

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 16/12/2018.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
CAMPUS DE BOTUCATU

**PREVALÊNCIA DE *Staphylococcus* spp. RESISTENTE A
METICILINA (MRS) EM EQUINOS NO AMBIENTE
HOSPITALAR E HUMANOS CONTACTANTES**

GIOVANE OLIVO

Botucatu - SP

2016

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
CAMPUS DE BOTUCATU

PREVALÊNCIA DE *Staphylococcus* spp. RESISTENTE A
METICILINA (MRS) EM EQUINOS NO AMBIENTE
HOSPITALAR E HUMANOS CONTACTANTES

Giovane Olivo

Tese apresentada junto ao Programa de Pós-
Graduação em Medicina Veterinária para
obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Secorun Borges
Co-Orientador: Prof. Dr. Márcio Garcia Ribeiro

Botucatu - SP
2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Olivo, Giovane.

Prevalência de *staphylococcus* spp. resistente a metilcilina (mrs) em equinos no ambiente hospitalar e humanos contactantes / Giovane Olivo. - Botucatu, 2016

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Alexandre Secorun Borges

Capes: 50501062

1. Cavalo - Doenças. 2. *Staphylococcus aureus*. 3. *Staphylococcus aureus* resistente à metilcilina. 4. Prevalência. 5. Veterinários.

Palavras-chave: ST398; colonização; equino; humano; metilcilina resistente.

Nome do autor: Giovane Olivo

Título: PREVALÊNCIA DE *Staphylococcus* spp. RESISTENTE A METICILINA (MRS) EM EQUINOS NO AMBIENTE HOSPITALAR E HUMANOS CONTACTANTES.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Adj. Dr. Alexandre Secorun Borges
Presidente e Orientador
Departamento de Clínica Veterinária
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP – Botucatu

Prof. Adj. Dr. Marcos Bryan Heinemann
Membro
Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – USP – São Paulo

Prof. Adj. Dr. João Pessoa Araújo Junior
Membro
Departamento de de Microbiologia e Imunologia
Instituto de Biociências/FMVZ – UNESP – Botucatu

Prof^a. Adj. Dr^a. Maria de Lourdes Ribeiro de Souza da Cunha
Membro
Departamento de de Microbiologia e Imunologia
Instituto de Biociências – UNESP – Botucatu

Prof^a. Adj. Dra. Regina Kiomi Takahira
Membro
Departamento de Clínica Veterinária
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP – Botucatu

Data da Defesa: 16 de Dezembro de 2016.

Dedicatória

Aos meus pais, **Nerio Olivo** e **Maria Adriana da Silva**, pelo amor e compreensão, por me apoiarem e orientarem em todas as decisões e caminhos que escolhi.

Ao meu irmão **Leandro Olivo**, por toda amizade e bons momentos vividos ao seu lado.

A minha namorada **Juliana Mattos Pascotto**, pela compreensão e empatia em todos os momentos vividos, apoiando-me incondicionalmente.

“In Memoriam”,

Ao meu avô e grande amigo **Angelo Olivo**, por me incentivar na profissão de Médico Veterinário e fazer de minha infância algo bom em se recordar.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que sempre me deu forças, levando-me a crer em dias melhores.

Em especial:

Ao meu orientador Prof. Dr. Alexandre Secorun Borges, pela amizade e orientações durante a residência, mestrado e pela oportunidade concedida para realizar o curso de doutorado sobre sua orientação (VOCÊ É O CARA!);

Ao meu Co-orientador Prof. Dr. Márcio Garcia Ribeiro, pela amizade e por nunca medir esforços para que este projeto fosse realizado;

A professora Maria de Lourdes Ribeiro de Souza da Cunha pela “co-orientação”, sempre disposta a elucidar qualquer dúvida e contribuir na execução desta pesquisa;

Aos meus amigos da “salinha”: Cesar Erineudo Tavares de Araújo, Campo Amor Vieira da Cunha Neto, Juliana Mira Hernandez, Mariana Herman e Danilo Andrade, pela amizade, convivência e por me ajudarem durante o curso de doutorado;

A todos do laboratório de microbiologia (orientados da prof. “Lurdinha”), em especial a Priscila Luiza Melo, Danilo Flávio Moraes Riboli, Nathalia Bibiana Teixeira, Thaís Alves Barbosa e Luiza Pinheiro;

Aos meus amigos, Leandro Américo e Rodrigo Cavalcanti por todo apoio e ajuda durante a residência e pós-graduação;

Aos meus amigos e funcionários da Clínica de Grandes Animais, Cesar Leme e Marco Antônio Simão pela ajuda durante a residência, mestrado e doutorado, e bons momentos de prosa.

Agradeço com simples palavras aos que tornaram este trabalho possível de ser realizado:

Aos Residentes da Clínica de Grandes Animais, Cirurgia de Grandes Animais e Reprodução Animal, que permitiram a nossa pesquisa e colheita de dados, sendo essencial para que este trabalho se tornasse realidade;

Ao técnico Fernando José Paganini Listoni e pós-graduandos do Departamento de Higiene Veterinária e Saúde Pública, pela disponibilidade em elucidar qualquer dúvida apresentada;

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Oligonucleotídeos para a detecção do gene <i>mecA</i>	20
TABELA 2. Sequência de primers utilizados na PCR.....	22
TABELA 3. Percentual de equinos e humanos com isolamento microbiano, Botucatu, SP (2016).....	23
TABELA 4. Identificação de <i>Staphylococcus</i> spp. (CoPS) isolados de equinos (n = 23) e humanos (n = 14), HV – Unesp (2016).....	25
TABELA 5. Resistência fenotípica aos antimicrobianos, de amostras de <i>Staphylococcus</i> spp. positivos para isolados do gene <i>mecA</i> de equinos e humanos, HV – Unesp (2016).....	26
TABELA 6. Dados epidemiológicos de equinos hospitalizados e humanos contactantes, segundo isolamento microbiológico e detecção molecular de estafilococos, Botucatu, SP, 2016.	29

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1.** Gel de agarose após eletroforese para a identificação do gene *staur* (1250pb) e *mecA* (533bp - amostra 59), de estafilococos isolados de suabes nasais de equinos e humanos (representadas pela letra H). Botucatu, SP, 2016.....24
- FIGURA 2.** Gel de agarose após eletroforese (ITS-PCR) para a identificação de amostra de equinos, amostras controles (*S. aureus*, *S. hyicus* e *mecA*). Asterisco de cores semelhantes (junto a amostra) indica similaridade das bandas formadas.....25
- FIGURA 3.** Dendrograma criado a partir do padrão eletroforético por PFGE (enzima de restrição *ApaI*) de 15 amostras de *S. aureus* (coeficiente de similaridade de DICE; método de clusterização: UPGMA) de equinos e humanos (identificação – H a frente do número da amostra). A linha vertical vermelha mostra o nível de delineamento de 80%.....27
- FIGURA 4.** Dendrograma criado a partir do padrão eletroforético por PFGE (enzima de restrição *ApaI*) de 4 amostras de *S. aureus* (coeficiente de similaridade de DICE; método de clusterização: UPGMA) de equinos e humanos (identificação – H a frente do número da amostra). A linha vertical vermelha mostra o nível de delineamento de 97%.....27
- FIGURA 5.** Dendrograma criado a partir do padrão eletroforético por PFGE (enzima de restrição *SmaI*) de 10 amostras de *S. hyicus* (coeficiente de similaridade de DICE; método de clusterização: UPGMA) de equinos. A linha vertical vermelha mostra o nível de delineamento de 80%.....28

SUMÁRIO

Resumo	1
Abstract	2
Introdução	3
1. REVISÃO DE LITERATURA.....	4
1.1 Etiologia	4
1.2 Genoma	4
1.3 Biologia celular (Virulência).....	4
1.4 Epidemiologia	6
1.4.1 Colonização e infecção	7
1.4.2 Transmissão	8
1.5 Fisiopatologia	8
1.6 Infecções invasivas.....	9
1.6.1 Doenças mediadas por toxinas	10
1.7 Doenças causadas por <i>Staphylococcus aureus</i>	10
1.7.1 Endocardite	10
1.7.2 Síndrome do choque tóxico	11
1.8 Mecanismo de resistência aos agentes antimicrobianos	11
1.9 Tratamento de infecções por <i>Staphylococcus aureus</i> meticilina resistente	12
1.10 Prevenção	14
1.11 Diagnóstico	14
2. OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo geral.....	16
2.2 Objetivos específicos	16
3. MATERIAL E MÉTODOS	17
3.1 Equinos, humanos contactantes e local de estudo.....	17
3.2 Colheita das amostras.....	17
3.3 Cultivo e isolamento de <i>Staphylococcus</i> spp.	17
3.4 Identificação de <i>S. aureus</i>	17
3.5 Determinação da concentração inibitória mínima (CIM)	18
3.6 Extração do ácido nucléico (DNA) bacteriano	18
3.7 Amplificação do ácido nucléico (PCR).....	19
3.8 Detecção do gene de resistência à meticilina (<i>mecA</i>) em <i>Staphylococcus</i> spp.....	20

3.9 <i>Pulsed-field gel electrophoresis</i> (PFGE)	20
3.11 Reação de sequenciamento	22
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	22
5. RESULTADOS	23
6. DISCUSSÃO	30
7. CONCLUSÕES	35
8. BIBLIOGRAFIA	36
9. TRABALHO A SER ENVIADO PARA A REVISTA CIÊNCIA RURAL.	54

Resumo

Staphylococcus spp. causam várias enfermidades em humanos e animais. O crescente desenvolvimento de resistência bacteriana aos antimicrobianos convencionais dificulta o tratamento das infecções por esses micro-organismos, e é considerado problema de saúde humana e animal. Foi investigada a frequência e distribuição de clones de *Staphylococcus* spp. resistentes a meticilina (MRS) em equinos hospitalizados e profissionais da área (médicos veterinários e funcionários), bem como avaliar possível transmissão interespecies. Foram colhidas 131 amostras de suabe nasal de equinos e 35 de humanos, cultivados em ágar de ovo-telurite-glicina-piruvato (BD Baird-Parker Agar®). Os micro-organismos foram submetidos à coloração de Gram, identificação por provas bioquímicas e métodos genotípicos (PCR) e ITS-PCR para caracterização das espécies. A sensibilidade aos antimicrobianos foi determinada pelo método de concentração inibitória mínima (MIC). O perfil clonal e identificação da estirpe dos *Staphylococcus* spp. foi caracterizado por Eletroforese em Gel de Campo Pulsado (PFGE) e pelo *Multilocus sequence Typing* (MLST). O gênero *Staphylococcus* foi isolado em 17,5% (23/131) dos equinos, dos quais, 8,4% (11/131) foram identificados como *S. hyicus*, 3,8% (5/131) *S. aureus*, 3,8% (5/131) *S. pseudintermedius* e 1,5% (2/131) *S. schleiferi*. Foi detectado o gene *mecA* em um isolado de *S. pseudintermedius*. Nos 35 humanos amostrados, foram identificados 40% (14/35) de *S. aureus*. A tipagem molecular por PFGE possibilitou identificar similaridade clonal (C1) dos isolados de *S. aureus*, obtido de duas pessoas da área Clínica Cirúrgica de Grandes Animais (CCGA) e uma da área de Reprodução de Grandes Animais (RGA). Foi possível observar similaridade entre os dois isolados de humanos da CCGA (C2), bem como entre as duas estirpes de departamentos distintos (CCGA e RGA – C5). Entre os isolados de *S. aureus* obtidas de equinos, obteve-se similaridade clonal entre os estafilococos provindos da RGA e Clínica de Grandes Animais (CGA) (C3), e de pacientes da CCGA (C4). Em quatro isolados foi identificado ST398, com similaridade clonal de 98,1% entre um estafilococo de equino e o de humano. Foi observado maior frequência de isolados de *S. hyicus* em equinos e *S. aureus* em humanos. O gene *mecA* foi detectado exclusivamente em *S. pseudintermedius* origem equina. A similaridade clonal foi atribuída entre isolados de *S. aureus* e *S. hyicus* de equinos, *S. aureus* de humanos, bem como entre as duas espécies estudadas, tendo como principais fatores de risco, o tempo de internação e o contato direto entre as espécies.

Abstract

Staphylococcus spp. is a primary agent of a wide variety of infections in humans and animals. The increasing of bacterial resistance of this microorganism to conventional antimicrobial difficulties the treatment of infections and is considered a problem in human and animal health problem. The aim of this research was to investigate the prevalence and distribution of *Staphylococcus* spp. resistant (MRS) and clones of staphylococci in hospitalized horses and professionals with some contact of animals (veterinarians and medical staff), and evaluate the possibility of interspecies transmission. One hundred thirty-one samples were taken from nasal swabs of horses and 35 humans, subjected to agar egg-glycine-tellurite-pyruvate (BD Baird-Parker Agar®). The isolates were submitted to Gram staining and conventional biochemical tests (catalase, coagulase, maltose, trehalose and mannitol) to phenotypic characterization of the species. The antimicrobial susceptibility was determined by minimum inhibitory concentration (MIC) method. The profile of clonal and strain characterization of *Staphylococcus* spp. was realized by Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) and Multilocus sequence Typing (MLST). *Staphylococcus* genus was isolated in 17.5% (23/131) of horses, of which 8.4% (11/131) were *S. hyicus*, 3.8% (5/131) *S. aureus*, 3.8% (5/131) *S. pseudintermedius* and 1.5% (2/131) of the *S. schleiferi*. *mecA* gene was detected in one isolate of *S. pseudintermedius* (resistant to oxacillin). For the 35 humans sample was identified *S. aureus* in 40% (14/35). Molecular typing by PFGE identified a cluster (C1) of the *S. aureus*, obtained from strains of Large Animal Surgery Service (CCGA) and a Large Animal Breeding Service (RGA). It was observed similarity between two human isolates from CCGA (C2), and between two strains of different services (CCGA and RGA - C5). Among the samples of *S. aureus* obtained from horses, it was similarity between clonal isolates from the RGA and Large Animal Internal Medicine (CGA) (C3), and patients from CCGA (C4). Four strains was identified as ST398, among them, clonal similarity of 98.1% between equine and human strains. Higher frequency of *S. hyicus* was observed among horses and *S. aureus* from humans. The *mecA* gene was identified exclusively in *S. pseudintermedius* (horses). The clonal similarity was attributed between all samples and species studied, had the same risk factors, the length of stay and direct contact between the species.

Introdução

Staphylococcus aureus Meticilina Resistente (MRSA) é um patógeno de pouca especificidade, capaz de causar doença em humanos e diversas espécies de animais. Equinos hospitalizados podem carrear e disseminar o micro-organismo, tornando-se um risco de infecção nosocomial tanto para humanos quanto para outras espécies animais (Weese et al., 2005b; Van den Eede et al., 2012b; 2013).

A importância no diagnóstico nos animais e humanos acometidos não se restringe apenas ao isolamento do micro-organismo, mas também a detecção do gene *mecA* (responsável por conferir resistência do micro-organismo à meticilina) e vários fatores de virulência que conferem ao *S. aureus* a capacidade de se multiplicar no hospedeiro e dificultar a ação de anticorpos e antimicrobianos. *Staphylococcus aureus* apresenta populações clonais com linhagens disseminadas globalmente, refletindo na tipificação molecular (CLSI, 2014). A *Multilocus Sequence Typing* (MLST) é o método de escolha para determinar a genética da população do patógeno estudado, capaz de reconhecer pequenas evoluções de linhagens por sequenciamento de sete genes conservados (*housekeeping genes*) para identificar o sequenciamento gênico (ST) dos isolados (Enright et al., 2000).

A ocorrência de surtos de MRSA em hospitais humanos e veterinários é atribuída a diferentes fatores, como a exposição prévia aos antimicrobianos e a colonização dos susceptíveis, agravados pelo estado de debilidade dos pacientes, principalmente no pós operatório, resultando em septicemias e óbitos (Weese, 2010). Outra possibilidade é de que *S. aureus* sensível a meticilina seja amplamente disseminado entre os humanos e, posteriormente, transferido para cavalos, onde podem adquirir um elemento *SCCmec* que é diferente daqueles verificados em humanos (MRSA - ST254) (Cuny et al., 2006).

Com a crescente resistência bacteriana aos antimicrobianos convencionais, como β -lactâmicos, penicilinas e a meticilina, tem se observado baixa eficácia dos tratamentos relacionados ao MRSA, de modo que atualmente o protocolo terapêutico baseia-se no uso da vancomicina, embora, já sejam relatadas cepas resistentes a esse fármaco (Hiramatsu, et al., 1997; Weigel, et al., 2003).

A detecção do MRSA é rotineira em países da América do Norte (Seguin et al., 1999; Weese e Lefebvre, 2007) e Europa (Weese et al., 2006b; Witte et al., 2007; Bergström et al., 2012), enquanto no Brasil poucos estudos (Lange et al., 1999; Maluta,

et al., 2010; Aquino et al., 2012) têm se preocupado em investigar o impacto de estafilococos, coagulase positiva e negativa, meticilina resistentes em animais domésticos.

7. CONCLUSÕES

S. hyicus foi a espécie mais prevalente de estafilococos na população equina estudada, e deve ser objeto de estudo nos ambientes hospitalares veterinários.

O principal fator de risco para a colonização do *S. aureus* e *S. hyicus* (de mesmo perfil clonal), nos equinos e humanos amostrados foi o contato interespécie no ambiente hospitalar. Estirpes com mesma similaridade clonal sugerem transmissão interespécie.

A identificação da linhagem ST398 com similaridade clonal interespécie reforça a importância do diagnóstico e controle bacteriano dentro do ambiente hospitalar, devido a capacidade desta estirpe em causar doença em diferentes espécies.

O isolamento de *S. pseudintermedius* (*mecA*) resistentes a oxacilina, confirma que outras espécies de estafilococos também devem ser motivo de preocupação no tocante a resistência dos isolados a meticilina, e que outros estudos devem ser realizadas particularmente com isolados CoNS.

A identificação de *S. schleiferi subesp. coagulans* descrito pela primeira vez em equinos, denota a capacidade do patógeno colonizar a narina desta espécie, bem como a possibilidade de colonizar e causar doença em humanos contactantes.

8. BIBLIOGRAFIA

ANDRESSEN, L.O.; AHRENS, P. A multiplex PCR for detection of genes encoding exfoliative toxins from *Staphylococcus hyicus*. **Journal of Applied Microbiology**. 96:1265-1270, 2004.

AQUINO, G.D.V.; MALUTA, R.P.; ÁVILA, F.A. Prevalence of Methicillin-Resistant Staphylococci on a Farm: Staff can Harbour MRS When Animals Do Not. **Zoonoses and Public Health**. 59:1-3, 2012.

ARCHER, G.L.; NIEMEYER, D.M. Origin and evolution of DNA associated with resistance to methicillin in staphylococci. **Trends in Microbiology**. 2:343-347, 1994.

ARCIOLA, C.R.; BALDASSARRI, L.; MONTANARO, L. Presence of *icaA* and *icaD* genes and slime production in a collection of Staphylococcal strains from catheter-associated infections. **Journal Clinical Microbiol.** 39(6): 2151-2156, 2001.

BELKUM, A.V.; MELLES, D.C.; PEETERS, J.K.; VAN LEEUWEN, W.B.; DUIJKEREN, E.V.; HUIJSDENS, X.W.; VERBRUGH, H.A. Methicillin-resistant and-susceptible *Staphylococcus aureus* sequence type 398 in pigs and humans. **Emerging Infectious Diseases**, 14:479-483, 2008.

BERGSTRÖM, K.; ASPAN, A.; LANDÉN, A.; JOHNSTON, C.; GRÖNLUND-ANDERSSON, U. The first nosocomial outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses in Sweden. **Acta Veterinaria Scandinavica**. 54:1-9, 2012a.

BERGSTRÖM, K.; NVMAN, G.; WIDGREN, S.; JOHNSTN, C; GRÖNLUND-ANDERSSON, U.; RANSJÖ, U. Infection prevention and control interventions in the first outbreak of methicillin -resistant *Staphylococcus aureus* infections in an equine hospital in Swede. **Acta Veterinaria Scandinavica**. 2012b.

BIBERSTEIN, E.L.; JANG, S.S.; HIRSH, D.C. Species distribution of coagulase-positive staphylococci in animals. **Journal of Clinical Microbiology**. 19:610-615, 1984.

BHAKDI, S.; TRANUM-JENSEN, J. Alpha-toxin of *Staphylococcus aureus*. **Microbiological Reviews**. 55:733-751, 1991.

BOOST, M. V.; SO, S. Y. C.; PERRETEN, V. Low Rate of Methicillin-resistant Coagulase-positive Staphylococcal Colonization of Veterinary Personnel in Hong Kong. **Zoonoses and Public Health**. 58:36-40, 2011.

BOURN, J. The Management and Control of Hospital Acquired Infection in Acute NHS Trusts in England. **National Audit Office Press Notice HC 230 1999/2000**. 2000.

CASEY, L.C.; BALK, R.A.; BONE, R.C. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. **Annals of Internal Medicine**. 119:771-778, 1993.

CASEWELL, M.W. Epidemiology and control of the 'modern' methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Journal of Hospital Infection**. 7:1-11, 1986.

CASEWELL M.W.; HILL R.L.R. The carrier state: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Journal Antimicrobial Chemotherapy**. 18:1-12, 1986b.

CHEUNG, A.L.; FISCHETTI, V.A. The role of fibrinogen in staphylococcal adherence to catheters in vitro. **Journal of Infectious Diseases**. 161: 1177-1186, 1990.

CHEUNG, A.L.; EBERHARDT, K.J.; CHUNG, E.; YEAMAN, M.R.; SULLAM, P.M.; RAMOS, M.; BAYER A.S. Diminished virulence of a *sa* agr mutant of *Staphylococcus aureus* in the rabbit model of endocarditis. **Journal Clinical Investigation**. 94:1815-1822, 1994.

CHESNEY, P.J.; DAVIS, J.P.; PURDY, W.K.; WAND, P.J.; CHESNEY, R.W. Clinical manifestations of toxic shock syndrome. **JAMA**. 246:741-748, 1981.

CHIPPAUX, J. P. The development and use of immunotherapy in Africa. **Toxicon**. 36:1503-1506, 1998.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 24th informational supplement (M100-S24). Wayne, PA: CLSI. 2014.

COHN, L.A.; MIDDLETON, J.R. A veterinary perspective on methicillin-resistant staphylococci. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. 20:31-45, 2010.

COSTA, G.M.D.; PEREIRA, U.D.P.; CUSTÓDIO, D.A.D.C.; SILVA, N.D. Caracterização de *Staphylococcus* coagulase-positiva utilizando plasmas de diferentes espécies animais. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**. 70, 2011.

COUTO, I., S. PEREIRA, M. MIRAGAIA, I.S. SANCHES, H. LENCASTRE. Identification of clinical staphylococcal isolates from humans by Internal Transcribed Spacer PCR. I. **Clin Microbiol**. 39:3099–3103, 2001.

CUNHA, M.L.R.S.; PERESI, E.; CALSOLARI, R.A.O.E.; ARAÚJO, J.P. Detection of Enterotoxins genes in coagulase-negative *Staphylococci* isolated from foods. **Brazilian Journal Microbiology**. 37:64-69, 2006.

CUNY, C.; KUEMMERLE, J.; STANEK, C.; WILLEY, B.; STROMMINGER, B.; WITTE, W. Emergence of MRSA infections in horses in a veterinary hospital: strain characterisation and comparison with MRSA from humans. **Eurosurveillance**. 11:44-47, 2006.

CUNY, C.; STROMMINGER, B.; WITTE, W.; STANEK, C. Clusters of infections in horses with MRSA ST1, ST254, and ST398 in a veterinary hospital. **Microbial Drug Resistance**. 14:307-310, 2008.

DEAN, A.G.; SULLIVAN, K.M.; SOE, M.M. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Versão. www.OpenEpi.com, atualizado 04/05/2015, acessado 08/09/2015.

DE JONGE, B.L.; SIDOW, T.; CHANG, Y. S.; LABISCHINSKI, H.; BERGER-BACHI, B.; GAGE, D.A.; TOMASZ, A. Altered mucopeptide composition in *Staphylococcus aureus* strains with an inactivated *femA* locus. **Journal of Bacteriology**. 175:2779-2782, 1993.

DEVRIESE, L.A.; VLAMINCK, K.; NUYTTEN, J.; KEERSMAECKER, P. *Staphylococcus hyicus* in skin lesions of horses. **Equine veterinary journal**. 15:263-265, 1983.

DEVRIESE, L.A.; NZUAMBE, D.; GODARD, C. Identification and characteristics of staphylococci isolated from lesions and normal skin of horses. **Veterinary Microbiology**. 10:269-277, 1985.

DEVRIESE, L.A.; VANCANNEYT, M.; BAELE, M.; VANEECHOUTTE, M.; DE GRAEF, E.; SNAUWAERT, C.; HAESEBROUCK, F. *Staphylococcus pseudintermedius* sp. nov., a coagulase-positive species from animals. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**. 55:1569-1573, 2005.

DINKOVIC, D.; FULLER, E.R.; SHORE, K.P.; HOLLAND, D.J.; ELLIS-PEGLER, R. Clindamycin treatment of *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance. **Journal Antimicrobial Chemotherapy**. 48:315–316, 2001.

ENRIGHT, M.C.; DAY, N.P.J.; DAVIES, C.E.; PEACOCK, S.J.; SPRATT, B.G. Multilocus Sequence Typing for Characterization of Methicillin- Resistant and Methicillin-Susceptible Clones of *Staphylococcus aureus*. **Journal Clinical Microbiology**. 38(3):1008–1015, 2000.

ENRIGHT, M.C.; ROBINSON, D.A.; RANDLE, G.; FEIL, E.J.; GRUNDMANN, H.; SPRATT, B.G. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). **National Academy of Sciences**. 99:7687–7692, 2002.

FANG, G.; KEYS, T.F.; GENTRY, L.O.; HARRIS, A.A.; RIVERA, N.; GETZ, K.; VICTOR, L.Y. Prosthetic valve endocarditis resulting from nosocomial bacteremia: a prospective, multicenter study. **Annals of Internal Medicine**. 119:560-567, 1993.

FATTOM, A.I.; SARWAR, J.; ORTIZ, A.; NASO, R. A *Staphylococcus aureus* capsular polysaccharide (CP) vaccine and CP-specific antibodies protect mice against bacterial challenge. **Infection and Immunity**. 64:1659-1665, 1996.

FERNÁNDEZ-GUERRERO, M.L.; VERDEJO, C.; AZOFRA, J.; DE GÓRGOLAS, M. Hospital-acquired infectious endocarditis not associated with cardiac surgery: an emerging problem. **Clinical Infectious Diseases**. 20:16-23, 1995.

FRANK, D. N.; FEAZEL, L. M.; BESSESEN, M. T.; PRICE, C. S.; JANOFF, E. N.; PACE, N. R. The human nasal microbiota and *Staphylococcus aureus* carriage. **PloS One**. 5:10598, 2010.

FRANK, L.A.; KANIA, S.A.; HNILICA, K.A.; WILKES, R.P.; BEMIS, D.A. Isolation of *Staphylococcus schleiferi* from dogs with pyoderma. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. 222:451-454, 2003.

FRENEY, J.; BRUN, Y.; BES, M.; MEUGNIER, H.; GRIMONT, F.; GRIMONT, P.A.; FLEURETTE, J. *Staphylococcus lugdunensis* sp. nov. and *Staphylococcus schleiferi* sp. nov., two species from human clinical specimens. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**. 38:168-172, 1988.

FRIDKIN, S.K.; HAGEMAN, J.; MCDOUGAL, L. K.; MOHAMMED, J.; JARVIS, W.R.; PERL, T.M.; TENOVER, F.C. Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* Epidemiology Study Group. (2003). Epidemiological and microbiological characterization of infections caused by *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997–2001. **Clinical Infectious Diseases**. 36:429-439, 2003.

GALES, A.C.; DESHPANDE, L.M.; DE SOUZA, A.G.; PIGNATARI, A.C.C.; MENDES, R.E. MSSA ST398/t034 carrying a plasmid-mediated Cfr and Erm (B) in Brazil. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. 70:303-305, 2015.

GHARSA, H.; SLAMA, K. B.; GÓMEZ-SANZ, E.; GÓMEZ, P.; KLIBI, N.; ZARAZAGA, M.; BOUDABOUS, A.; TORRES, C. Characterisation of nasal *Staphylococcus delphini* and *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from healthy donkeys in Tunisia. **Equine Veterinary Journal**. 47:463-466, 2015.

GILL, S.R.; FOUTS, D.E.; ARCHER, G.L.; MONGODIN, E.F.; DEBOY, R.T.; RAVEL, J.; FRASER, C.M. Insights on Evolution of Virulence and Resistance from the Complete Genome Analysis of an Early Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strain and a Biofilm-Producing Methicillin-Resistant *Staphylococcus epidermidis* Strain. **Journal of Bacteriology**. 187:2426–2438, 2005. <http://doi.org/10.1128/JB.187.7.2426-2438.2005>.

GÓMEZ-SANZ, E.; SIMÓN, C.; ORTEGA, C.; GÓMEZ, P.; LOZANO, C.; ZARAZAGA, M.; TORRES, C. First Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* ST398 and *Staphylococcus pseudintermedius* ST68 from Hospitalized Equines in Spain. **Zoonoses and Public Health**. 61:192-201, 2014.

HAARSTAD, A.C.; EISENSCHENK, M.C.; HEINRICH, N.A.; WEESE, J.S.; MCKEEVER, P.J. Isolation of bacterial skin flora of healthy sheep, with comparison

between frequent and minimal human handling. **Veterinary Dermatology**. 25(3), 215-e56, 2014.

HAMILL, R.J.; VANN, J.M.; PROCTOR, R.A. Phagocytosis of *Staphylococcus aureus* by cultured bovine aortic endothelial cells: model for postadherence events in endovascular infections. **Infection and Immunity**. 54:833-836, 1986.

HARRIS, T.O.; GROSSMAN, D.; KAPPLER, J.W.; MARRACK, P.; RICH, R.R.; BETLEY, M.J. Lack of complete correlation between emetic and T-cell-stimulatory activities of staphylococcal enterotoxins. **Infection and Immunity**. 61:3175-3183, 1993.

HARRISON, E.M.; WEINER, L.A.; HOLDEN, M.T.G.; WELCH, J.J.; WILSON, K.; MORGAN, F.J.E.; HARRIS, S.R.; LOEFFLER, A.; BOAG, A.K.; PEACOCK, S.J.; PATERSON, G.K.; WALLER, A.S.; PARKHILL, J.; HOLMES, M.A. A Shared Population of Epidemic Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 15 Circulates in Humans and Companion Animals. **American Society For Microbiology**. 5, 2014.

HERMANS, K.; LIPINSKA, U.; DENIS, O.; DEPLANO, A.; STRUELENS, M.; NEMATI, M.; HAESEBROUCK, F. MRSA clone ST398-SCCmec IV as a cause of infections in an equine clinic. **Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift**, 77:429-433, 2008.

HIRAMATSU, K.; SUZUKI, E.; TAKAYAMA, H.; KATAYAMA, Y.; YOKOTA, T. Role of penicillinase plasmids in the stability of the *mecA* gene in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 34:600–604, 1990.

HIRAMATSU, K.; ARITAKA, N.; HANAKI, H.; KAWASAKI, S.; HOSODA, Y.; HORI, S.; FUKUCHI, Y.; KOBAYASHI, I. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. **The Lancet**. 350:670-1673, 1997.

HIRAMATSU, K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. **The Lancet Infectious Diseases**. 1:147-155, 2001.

HUBER, H.; ZIEGLER, D.; PFLÜGER, V.; VOGEL, G.; ZWEIFEL, C.; STEPHAN, R. Prevalence and characteristics of methicillin-resistant coagulase-negative

staphylococci from livestock, chicken carcasses, bulk tank milk, minced meat, and contact persons. **BMC Veterinary Research**. 7:1, 2011.

IGIMI, S.; TAKAHASHI, E.; MITSUOKA, T. *Staphylococcus schleiferi* subsp. coagulans subsp. nov., isolated from the external auditory meatus of dogs with external ear otitis. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**. 40:409-411, 1990.

IWASE, T.; UEHARA, Y.; SHINJI, H.; TAJIMA, A.; SEO, H.; TAKADA, K.; AGATA, T.; MIZUNOE, Y. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. **Nature**. 465:346-349, 2010.

JAMROZY, D. M.; FIELDER, M. D.; BUTAYE, P.; COLDHAM, N. G. Comparative Genotypic and Phenotypic Characterisation of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* ST398 Isolated from Animals and Humans. **Journal Pone**. 2012.

JI, G.; BEAVIS, R.C.; NOVICK, R.P. Cell density control of staphylococcal virulence mediated by an octapeptide pheromone. **Proceedings National Academy of Science USA**. 92:12055-12059, 1995.

JOHNSON, W.M.; TYLER, S.D.; EWAN, E.P.; ASHTON, F.E.; POLLARD, D.R.; ROZEE, K.R. Detection of Genes for Enterotoxins, Exfoliative Toxins, and Toxic Shock Syndrome Toxin 1 in *Staphylococcus aureus* by the Polymerase Chain Reaction. **Journal Clinical Microbiology**. 29(3):426-430, 1991.

KADLEC, K.; SCHWARZ, S. Identification of the novel dfrK-carrying transposon Tn559 in a porcine methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* ST398 strain. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 54:3475-3477, 2010.

KARCHMER, A.W. *Staphylococcus aureus* and vancomycin: the sequel. **Annals of Internal Medicine**. 115:739-741, 1991.

KAWAKAMI, S.; MURAYAMA, N.; NAGATA, M.; NISHIFUJI, K.; IWASAKI, T.; FUKATA, T. Antimicrobial susceptibility and methicillin resistance in *Staphylococcus pseudintermedius* and *Staphylococcus schleiferi* subsp. coagulans isolated from dogs with pyoderma in Japan. **Journal of Veterinary Medical Science**. 72:1615-1619, 2010.

KEHRENBURG, C.; CUNY, C.; STROMMINGER, B.; SCHWARZ, S.; WITTE, W. Methicillin-resistant and-susceptible *Staphylococcus aureus* strains of clonal lineages ST398 and ST9 from swine carry the multidrug resistance gene cfr. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 53:779-781, 2009.

KONEMAN, E.W.; ALLEN, S.D.; JANDA, W.M.; SCHRECKENBERGER, P.C.; WINN J.R. W.C. **Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology**, 5th ed., Lippincott, Philadelphia, + 1395p, 1997.

KREISWIRTH, B.; KORNBLUM, J.; ARBEIT, R.D.; EISNER, W.; MASLOW, J.N.; MCGEER, A.; NOVICK, R.P. Evidence for a clonal origin of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. **Science**. 259:227-230, 1993.

KUMAR, D.; CAWLEY, J.J.; IRIZARRY- ALVARADO, J.M.; ALVAREZ, A.; ALVAREZ, S. Case of *Staphylococcus schleiferi* subspecies coagulans endocarditis and metastatic infection in an immune compromised host. **Transplant Infectious Disease**. 9:336-338, 2007.

LANGE, C.; CARDOSO, M.; SENCZEK, D.; SCHWARZ, S. Molecular subtyping of *Staphylococcus aureus* isolates from cases of bovine mastitis in Brazil. **Veterinary Microbiology**. 67:127-141, 1999.

LEE, J.C.; PARK, J.S.; SHEPHERD, S.E.; CAREY, V.; FATTOM, A. Protective efficacy of antibodies to the *Staphylococcus aureus* type 5 capsular polysaccharide in a modified model of endocarditis in rats. **Infection and Immunity**. 65:4146-4151, 1997.

LEUNG, M.J.; NUTTALL, N.; MAZUR, M.; TADDEI, T.L.; MCCOMISH, M.; PEARMAN, J.W. Case of *Staphylococcus schleiferi* endocarditis and a simple scheme to identify clumping factor-positive staphylococci. **Journal of Clinical Microbiology**. 37:3353-3356, 1999.

LI, M.; WANG, X.; GAO, Q.; LU, Y. Molecular characterization of *Staphylococcus epidermidis* strains isolated from a teaching hospital in Shanghai, China. **Journal of Medical Microbiology**. 58:456–461, 2009.

LIN, Y.; BARKER, E.; KISLOW, J.; KALDHNE, P.; STEMPER, M.E.; PANTRANGI, M.; MOORE, F.M.; HALL, M.; FRITSCHKE, T.R.; NOVICKI, T.; FOLEY, S.L.; SHUKA, S.K. Evidence of Multiple Virulence Subtypes in Nosocomial and

Community-Associated MRSA Genotypes in Companion Animals from the Upper Midwestern and Northeastern United States. **Clinical Medicine & Research**. 9:7-16, 2011.

LINA, G.; PIÉMONT, Y.; GODAIL-GAMOT, F.; BES, M.; PETER, M.O.; GAUDUCHON, V.; VANDENESCH, F.; ETIENNE, J. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. **Clinical Infections Diseases**. 29:1128-1132, 1999.

LINDSAY, J.A.; HOLDEN, M.T.G. Understanding the rise of the superbug: investigation of the evolution and genomic variation of *Staphylococcus aureus*. **Functional & Integrative Genomics**. 6:186-201, 2006.

LINDSAY, J.A. Genomic variation and evolution of *Staphylococcus aureus*. **International Journal of Medical Microbiology**. 300:98-103, 2010.

LOEFFLER, A.; BOAG, A.K.; SUNG, J.; LINDSAY, J. A.; GUARDABASSI, L.; DALSGAARD, A.; SMITH, H.; STEVENS, K.B.; LLOYD, D.H. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among staff and pets in a small animal referral hospital in the UK. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. 56:692-697, 2005.

LONCARIC, I.; KÜNZEL, F.; LICKA, T.; SIMHOFFER, H.; SPERGSEER, J.; ROSENGARTEN, R. Identification and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from Austrian companion animals and horses. **Veterinary Microbiology**, 168:381-387, 2014.

LUNA, C.M.; RODRIGUEZ-NORIEGA, E.; BAVESTRELLO, L.; GOTUZZO, E. Tratamento de *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina na América Latina. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**. 14:2010.

MACDOUGAL L.K.; STEWARD C.D.; KILLGORE G.E.; CHAITRAM, J.M.; MCALLISTER S.K.; TENOVER F.C. Pulsed-Field Gel Eletroforesis Typing of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from the United States: Establishing a National Database. **Journal Clinical Microbiology**. 41:5113-5120, 2003.

MAJCHERCZYK, P.A.; RUBLI, E.; HEUMANN, D.; GLAUSER, M.P.; MOREILLON, P. Teichoic acids are not required for *Streptococcus pneumoniae* and

Staphylococcus aureus cell walls to trigger the release of tumor necrosis factor by peripheral blood monocytes. **Infection and Immunity**. 71:3707-3713, 2003.

MALLARDO, K.; NIZZA, S.; FIORITO, F.; PAGNINI, U.; DE MARTINO, L. A comparative evaluation of methicillin-resistant staphylococci isolated from harness racing-horses, breeding mares and riding-horses in Italy. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**. 3:169-173, 2013.

MALUTA, R.P.; STELLA, A.E.; RIGOBELLO, E.C.; OLIVEIRA, A.C.D.; LEMOS, F.; VICTOR, M.; ÁVILA, F.A.D. Prevalence and antimicrobial resistance patterns of methicillin-resistant staphylococci (MRS) isolated in a Veterinary Teaching Hospital in Brazil. **African Journal of Microbiology Research**. 4:1879-1883, 2010.

MARRACK, P.; KAPPLER, J. The staphylococcal enterotoxins and their relatives. **Science**. 248:705-711, 1990.

MARCONI, C.; CUNHA, M.L.R.S.; ARAÚJO, JR J.P.; RUGOLO, L.M.S.S. Standardization of the PCR technique for the detection of delta toxin in *Staphylococcus* spp. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**. 11:117-128, 2005.

MARTINO, L. D.; LUCIDO, M.; MALLARDO, K.; FACELLO, B.; IOVANE, G.; PAGNINI, G.; TUFANO, M. A.; CATALANOTTI, P. Methicillin-Resistant *Staphylococci* Isolated from Healthy Horses and Horse Personnel in Italy. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**. 22:77-82, 2010.

MARTINEAU F.; PICARD F.J.; ROY P.H.; OUELLETTE M.; BERGERON M.G. Species-specific and ubiquitous-DNA-based assays for rapid identification of *Staphylococcus aureus*. **Journal Clinical Microbiology**. 36:618-23, 1998.

MAY, E.R.; HNILICA, K.A.; FRANK, L.A.; JONES, R.D.; BEMIS, D.A. Isolation of *Staphylococcus schleiferi* from healthy dogs and dogs with otitis, pyoderma, or both. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. 227:928-931, 2005.

MCDUGAL, L.K.; STEWARD, C.D.; KILLGORE, G.E.; CHAITRAM, J.M.; MCALLISTER, S.K.; TENOVER, F.C. Pulsed-field gel electrophoresis typing of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from the United States: establishing a national database. **Journal of Clinical Microbiology**. 41:5113-5120, 2003.

MELLMANN A.; WENIGER T.; BERSSENBRÜGGE C.; ROTHGÄNGER J.; SAMMETH M.; STOYE J.; HARMSSEN D. Based Upon Repeat Pattern (BURP): an algorithm to characterize the long-term evolution of *Staphylococcus aureus* populations based on spa polymorphisms. **BMC Microbiology**. 7:98-102, 2007.

MELZER, M.; EYKYN, S.J.; GRANSDEN, W.R.; CHINN, S. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more virulent than methicillin-susceptible *S. aureus*? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteremia. **Clinical Infectious Diseases**. 37:1453-1460, 2003.

MICHEL, M.; GUTMANN, L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: therapeutic realities and possibilities. **The Lancet**. 349:1901-1906, 1997.

MILHEIRIÇO C.; OLIVEIRA D.C.; LENCASTRE H. Update to the Multiplex PCR Strategy for Assignment of mec Element Types in *Staphylococcus aureus*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 51:3374–3377, 2007.

MONTEIRO, G.A.; DE SOUZA, M.V.; CONCEIÇÃO, L.G.; DE LACERDA BALBI, C.; BORBA, R.; MOREIRA, M.A.S.; MOREIRA, J.D.C.L. Diagnóstico das dermatoses alopecias multifocais em eqüinos da Zona da Mata mineira do Brasil. **Veterinária e Zootecnia**. 15:139-149, 2005.

MOODLEY, A.; STEGGER, M.; BAGCIGIL, A.F.; BAOTISTE, K.E.; LOEFFLER, A.; LLOYD, D.; WILLIAM, N.J.; LEONARD, N.; ABBOTT, Y.; SKOV, R.; GUARDABASSI, L. spa typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from domestic animals and veterinary staff in the UK and Ireland. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. 58:1118-1123, 2006.

MORENO, L.Z.; DUTRA, M.C.; MORENO, M.; FERREIRA, T.S.; DA SILVA, G.F.; MATAJIRA, C.E.; MORENO, A.M. Vancomycin-intermediate livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398/t9538 from swine in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 111:659-661, 2016.

MORGAN, M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and animals: zoonosis or humanosis? **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. 62:1181-1187, 2006.

MORRIS, D.O.; ROOK, K.A.; SHOFER, F.S.; RANKIN, S.C. Screening of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, and *Staphylococcus schleiferi* isolates obtained from small companion animals for antimicrobial resistance: a retrospective review of 749 isolates (2003–04). **Veterinary Dermatology**. 17:332-337, 2006.

MOTTA, R.G.; RIBEIRO, M.G.; LANGONI, H.; MOTTA, D.G.; FRANCO, M.M.J.; ALMEIDA, A.C.S.; PERROTI, I.B.M.; LISTONI, F.J.P.; MENOZZI, B.D. Estudo dos métodos de rotina diagnóstica de mastite no leite de éguas. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. 63:1028-1032, 2011.

MURAKAMI K.; MINAMIDE K.; WADA K.; NAKAMURA E.; TERAOKA, H.; WATANABE S. Identification of methicillin-resistant strains of staphylococci by polymerase chain reaction. **Journal Clinical Microbiology**. 29:2240-2244, 1991.

MURCHAN, S.; KAUFMANN, M.E.; DEPLANO, A.; DE RYCK, R.; STRUELENS, M.; ZINN, C. E.; FUSSING, V.; SALMENLINNA, S.; VUOPIO-VARKILA, J.; EL SOLH, N.; CUNY, C.; WITTE, W.; TASSIOS, P.T.; LEGAKIS, N.; VAN LEEUWEN, W.; VAN BELKUM, A.; VINDEL, A.; LACONCHA, I.; GARAIZAR, J.; HAEGGMAN, S.; OLSSON-LILJEQUIST, B.; RANSJO, U.; COOMBES, G.; COOKSON, B. Harmonization of pulsed-field gel electrophoresis protocols for epidemiological typing of strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a single approach developed by consensus in 10 European laboratories and its application for tracing the spread of related strains. **Journal of clinical microbiology**. 41:1574-1585, 2003.

MUSHER, D.M.; LAMM, N.; DAROUICHE, R.O.; YOUNG, E.J.; HAMILL, R.J.; LANDON, G.C. The current spectrum of *Staphylococcus aureus* infection in a tertiary care hospital. **Medicine**. 73:186-208, 1994.

National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standards. NCCLS document M7-A4. **National Committee for Clinical Laboratory Standards**, Wayne, Pa. 1997.

NOBLE, W.C.; VALKENBURG, H.A.; WOLTERS, C.H. Carriage of *Staphylococcus aureus* in random samples of a normal population. **Journal of Hygiene**. 65:567-573, 1967.

NOVICK, R.P. Autoinduction and signal transduction in the regulation of staphylococcal virulence. **Molecular Microbiology**. 48:1429-1449, 2003.

OGAWA, S. K.; YURBERG, E. R.; HATCHER, V. B.; LEVITT, M. A.; LOWY, F. D. Bacterial adherence to human endothelial cells in vitro. **Infection Immunity**. 50:218-241, 1985.

ÖSTERLUND, A.; NORDLUND, E. Wound infection caused by *Staphylococcus hyicus* subspecies *hyicus* after a donkey bite. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**. 29:95-95, 1997.

OKUMA, K.; IWAKAMA, K.; TURNIDGE, J. D.; GRUBB, W. B.; BELL, J. M.; O'BRIEN, F. G.; Geoffrey, W. C.; John W. P.; Fred, C. T.; Maria, K.; Chuntima, T.; TERUYO, I.; KEIICHI, H. Dissemination of new Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. **Journal Clinical Microbiology**. 40:4289-4294, 2002.

OLIVEIRA, D.C.; LENCASTRE, H. Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the *mec* element in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. **Antimicrobiology Agents Chemotherapy**. 46:2155-61, 2002.

PATTI, J.M.; BREMELL, T.; KRAJEWSKA-PIETRASIK, D.; ABDELNOUR, A.; TARKOWSKI, A.; RYDÉN, C.; HÖÖK, M. The *Staphylococcus aureus* collagen adhesin is a virulence determinant in experimental septic arthritis. **Infection and Immunity**. 62:152-161, 1994.

PULVIRENTI, J.J.; KERNS, E.; BENSON, C.; LISOWSKI, J.; DEMARAIS, P.; WEINSTEIN, R.A. Infective endocarditis in injection drug users: importance of human immunodeficiency virus serostatus and degree of immunosuppression. **Clinical Infectious Diseases**. 22:40-45, 1996.

RAO, G.G. Should clindamycin be used in treatment of patients with infections caused by erythromycin-resistant staphylococci? **Journal Antimicrobial Chemotherapy**. 45:715–716, 2000.

RASSCHAERT, G.; VANDERHAEGHEN, W.; DEWAELE, I.; JANEŽ, N.; HUIJSDENS, X.; BUTAYE, P.; HEYNDRICKX, M. Comparison of fingerprinting methods for typing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sequence type 398. **Journal of Clinical Microbiology**. 47:3313-3322, 2009.

ROHDE, H.; BURANDT, E.C.; SIEMSEN, N.; FROMMELT, L.; BURDELSKI, C.; WURSTER, S.; SCHERPE, S.; DAVIES, A.P.; HARRIS, L.G.; HORSTKOTTE, M.A.; KNOBLOCH, J.K.; RAGUNATH, C.; KAPLAN, J.B.; MACK, D. Polysaccharide intercellular adhesin or protein factors in biofilm accumulation of *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* isolated from prosthetic hip and knee joint infections. **Biomaterials**. 28:1711-1720, 2007.

SANDRE, R.M.; SHAFRAN, S.D. Infective endocarditis: review of 135 cases over 9 years. **Clinical Infectious Diseases**. 22:276-286, 1996.

SANFORD, M.D.; WIDMER, A.F.; BALE, M.J.; JONES, R.N.; WENZEL, R.P. Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Clinical Infectious Diseases**. 19:1123-1128, 1994.

SEGUIN, J.C., WALKER, R.D., CARON, J.P., KLOOS, W.E., GEORGE, C.G., HOLLIS, R.J.; PFALLER, M.A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in a veterinary teaching hospital: potential human-to-animal transmission. **Journal of Clinical Microbiology**. 37:1459-1463, 1999.

SHIMIZU, A.; KLOOS, W.E.; BERKHOFF, H.A.; GEORGE, C.G.; BALLARD, D.N. Pulsed-field gel electrophoresis of *Staphylococcus hyicus* and *Staphylococcus chromogenes* genomic DNA and its taxonomic, epidemiologic and ecologic applications in veterinary medicine. **Journal of Veterinary Medical Science**. 59:443-450, 1997.

SHINEFIELD, H.; BLACK, S.; FATTOM, A.; HORWITH, G.; RASGON, S.; ORDONEZ, J.; YEOH, H.; LAW, D.; ROBBINS, J.B.; SCHNEERSON, R.; MUENZ, L.; NASO, R. Use of a *Staphylococcus aureus* conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. **New England Journal of Medicine**. 346:491-496.

SHOPSIN B.; GOMEZ M.; MONTGOMERY S.O.; SMITH D.H.; WADDINGTON M.; DODGE D.E. Evaluation of protein A gene polymorphic region DNA sequencing

for typing of *Staphylococcus aureus* strains. **Journal Clinical Microbiology**. 37:3556–3563, 1999.

SHUTER, J.; HATCHER, V.B.; LOWY, F.D. *Staphylococcus aureus* binding to human nasal mucin. **Infection and Immunity**. 64:310-318, 1996.

SIBERRY, G.K.; TEKLE, T.; CARROLL, K.; DICK, J. Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance in vitro. **Clinical Infectious Disease**. 37:1257–1260, 2003.

SIEBER, S.; GERBER, V.; JANDOVA, V.; ROSSANO, A.; EVISON, J.M.; PERRETEN, V. Evolution of multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* infections in horses and colonized personnel in an equine clinic between 2005 and 2010. **Microbial Drug Resistance**, 17:471-478, 2011.

SILVA, N.C.C.; GUIMARÃES, F.F.; MANZI, M.P.; JÚNIOR, A.F.; GÓMEZ- SANZ, E.; GÓMEZ, P.; TORRES, C. Methicillin- resistant *Staphylococcus aureus* of lineage ST398 as cause of mastitis in cows. **Letters in Applied Microbiology**. 59:665-669, 2014.

SPIKA, J.S.; PETERSON, P.K.; WILKINSON, B.J.; HAMMERSCHMIDT, D.E.; VERBRUGH, H.A.; VERHOEF, J.; QUIE, P.G. Role of peptidoglycan from *Staphylococcus aureus* in leukopenia, thrombocytopenia, and complement activation associated with bacteremia. **Journal of Infectious Diseases**. 146:227-234, 1982.

STRAUB, J.A.; HERTEL, C.; HAMMES, W.P. A23S rDNA-targeted polymerase chain reaction-based sstem for detection of *Staphylococcus aureus* in meat starter cultures and dairy products. **Journal of Food Protection**.62:1150-1156, 1999.

TAKEI, S; ARORA, Y.K.; WALKER, S.M. Intravenous immunoglobulin contains specific antibodies inhibitory to activation of T cells by staphylococcal toxin superantigens. **Journal of Clinical Investigation**. 91:602, 1993.

TIMMERMAN, C.P.; MATTSSON, E.; MARTINEZ-MARTINEZ, L.; DE GRAAF, L.; VAN STRIJP, J.A.; VERBRUGH, H.A.; FLEER, A. Induction of release of tumor necrosis factor from human monocytes by staphylococci and staphylococcal peptidoglycans. **Infection and Immunity**. 61:4167-4172, 1993.

TOMPKINS, D.C.; HATCHER, V.B.; PATEL, D.; ORR, G.A.; HIGGINS, L.L.; LOWY, F.D. A human endothelial cell membrane protein that binds *Staphylococcus aureus* in vitro. **Journal of Clinical Investigation**. 85:1248, 1990.

UBUKATA, L.; NONOGUCHI, R.; MATSUHASHI, M.; KONNO, M. Expression and Inducibility in *Staphylococcus aureus* of the *mecA* Gene, Which Encodes a Methicillin-Resistant *S. aureus*-Specific Penicillin-Binding Protein. **Journal of Bacteriology**. 171:2882-2885, 1989.

UHLEMANN, A.C.; HAER, C.; MIKO, B.A.; SOWASH, M.G.; SULLIVAN, S.B.; SHU, Q.; LOWY, F. D. Emergence of sequence type 398 as a community-and healthcare-associated methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in northern Manhattan. **Clinical Infectious Diseases**, 57:700-703, 2013.

VAN DEN EEDE, A.; MARTENS, A.; LIPINSKA, U.; STRUELENS, M.; DEPLANO, A.; DENIS, O.; HERMANS, K. High occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in equine nasal samples. **Veterinary Microbiology**, 133:138-144, 2009.

VAN DEN EEDE, A.; HERMANS, K.; VAN DEN ABEELE, A.; FLORÉ, K.; DEWULF, J.; VANDERHAEGHEN, W.; F. CROMBÉ, F.; BUTAYE, P.; GASTHUYS F.; HAESBROUCK, F.; MARTENS, A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) on the skin of long-term hospitalised horses. **The Veterinary Journal**. 193:408-411, 2012.

VAN DEN EEDE, A.; HERMANS, K.; VAN DEN ABEELE, A.; FLORÉ, K.; DEWULF, J.; VANDERHAEGHEN, W.; MARTENS, A. The nasal vestibulum is the optimal sampling site for MRSA screening in hospitalised horses. **The Veterinary Journal**. 197:415-419, 2013.

VAN DEN EEDE, A.; MARTENS, A.; FERYN, I.; VANDERHAEGHEN, W.; LIPINSKA, U.; GASTHUYS, F.; BUTAYE, P.; HAESBROUCK, F.; HERMANS, K. Low MRSA prevalence in horses at farm level. **BMC Veterinary Research**. 8:213, 2012.

VAN DUIJKEREN, E.; MOLEMAN, M.; VAN OLDRUITENBORGH-OOSTERBAAN, M.S.; MULTEM, J.; TROELSTRA, A.; FLUIT, A. C.;

WAGENAAR, J.A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel: an investigation of several outbreaks. **Veterinary Microbiology**, 141:96-102, 2010.

VUONG, C.; OTTO, M. *Staphylococcus epidermidis* infections. **Microbes and Infection**. 4:481-489, 2002.

VAN WAMEL, W.J.B.; MAŇÁSKOVÁ, S.H.; FLUIT, A.C.; VERBRUGH, H.; DE NEELING, A.J.; VAN DUIJKEREN, E.; VAN BELKUM, A. Short term micro-evolution and PCR-detection of methicillin-resistant and-susceptible *Staphylococcus aureus* sequence type 398. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**. 29:119-122, 2010.

WEGENER, H. C.; ANDRESEN, L. O.; BILLE-HANSEN, V. *Staphylococcus hyicus* virulence in relation to exudative epidermitis in pigs. **Canadian Journal of Veterinary Research**. 57:119, 1993.

WEESE, J.S.; ROUSSEAU, J.; TRAUB-DARGATZ, J. L.; WILLEY, B. M.; McGEER, A. J.; LOW, D. E. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and humans who work with horses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. 226:580-583, 2005a.

WEESE, J.S.; ARCHAMBAULT, M.; WILLEY, B.M.; HEARN, P.; KREISWIRTH, B.N.; SAID-SALIM, B.; McGEER, A.; LIKHOSHVAY, Y.; LOW, D.E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel, 2000–2002. **Emerging Infectious Diseases**. 11:430-435, 2005b.

WEESE, J.S.; CALDWELL, F.; WILLEY, B.M.; KREISWIRTH, B.N.; McGEER, A.; ROUSSEAU, J.; & LOW, D.E. An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections resulting from horse to human transmission in a veterinary hospital. **Veterinary Microbiology**. 114:160-164, 2006a.

WEESE, J.S.; ROUSSEAU, J.; WILLEY, B.M.; ARCHAMBAULT, M.; LOW, D. E. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Horses at a Veterinary Teaching Hospital: Frequency, Characterization, and Association with Clinical Disease, **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 20: 182-186, 2006b.

WEESE, J.S.; LEFEBVRE, S.L. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in horses admitted to a veterinary teaching hospital. **The Canadian Veterinary Journal**. 48:921-926, 2007.

WEESE, J.S. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Animals. **Ilar Journal**. 51:233-244, 2010.

WEGENER, H.C.; ANDRESEN, L.O.; BILLE-HANSEN, V. *Staphylococcus hyicus* virulence in relation to exudative epidermitis in pigs. **Canadian Journal of Veterinary Research**. 57:119, 1993.

WEIGEL, L.M.; CLEWELL, D.B.; GILL, S.R.; CLARK, N.C.; MCDOUGAL, L.K. FLANNAGAN, S.E.; KOLONAY, J.F.; SHETTY, J.; KILLGORE, G.E.; TENOVER, F.C. Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*. **Science**. 302:1569-1571, 2003.

WITTE, W.; STEOMMINGER, B.; STANEK, C.; CUNY, C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in Humans and Animals, Central Europe. **Emerging Infectious Diseases**. 13:255-258, 2007.

WULF, M.; VOSS, A. MRSA in livestock animals—an epidemic waiting to happen?. **Clinical Microbiology and Infection**. 14:519-521, 2008.

YAO, L.; BENGUALID, V.; LOWY, F.D.; GIBBONS, J.J.; HATCHER, V.B.; BERMAN, J.W. Internalization of *Staphylococcus aureus* by endothelial cells induces cytokine gene expression. **Infection and Immunity**. 63:1835-1839, 1995.

YU, V.L.; GOETZ, A.; WAGENER, M.; SMITH, P.B.; RIHS, J.D.; HANCHETT, J.; ZURAVLEFF, J.J. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on hemodialysis. **New England Journal of Medicine**. 315:91-96, 1986.