphylococcal species of canine origin with special reference to *Staphylococcus schleiferi* subsp. *coagulans*. **Veterinary microbiology**, v.123, n.1, p.238-244. 2007. Disponível em: <https://ac.els-cdn.com/S0378113507001083/1-s2.0-S0378113507001083-main.pdf?_tid=e7a0365e-0a99-11e8-8d52-00000aab0f27&acdnat=1517851857_a540ab1c2293f76b1a7f02f417cf7692>. Acesso em: 29 jan. 2018. doi: 10.1016/j.vetmic.2007.02.020.

KAHL, B. C., et al. Clinical Significance and Pathogenesis of Staphylococcal Small Colony Variants in Persistent Infections. **Clinical microbiology reviews**, v.29, n.2, p.401-427. 2016. Disponível em: <<http://cmr.asm.org/content/29/2/401.full.pdf+html>>. Acesso em: 9 dez. 2016. doi: 10.1128/CMR.00069-15.

KATAYAMA, Y., et al. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome mec, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.44, n.6, p.1549-1555. 2000. Disponível em: <<http://aac.asm.org/content/44/6/1549.full.pdf+html>>. Acesso em: 25 jan. 2018. doi: 10.1128/AAC.44.6.1549-1555.2000.

KLOOS, W. E. Natural populations of the genus *Staphylococcus*. **Annual Reviews in Microbiology**, v.34, n.1, p.559-592. 1980. Disponível em: <<http://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.mi.34.100180.003015>>. Acesso em: 25 jan. 2018. doi: 10.1146/annurev.mi.34.100180.003015.

KLOOS, W. E.; K. H. SCHLEIFER. Simplified scheme for routine identification of human *Staphylococcus* species. **Journal of clinical microbiology**, v.1, n.1, p.82-88. 1975. Disponível em: <<http://jcm.asm.org/content/1/1/82.full.pdf+html>>. Acesso em: 9 dez. 2016. doi: -

KLUYTMANS, J.; H. WERTHEIM. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and prevention of nosocomial infections. **Infection**, v.33, n.1, p.3-8. 2005. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs15010-005-4012-9>>. Acesso em: 28 jan. 2018. doi: 10.1007/s15010-005-4012-9.

KONEMAN, E., et al. Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido. In: (Ed.). **Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido**: Guanabara koogan S.A., 2001. Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido

KUMAR, D., et al. Case of *Staphylococcus schleiferi* subspecies *coagulans* endocarditis and metastatic infection in an immune compromised host. **Transplant Infectious Disease**, v.9, n.4, p.336-338. 2007. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-3062.2007.00222.x/epdf>>. Acesso em: 26 jan. 2018. doi: 10.1111/j.1399-3062.2007.00222.x.

KÜMMERER, K., et al. Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in a simple test. **Chemosphere**, v.40, n.7, p.701-710. 2000. Disponível em: <http://ac.els-cdn.com/S0045653599004397/1-s2.0S0045653599004397-main.pdf?_tid=656eab94-c174-11e6-b9c000000aacb35d&acdnat=148166181405b785eaf1ad50d60d02b1d03fc8a4d4>. Acesso em: 10 dez. 2016. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0045-6535\(99\)00439-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0045-6535(99)00439-7).

KWOK, A. Y.; A. W. CHOW. Phylogenetic study of *Staphylococcus* and *Micrococcus* species based on partial hsp60 gene sequences. **International journal of systematic and evolutionary microbiology**, v.53, n.1, p.87-92. 2003. Disponível em: <<http://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/ijsem/53/1/87.pdf?expires=1517774938&id=id&accname=guest&checksum=43A639F52D176A8AD62F1312392B8D42>>. Acesso em: 01 fev. 2018. doi: 10.1099/ij.s.0.02210-0.

LAINHART, W., et al. The Brief Case: *Staphylococcus intermedius* group—look what the dog dragged in. **Journal of clinical microbiology**, v.56, n.2. 2018. Disponível em: <<http://jcm.asm.org/content/56/2/e00839-17.full.pdf+html>>. Acesso em: 01 fev. 2018. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.00839-17>.

LAMBERT, P. A. Bacterial resistance to antibiotics: modified target sites. **Advanced drug delivery reviews**, v.57, n.10, p.1471-1485. 2005. Disponível em: <http://ac.els-cdn.com/S0169409X05000992/1-s2.0-S0169409X05000992-main.pdf?_tid=b830be12-c174-11e6-8468-00000aacb35d&acdnat=1481661953_5caa08793c318e3ddd31a2eb6d740e73>. Acesso em: 8 dez. 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2005.04.003>.

LAYER, F., et al. Comparative study using various methods for identification of *Staphylococcus* species in clinical specimens. **Journal of clinical microbiology**, v.44, n.8, p.2824-2830. 2006. Disponível em: <<http://jcm.asm.org/content/44/8/2824.full.pdf+html>>. Acesso em: 27 jan. 2018. doi: 10.1128/JCM.00226-06.

LEONARD, F. C., et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from a veterinary surgeon and five dogs in one practice. **Veterinary Record**, v.158, n.5, p.155-159. 2006. Disponível em: <<http://veterinaryrecord.bmj.com/content/vetrec/158/5/155.full.pdf>>. Acesso em: 20 jun. 2017. doi: 10.1136/vr.158.5.155.

LEUNG, N., et al. Prevalence and behavioural risk factors of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in community-based injection drug users. **Epidemiology & Infection**, v.143, n.11, p.2430-2439. 2015. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/33184083A46C6ABAFE55FE09E13A5582/S0950268814003227a.pdf/prevalence_and_behavioural_risk_factors_of_staphylococcus_aureus_nasal_colonization_in_co>

[mmunitybased_injection_drug_users.pdf](#)>. Acesso em: 27 jan. 2018. doi: 10.1017/S0950268814003227.

LEVY, S. B. Antibiotic resistance: consequences of inaction. **Clinical Infectious Diseases**, v.33, n.Supplement 3, p.S124-S129. 2001. Disponível em: <http://cid.oxfordjournals.org/content/33/Supplement_3/S124.full.pdf+html>. Acesso em: 8 dez. 2016. doi: 10.1086/321837.

LEVY, S. B.; B. MARSHALL. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. **Nature medicine**, v.10, p.S122-S129. 2004. Disponível em: <<http://www.nature.com/nm/journal/v10/n12s/pdf/nm1145.pdf>>. Acesso em: 21 abr. 2016. doi: doi:10.1038/nm1145.

LIN, J., et al. Mechanisms of antibiotic resistance. **Frontiers in microbiology**, v.6. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4318422/>>. Acesso em: 07 nov. 2016. doi: 10.3389/fmicb.2015.00034.

LITTELL, J. H., et al. **Systematic reviews and meta-analysis**: Oxford University Press. 2008

LOEFFLER, A., et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among staff and pets in a small animal referral hospital in the UK. **J Antimicrob Chemother**, v.56, n.4, p.692-7. 2005. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jac/article/56/4/692/769438>>. Acesso em: 18 nov. 2017. doi: 10.1093/jac/dki312.

LOZANO, C., et al. *Staphylococcus pseudintermedius* Human Infection Cases in Spain: Dog-to-Human Transmission. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, v.17, n.4, p.268-270. 2017. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000397584900008>. Acesso em: 20 jun. 2017. doi: 10.1089/vbz.2016.2048.

LYON, B. R.; R. SKURRAY. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus*: genetic basis. **Microbiological reviews**, v.51, n.1, p.88. 1987. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC373094/pdf/microrev00048-0096.pdf>>. Acesso em: 25 jan. 2018. doi: 0146-0749/87/010088-47\$02.00/0.

MAIDEN, M. C., et al. MLST revisited: the gene-by-gene approach to bacterial genomics. **Nature Reviews Microbiology**, v.11, n.10, p.728. 2013. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrmicro3093>>. Acesso em: 06 fev. 2018. doi: doi:10.1038/nrmicro3093.

MALUTA, R. P., et al. Prevalence and antimicrobial resistance patterns of methicillin-resistant staphylococci (MRS) isolated in a Veterinary Teaching Hospital in Brazil. **African Journal of Microbiology Research**, v.4, n.18, p.1879-1883. 2010. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000283327400004>. Acesso em. doi.

MANIAN, F. A. Asymptomatic nasal carriage of mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a pet dog associated with MRSA infection in household contacts. **Clinical Infectious Diseases**, v.36, n.2, p.e26-e28. 2003. Disponível em: <<http://cid.oxfordjournals.org/content/36/2/e26.full.pdf+html>>. Acesso em: 8 dez. 2016. doi: 10.1086/344772.

MAPA. Instrução Normativa SDA Nº 25, DE 8 DE NOVEMBRO DE 2012. Estabelecer os procedimentos para a comercialização das substâncias sujeitas a controle especial, quando destinadas ao uso veterinário, relacionadas no Anexo I desta Instrução Normativa, e dos produtos de uso veterinário que as contenham. **Diário Oficial da União**. 2012. Disponível em:

<<http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=visualizarAtoPortalMapa&chave=573826556>>. Acesso em: 26 mai. 2016. doi.

MARSHALL, B. M.; S. B. LEVY. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. **Clinical microbiology reviews**, v.24, n.4, p.718-733. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3194830/pdf/zcm718.pdf>>. Acesso em: 8 dez. 2016. doi: 10.1128/CMR.00002-11.

MARTINEAU, F., et al. Development of a PCR assay for identification of staphylococci at genus and species levels. **Journal of clinical microbiology**, v.39, n.7, p.2541-2547. 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88182/pdf/jm002541.pdf>>. Acesso em: 24 jan. 2018. doi: 10.1128/JCM.39.7.2541-2547.2001.

MERMEL, L. A., et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization at different body sites: a prospective, quantitative analysis. **Journal of clinical microbiology**, v.49, n.3, p.1119-1121. 2011. Disponível em: <<http://jcm.asm.org/content/49/3/1119.full.pdf+html>>. Acesso em: 8 dez. 2016. doi: 10.1128/JCM.02601-10.

MISIC, A. M., et al. The shared microbiota of humans and companion animals as evaluated from *Staphylococcus* carriage sites. **Microbiome**, v.3, n.1, p.1. 2015. Disponível em: <http://download.springer.com/static/pdf/497/art%253A10.1186%252Fs40168-014-0052-7.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Fmicrobiomejournal.biomedcentral.com%2Farticle%2F10.1186%2Fs40168-014-0052-7&token2=exp=1481764182~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F497%2Fart%25253A10.1186%25252Fs40168-014-0052-7.pdf*~hmac=8fa0027bead4f1ea0dcee39d6b59b3348a7521c1d64eb10348ae827ceb69a66a>. Acesso em: 10 dez. 2016. doi: 10.1186/s40168-014-0052-7.

MOHER, D., et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **International journal of surgery**, v.8, n.5, p.336-341. 2010. Disponível em: <[http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(09\)00179-6/pdf](http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(09)00179-6/pdf)>. Acesso em: 8 dez. 2016. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.005.

MORELLI, J. J., et al. Antimicrobial Susceptibility Profiles of *Staphylococcus aureus* Isolates Recovered from Humans, Environmental Surfaces, and Companion Animals in Households of Children with Community-Onset Methicillin-Resistant *S. aureus* Infections. **Antimicrob Agents Chemother**, v.59, n.10, p.6634-7. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4576049/pdf/zac6634.pdf>>. Acesso em: 20 jun. 2017. doi: 10.1128/aac.01492-15.

MURUGAIYAN, J., et al. Species differentiation within the *Staphylococcus intermedius* group using a refined MALDI-TOF MS database. **Clinical Microbiology and Infection**, v.20, n.10, p.1007-1014. 2014. Disponível em:

<[http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)65369-6/pdf](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)65369-6/pdf)>. Acesso em: 25 jan. 2018. doi: 10.1111/1469-0691.12662.

NADIMPALLI, M., et al. Persistence of livestock-associated antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* among industrial hog operation workers in North Carolina over 14 days. **Occup Environ Med**, v.72, n.2, p.90-99. 2015. Disponível em: <<http://oem.bmj.com/content/oemed/early/2014/09/05/oemed-2014-102095.full.pdf>>. Acesso em: 27 jan. 2018. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2014-102095>.

NIENHOFF, U., et al. Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains between humans and dogs: two case reports. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.64, n.3, p.660-662. 2009. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000273181400035>. Acesso em: 20 jun. 2017. doi: 10.1093/jac/dkp243.

O'NEILL, J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations **Review on Antimicrobial Resistance**, v.2016, n.9 dez. 2016. Disponível em: <https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2016. doi.

OIE. OIE Annual report on antimicrobial agentes intended for use in animals better understanding of the global situation - Second report 2017.

OTTO, M. Basis of virulence in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus**. **Annual review of microbiology**, v.64, p.143-162. 2010. Disponível em: <<http://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.micro.112408.134309>>. Acesso em: 10 dez. 2016. doi: 10.1146/annurev.micro.112408.134309.

OXMAN, A. D., et al. Users' guides to the medical literature: VI. How to use an overview. **Jama**, v.272, n.17, p.1367-1371. 1994. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/381796?redirect=true>>. Acesso em: 24 jan. 2018. doi: doi:10.1001/jama.1994.03520170077040.

PHAN, M. D., et al. Molecular Characterization of a Multidrug Resistance IncF Plasmid from the Globally Disseminated *Escherichia coli* ST131 Clone. **PLoS One**, v.10, n.4, p.e0122369. 2015. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0122369&type=printable>>. Acesso em: 9 dez. 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0122369>.

QUINN, P. J., et al. **Veterinary microbiology and microbial disease**: John Wiley & Sons. 2011

SAKAI, F., et al. Multiplex PCRs for assignment of Staphylocoagulase types and subtypes of type VI Staphylocoagulase. **Journal of Microbiological Methods**, v.75, n.2, p.312-317. 2008. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167701208002534/pdf?md5=25a6875a39df43cc8053d726e67eb5bf&pid=1-s2.0-S0167701208002534-main.pdf>>. Acesso em: 25 jan. 2018. doi: 10.1016/j.mimet.2008.07.003.

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.

2017. Disponível em:

<<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0176379>>. Acesso em: 30 jan. 2018. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176379>.

SASAKI, T., et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in a veterinary teaching hospital. **Journal of clinical microbiology**, v.45, n.4, p.1118-1125. 2007. Disponível em: em. doi.

SILVEIRA, G. P., et al. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. **Química Nova**, v.29, n.4, p.844. 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v29n4/30269.pdf>>. Acesso em: 8 dez. 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422006000400037>

SIMOR, A. E. Staphylococcal decolonisation: an effective strategy for prevention of infection? **The Lancet infectious diseases**, v.11, n.12, p.952-962. 2011. Disponível em: <http://ac.els-cdn.com/S147330991170281X/1-s2.0-S147330991170281X-main.pdf?_tid=f74d7572-c264-11e6-973f-00000aab0f27&acdnat=1481765138_8a0eb1955ddc2a3d5d267732c9d244e4>. Acesso em: 11 dez. 2016. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70281-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70281-X).

SWINGLER, G. H., et al. Number of published systematic reviews and global burden of disease: database analysis. **Bmj**, v.327, n.7423, p.1083-1084. 2003. Disponível em: <<http://www.bmj.com/content/bmj/327/7423/1083.full.pdf>>. Acesso em: 26 jan. 2018. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7423.1083>

TAKAHASHI, T., et al. Phylogenetic relationships of 38 taxa of the genus *Staphylococcus* based on 16s rRNA gene sequence analysis **International journal of systematic and evolutionary microbiology**, v.49, n.2, p.725-728. 1999. Disponível em: <<http://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/ijsem/49/2/ijsem-49-2-725.pdf?expires=1517855815&id=id&acname=guest&checksum=8C00DEAFC28D7C38120412210040C85E>>. Acesso em: 30 jan. 2018. doi: 10.1099/00207713-49-2-725.

TANNER, M. A., et al. Molecular phylogenetic evidence for noninvasive zoonotic transmission of *Staphylococcus intermedius* from a canine pet to a human. **Journal of clinical microbiology**, v.38, n.4, p.1628-1631. 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC86505/pdf/jm001628.pdf>>. Acesso em: 26 jan. 2018. doi: 0095-1137/00/\$04.0010.

TE WITT, R., et al. Comparison of the DiversiLab™ system, Pulsed-Field Gel Electrophoresis and Multi-Locus Sequence Typing for the characterization of epidemic reference MRSA strains. **Journal of Microbiological Methods**, v.77, n.1, p.130-133. 2009. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167701209000098>>. Acesso em: 6 fev. 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2009.01.009>.

TENOVER, F. C. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. **The American journal of medicine**, v.119, n.6, p.S3-S10. 2006. Disponível em: <[http://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553\(06\)00836-4/pdf](http://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553(06)00836-4/pdf)>. Acesso em: 27 jan. 2018. doi: 10.1016/j.ajic.2006.05.219.

- THOMSON-CARTER, F. M., et al. Differentiation of staphylococcal species and strains by ribosomal RNA gene restriction patterns. **Microbiology**, v.135, n.7, p.2093-2097. 1989. Disponível em: <<http://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/micro/135/7/mic-135-7-2093.pdf?expires=1481765965&id=id&accname=guest&checksum=0B7C454C84EAA48DE63087015D615128>>. Acesso em: 5 dez. 2016. doi: 10.1099/00221287-135-7-2093.
- TONG, S. Y., et al. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. **Clinical microbiology reviews**, v.28, n.3, p.603-661. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4451395/pdf/zcm603.pdf>>. Acesso em: 5 jan. 2018. doi: doi:10.1128/CMR.00134-14.
- VAN BOECKEL, T. P., et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.112, n.18, p.5649-5654. 2015. Disponível em: <<http://www.pnas.org/content/112/18/5649.full.pdf>>. Acesso em: 07 mai. 2016. doi: 10.1073/pnas.1503141112.
- VINCZE, S., et al. Multidrug- and methicillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* as a cause of canine pyoderma: a case report. **Berliner Und Munchener Tierarztliche Wochenschrift**, v.123, n.9-10, p.353-358. 2010. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000281937400001>. Acesso em: 20 jun. 2017. doi: 10.2376/0005-9366-123-353.
- 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. 2012. Disponível em: em. doi.
- WAN, M. T., et al. Heterogeneity and phylogenetic relationships of community-associated methicillin-sensitive/resistant *Staphylococcus aureus* isolates in healthy dogs, cats and their owners. **Journal of Applied Microbiology**, v.112, n.1, p.205-213. 2012. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000298012000020>. Acesso em. doi: 10.1111/j.1365-2672.2011.05179.x.
- WEESE, J. S., et al. Suspected transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between domestic pets and humans in veterinary clinics and in the household. **Veterinary microbiology**, v.115, n.1-3, p.148-155. 2006. Disponível em: <<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-33646881927&doi=10.1016%2Fj.vetmic.2006.01.004&partnerID=40&md5=75735fd4b43165fee7495f71431c4a11>>. Acesso em: 20 jun. 2017. doi: 10.1016/j.vetmic.2006.01.004.
- WEESE, J. S.; E. VAN DUIJKEREN. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in veterinary medicine. **Veterinary microbiology**, v.140, n.3, p.418-429. 2010. Disponível em: <http://ac.els-cdn.com/S0378113509000753/1-s2.0-S0378113509000753-main.pdf?_tid=6baf65ec-c265-11e6-87ff-00000aab0f27&acdnat=1481765333_9f54a87d1f97520c24da006cda1889ec>. Acesso em: 9 dez. 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.01.039>.
- WENDLANDT, S., et al. The diversity of antimicrobial resistance genes among staphylococci of animal origin. **International Journal of Medical Microbiology**, v.303, n.6-7, p.338-349. 2013. Disponível em: <<https://ac.els-cdn.com/S1438422113000210/1-s2.0->

S1438422113000210-main.pdf?_tid=8bc30b00-0aa2-11e8-85d1-00000aacb35d&acdnat=1517855568_e654b9fb496340cacbce285eb44c3d03>. Acesso em: 31 jan. 2018. doi: 10.1016/j.ijmm.2013.02.006.

WHO, W. H. O. Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance. 2015. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/163468/1/9789241564946_eng.pdf?ua=1&ua=1>. Acesso em: 26 nov. 2016. doi.

YAMASHITA, K., et al. Isolation and characterization of staphylococci from external auditory meatus of dogs with or without otitis externa with special reference to *Staphylococcus schleiferi* subsp. *coagulans* isolates. **Journal of Veterinary Medical Science**, v.67, n.3, p.263-268. 2005. Disponível em: <https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/67/3/67_3_263/_pdf/-char/en>. Acesso em: 15 jan. 2018. doi: <https://doi.org/10.1292/jvms.67.263>.

YARBROUGH, M. L., et al. Epidemiology, Clinical Characteristics, and Antimicrobial Susceptibility Profiles of Human Clinical Isolates of *Staphylococcus intermedius* Group. **Journal of clinical microbiology**. 2018. Disponível em: <<http://jcm.asm.org/content/early/2018/01/04/JCM.01788-17.full.pdf+html>>. Acesso em: 15 jan. 2018. doi: 10.1128/JCM.01788-17.

YOUN, J. H., et al. Prevalence and antimicrogram of *Staphylococcus intermedius* group isolates from veterinary staff, companion animals, and the environment in veterinary hospitals in Korea. **J Vet Diagn Invest**, v.23, n.2, p.268-74. 2011. Disponível em: em. doi: 10.1177/104063871102300211.

YUGUEROS, J., et al. Identification of *Staphylococcus* spp. by PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism of gapGene. **Journal of clinical microbiology**, v.39, n.10, p.3693-3695. 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88409/pdf/jm1001003693.pdf>>. Acesso em: 28 jan. 2018. doi: 10.1128/JCM.39.10.3693-3695.2001.

ZACHARY, J. F. Mecanismos das Infecções Microbianas. In: E. E. Ltda (Ed.). **Bases da Patologia em Veterinária**. Rio de Janeiro: M. Donald McGavin James F. Zachary, v.5, 2013. Mecanismos das Infecções Microbianas, p.147-241

ZANKARI, E., et al. Identification of acquired antimicrobial resistance genes. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.67, n.11, p.2640-2644. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3468078/pdf/dks261.pdf>>. Acesso em: 28 jan. 2018. doi: 10.1093/jac/dks261.

ZHANG, W., et al. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from pet animals and veterinary staff in China. **Vet J**, v.190, n.2, p.e125-9. 2011. Disponível em: em. doi: 10.1016/j.tvjl.2011.02.006.

ZURITA, J., et al. Diagnóstico e teste de sensibilidade para *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina na América Latina. **Braz. J. Infect. Dis**, v.14, n.2. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/bjid/v14s2/v14s2a05.pdf>>. Acesso em: 26 jan. 2018. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702010000800005>.

ANEXO A – ANTIMICROBIANOS CITADOS NA META-ANÁLISE.

Classe	Subclasse	Antimicrobiano
Aminoglicosídeos	-	Amicacina
		Gentamicina
		Canamicina
		Neomicina
		Tobramicina
		Estreptomicina
Ansamicinas	-	Rifampicina
B-lactâmicos/inibidores de B-lactamases	-	Amoxicilina-clavulanato
Cefens	cefalosporina de I geração	Cefadroxil
		Cefazolina
		Cefalotina
	cefalosporina de II geração	Cefaclor
	cefalosporina de III geração	Ceftriaxona
		Cefotaxima
	Cefalosporinas com atividade anti-MRSA	Ceftarolina
cefamicina	Cefoxitina	
Carbapenens	-	Imipenem
Inibidores da via de folato	-	Sulfametoxazole
		Sulfonamida/trimetoprim
		Trimetoprim-Sulfametoxazole
		Trimetoprim
Glicopeptídeos	Glicopeptídeo	Vancomicina
	Lipoglicopeptídeo	Teicoplanina
Lincosamidas	-	Lincomicina
		Clindamicina
Macrolídeos	-	Azitromicina
		Eritromicina
		Espiramicina
Oxazolidinonas	-	Linezolid
Penicilinas	Penicilinas resistentes à penicilinas	Oxacilina
	Penicilina	Penicilina
	Aminopenicilina	Ampicilina
Fenicóis	-	Cloramfenicol
Quinolonas	Fluoroquinolona	Ciprofloxacina
		Enrofloxacina
		Marbofloxacina
		Levofloxacina
Streptograminas: Combinação	-	Dalfopristina-quinupristina

Classe	Subclasse	Antimicrobiano
Tetraciclina	-	Tetraciclina
		Minociclina
Ácido pseudomônico	-	Mupirocina
Esteróides	Fucidine	Ácido fusídico
Fosfomicinas	-	Fosfomicina
Nitrofuranos	-	Nitrofurantoina

Fonte: Adaptado CLSI VET06 2017.