



***Staphylococcus* spp. multirresistente em leite de cabra: um sério problema de Saúde Única**

[*Staphylococcus* spp. multidrug resistant in goat's milk: a serious One Health problem]

"Artigo Científico/Scientific Article"

Breno Bezerra **Aragão**^{*}, Sabrina Cândido **Trajano**, Rinaldo Aparecido **Mota**

Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife-PE, Brasil.

*Autor para correspondência/Corresponding author: E-mail: breno.aragao100@hotmail.com

Resumo

A caprinocultura leiteira é uma das atividades agropecuárias mais consolidadas na região semiárida brasileira. Apesar de sua importância, existem diversas limitações para o seu desenvolvimento. Dentre os entraves, destaca-se a mastite caprina, doença mundialmente reconhecida como a principal causa de perdas econômicas na caprinocultura leiteira. Além disso, o mais grave é a possível veiculação de patógenos infecciosos multirresistentes por produtos lácteos contaminados. A resistência antimicrobiana é mundialmente tratada como uma das principais ameaças à Saúde Única. Neste contexto, *Staphylococcus* spp. é considerado um dos principais patógenos, pois é capaz de portar diversos mecanismos de resistência aos antimicrobianos. Por estes motivos, esta revisão aborda os impactos causados pela mastite caprina no Brasil e os mecanismos de resistência aos antimicrobianos de *Staphylococcus* spp., bem como, os perigos à saúde humana e animal.

Palavras-chave: caprinocultura; infecção; resistência antimicrobiana; saúde pública.

Abstract

Dairy goat farming is one of the most consolidated agricultural activities in the Brazilian semiarid region. Despite its importance, there are several limitations to its development. Among the obstacles, goat mastitis stands out, a disease recognized worldwide as the main cause of economic losses in dairy goats. In addition, the most serious issue is the possible transmission of multidrug-resistant infectious pathogens by contaminated dairy products. Antimicrobial resistance is treated worldwide as one of the main threats to One Health. In this context, *Staphylococcus* spp. is considered one of the main pathogens, as it is capable of carrying several mechanisms of resistance to antimicrobials. For these reasons, this review addresses the impacts caused by goat mastitis in Brazil and the mechanisms of antimicrobial resistance of *Staphylococcus* spp., as well as the dangers to human and animal health.

Keywords: goat farming; infection; antimicrobial resistance; public health.

Introdução

A caprinocultura leiteira é uma das atividades agropecuária mais consolidadas na região semiárida brasileira, pois é financeiramente rentável sem a necessidade de altos investimentos e/ou grandes áreas para seu desenvolvimento, sendo uma alternativa para geração de emprego e renda (Costa et al., 2010).

No Brasil, em 2017, tem-se o registro de que 8.254.561 milhões de cabeças produziram 25.346.000 milhões de litros de leite (IBGE, 2017).

Apesar da importância socioeconômica da caprinocultura leiteira no Brasil, ainda existem entraves na produção como alta frequência de problemas sanitários e manejo inadequado que ocasionam perdas econômicas, necessitando de adequações que visem o aumento da produtividade e redução de custos de produção (Teixeira et al., 2015).

A mastite caprina é considerada um dos principais problemas sanitários dos rebanhos leiteiros. Diversos microrganismos já foram

relatados causando mastite, a exemplo de *Corynebacterium bovis*, *Candida albicans*, *Bacillus* spp., *Pasteurella multocida*, *Acinetobacter calcoaceticus* (Langoni et al., 2006), *Staphylococcus* spp. (Santos et al., 2020), *Micrococcus* spp., *Enterobacter* spp., *Corynebacterium* spp. (Peixoto et al., 2010), *Streptococcus agalactiae* e *Escherichia coli* (Machado et al., 2018a).

Dentre os agentes patogênicos causadores de mastite e que podem ser veiculados pelo leite caprino e seus derivados, destaca-se *Staphylococcus* spp. (Xing et al., 2016; Machado et al., 2018a), microrganismo patogênico de importância mundial para saúde pública (Johler et al., 2018). Na cadeia produtiva do leite e derivados, as principais fontes de infecção e de transmissão por *Staphylococcus* spp. são os animais infectados, mãos de ordenhadores, superfície de contato com alimentos e manipuladores que normalmente são portadores assintomáticos (Argudin et al., 2010).

Além do impacto econômico e para Saúde Pública, o mais preocupante para saúde humana e animal são as cepas de *Staphylococcus* spp. multirresistentes aos antimicrobianos. Desta forma, objetivou-se com esta revisão de literatura evidenciar os impactos causados por *Staphylococcus* spp. multirresistente à caprinocultura leiteira e Saúde Única, enfatizando os mecanismos de resistência aos antimicrobianos de *Staphylococcus* spp. e perigo à Saúde Única.

Caprinocultura leiteira

Estima-se que os caprinos foram domesticados há mais de 10.000 anos nas montanhas do Irã (Selvaggi et al., 2014). No Brasil, os caprinos chegaram por volta de 1816 por meio de embarcações com os colonos portugueses, holandeses e franceses (Luccock, 1942). Esses animais se adaptaram bem ao clima brasileiro, apresentando boa resistência às altas temperaturas. Além disso, estes animais têm baixa exigência nutricional, necessidade de pouco espaço para seu desenvolvimento e apresentam características sociáveis (Haenlein, 2007).

Dentre os produtos obtidos na cadeia produtiva da caprinocultura, se destaca o leite de cabra, que possui qualidade associada a vários fatores que interferem na sua composição final. Esses fatores estão relacionados à espécie, raça, idade, número de partos, fase de lactação, variabilidade genética individual, manejo, fatores nutricionais, além da forma de ordenha e

manipulação do produto (Sanz Sampelayo et al., 2007).

Apesar das variações, o leite caprino e seus derivados representam um setor de crescimento promissor para a indústria de laticínios, pois suas características nutricionais abrangem uma tendência de alimentação saudável buscada cada vez mais pelos consumidores (Olalla et al., 2009). A partir do leite caprino podem ser elaborados derivados como queijos, iogurtes e bebidas lácteas por meio de processos simples e acessíveis aos pequenos produtores. Assim, a produção de leite de cabra e seus derivados é uma alternativa para o aumento no consumo de produtos de origem caprina, agregando também valor a esses produtos (Santos et al., 2011).

O alto valor agregado do leite de cabra e seus derivados se deve às características peculiares de sabor e aroma e proporcionam a diversificação e inovação na cadeia do mercado lácteo, atendendo às novas demandas de produtos diferenciados (Vargas et al., 2008).

Mesmo com o crescimento do mercado lácteo caprino, condições higiênico-sanitárias inadequadas no processo de obtenção do leite podem gerar perda de sua qualidade e prejuízos financeiros pela possível rejeição do produto (Barrón-Bravo et al., 2013). Dentre as perdas, destaca-se a acidificação do produto decorrente da multiplicação bacteriana no leite, que pode ocorrer durante o período que compreende do armazenamento na propriedade até o transporte à indústria. Além disso, condições inadequadas de obtenção e elaboração geram queijos impróprios para consumo humano, como destacado em pesquisas realizadas (Souza et al., 2011; Oliveira et al., 2019; Aragão et al., 2020), além desses, se destaca a mastite caprina, principal entrave sanitário da caprinocultura leiteira no Brasil (Gottardi et al., 2008).

Mastite em cabras leiteiras

A mastite é definida como um processo inflamatório da glândula mamária e é considerada a principal doença na caprinocultura leiteira. Essa afecção causa perdas em toda a cadeia produtiva do leite de cabra e seus derivados em decorrência da redução da produção diária, depreciação e baixa qualidade do leite e seus derivados, descarte precoce de fêmeas, morte de recém-nascidos, que culminam com elevado prejuízo ao produtor rural (Gökdağ et al., 2020).

A mastite pode ter diferentes origens e ser decorrente de alterações fisiológicas e/ou metabólicas (Della Libera et al., 2007), traumas, alergias, ou estar associada à infecção por microrganismos, sendo esta a mais frequente e de maior importância sob os pontos de vista econômico e da Saúde Pública (Andrade, 2001).

De maneira geral, a mastite pode ser classificada como clínica ou subclínica. A mastite clínica é caracterizada por alterações visíveis do aspecto do leite como a presença de grumos de fibrina ou pus e, muitas vezes, alterações na glândula mamária como aumento de volume, dor, temperatura elevada e rubor. Na mastite subclínica, os sinais clínicos estão ausentes, o leite apresenta aspecto normal e não há sinais macroscópicos de inflamação do úbere, sendo detectada apenas por métodos indiretos (Adkins e Middleton, 2018).

A mastite ainda pode ser classificada de acordo com a apresentação do quadro clínico em: apostematosa (Garino Jr. et al., 2012), catarral (Moura et al., 2018), flegmonosa (Pereira et al., 2014), gangrenosa (Rizzo et al., 2015) e micótica (Spanenberg et al., 2009).

Em cabras leiteiras, a mastite subclínica é mais frequente. No contexto geral, a mastite caprina tem sido estudada e relatada em diversos países do mundo e estima-se que a taxa de prevalência varia de 5 a 30% (Contreras et al., 2007). No Brasil, existem poucos estudos sobre a frequência da mastite nos rebanhos de cabras leiteiras. Neves et al. (2010) relataram uma frequência de 11,49% (30/261) no estado da Paraíba, Langoni et al. (2012), de 33,2% (239/720) nos estados de São Paulo e Minas Gerais, Peixoto et al. (2012) detectaram uma frequência de 29,06% (93/320) em alguns municípios da região semiárida do estado da Bahia. Recentemente em estudo realizado no estado de São Paulo por Machado et al. (2018b) foi identificada uma frequência de 43,6% (112/257) em cabras leiteira.

A mastite em cabras leiteiras pode resultar em importantes alterações microscópicas e/ou bioquímicas da qualidade dos componentes do leite, além de reduzir a produção leiteira (Koop et al., 2010). A epidemiologia da mastite é complexa, pois essa enfermidade possui origem multifatorial e possui diversos fatores de risco (Le Blanc et al., 2006).

Os fatores de risco podem ser intrínsecos (idade, número de partos, estágio de lactação e estado de saúde) e extrínsecos (higiene do úbere, material de cama, máquina de ordenha, gestão,

clima e região). Devido ao impacto da mastite, o entendimento de sua prevalência, a distribuição dos principais patógenos e de seus fatores de risco associados são indispensáveis para a indústria de laticínios elaborar medidas de controle (Song et al., 2020).

O mecanismo de desencadeamento da mastite está associado a uma tríade complexa: hospedeiro (animal), agente etiológico e meio ambiente. Os principais determinantes que podem influenciar a permanência da mastite estão relacionados a resistência natural e resposta imunológica da glândula mamária, idade do animal, estágio da lactação, hereditariedade, patogenicidade e infectividade do agente etiológico, além dos fatores associados ao sistema de produção (Le Blanc et al., 2006).

A segurança e qualidade alimentar dos produtos obtidos estão associadas principalmente ao perfil sanitário dos rebanhos, neste aspecto a mastite é considerada como um entrave para caprinocultura leiteira, pois está associada às práticas desenvolvidas diariamente, às instalações e às tecnologias disponíveis aplicadas na criação (Alencar et al., 2010).

Gênero *Staphylococcus*

As bactérias pertencentes ao gênero *Staphylococcus* foram relatadas pela primeira vez no ano de 1880, a partir de amostra de pus de abscessos cirúrgicos, pelo médico escocês Alexandre Ogston. *Staphylococcus* spp. são importantes microrganismos causadores de infecções piogênicas em todo o mundo (Santos et al., 2007), sendo considerado um dos principais gêneros bacterianos presentes na microbiota de humanos. Esses microrganismos já foram isolados na pele (Furtado et al., 2019), conjuntiva (Ge et al., 2019), cavidades nasais (Ghavghani et al., 2019), trato gastrointestinal (Piewngam e Otto, 2019) e o trato urinário em menor proporção (Souza et al., 2019).

Staphylococcus spp. são bactérias que possuem características morfológicas dispostos em pequenos cocos Gram-positivos que podem se apresentar isolados, em pares, cadeias curtas ou agrupados (com aspecto semelhante a um cacho de uvas). Possuem aproximadamente 0,5 a 1,5µm de diâmetro, são imóveis, não-esporulados e geralmente não-encapsulados. São mesófilas, crescem em meios básico com nutrientes e normalmente formam colônias grandes (1 a 2mm de diâmetro) de textura cremosa com pigmentos

que podem variar de branco a diferentes tons de amarelo (Santos et al., 2007).

As bactérias do gênero *Staphylococcus* são tipicamente produtoras de catalase, com exceção das espécies *S. saccharolyticus* e *S. aureus* subsp. *anaerobius*, que são catalase negativa (Bertrand et al., 2002). A produção de catalase é uma característica bioquímica muito importante, pois por meio dela é possível diferenciá-las de *Streptococcus* spp. que são catalase negativos e também é um importante fator de virulência, já que essa enzima permite que *Staphylococcus* spp. resistam melhor à morte intra e extracelular por peróxido de hidrogênio (Dezfulian et al., 2010).

Em relação à diferenciação no diagnóstico das espécies, um dos principais fatores de patogenicidade utilizados é a capacidade da espécie de coagular o plasma (coagulase positivo), por reação direta com o fibrinogênio. Essa reação avalia a capacidade de produzir fibrina, que recobre as células bacterianas, formando uma aglutinação, o que torna esta espécie mais resistente aos processos de opsonização e fagocitose. Esta propriedade é avaliada tanto pela presença da coagulase livre como pela coagulase ligada, ou fator de agregação na superfície da parede celular (Powers e Wardenburg, 2014).

As espécies *Staphylococcus* Coagulase Positivo (SCP) compreendem *S. aureus* subsp. *aureus*, *S. aureus* subsp. *anaerobius*, *S. hyicus*, *S. lutrae*, *S. intermedius*, *S. pseudintermedius*, *S. schleiferi* subsp. *coagulans* e *S. delphini*. Todas as demais espécies são consideradas *Staphylococcus* Coagulase Negativo (SCN) (Hermans et al., 2008). Durante muitos anos, as espécies de SCP foram consideradas agentes etiológicos responsáveis por uma série de infecções e intoxicações em seres humanos e animais, enquanto as espécies de SCN eram consideradas microrganismos saprófitos ou que raramente eram patogênicos (Soares et al., 2008).

Os avanços tecnológicos permitiram o desenvolvimento de métodos para a identificação do gênero, espécies e subespécies dos microrganismos, garantindo a classificação de *Staphylococcus* spp. e ampliação do estudo da diversidade de SCN presentes em amostras clínicas, passando assim, a serem consideradas como agentes etiológicos em diversos processos infecciosos. Atualmente, as espécies de SNC são reconhecidas como microrganismos patogênicos de importância para os humanos e animais que

podem ser encontradas em inúmeras situações e causar graves infecções (Fišarová et al., 2019).

Em relação à infecção mamária de caprinos leiteiros, estudos no mundo já demonstraram uma maior prevalência de SCN como causadores da mastite caprina (Contreras et al., 2007; Mahlangu et al., 2018). No Brasil, não é diferente, prevalecendo as espécies de SCN na mastite em cabras com frequência que pode variar de 26,78% a 100% (Tabela 1).

Staphylococcus spp., além de prevalecer como os principais agentes causadores de infecções mamárias, são responsáveis pela diminuição da qualidade do leite (Barrón-Bravo et al., 2013) e aumento dos custos de tratamento (Conington et al., 2008).

Além das falhas higiênico-sanitárias existe uma preocupação notável com as infecções mamárias e as perdas econômicas geradas aos produtores de leite caprino, devido à veiculação desta bactéria pelo leite (Contreras et al., 2003). Em virtude do alto risco de contaminação do leite e perigo à saúde pública, desde a década de 1960 foi proibida a venda do leite cru para a população pela regulamentação do Decreto-lei nº923, de 10 de outubro de 1969 da Casa Civil, que dispõe sobre a comercialização do leite cru (BRASIL, 1969).

A importância desses agentes é ainda mais evidente em decorrência da possibilidade de surgimento de cepas resistentes à metilicina, tais como: *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina (MRSA) em ambientes hospitalares (sigla, HA-MRSA, do inglês: *hospital-acquired*) e o surgimento de cepas resistentes na comunidade (CA-MRSA, *community-acquired*) (Hiramatsu et al., 2002) e em animais de produção (LA-MRSA, *livestock-associated*) (Harrison et al., 2017).

O processo evolutivo de resistência aos antimicrobianos evidencia ainda mais que patógenos desse grupo são uma das maiores ameaças à saúde humana e animal, pois devido a sua versatilidade, capacidade evolutiva e pressão de seleção, houve o surgimento de novas cepas de *Staphylococcus* spp. portadores de mecanismos de resistência aos antimicrobianos (Chambers e Deleo, 2009).

Mecanismos de resistência aos antimicrobianos

Desde a primeira identificação da penicilina por Alexander Fleming em 1940, os antimicrobianos têm sido uma das maiores descobertas na terapêutica clínica (Wright, 2011).

Tabela 1. Frequência de *Staphylococcus* spp. causadores de mastite caprina no Brasil nos últimos 20 anos.

Estado	Microrganismo (N)	Frequência	Referência
Pernambuco	<i>Staphylococcus</i> spp. (7); <i>S. aureus</i> (28); <i>S. warneri</i> (9); <i>S. caprae</i> (7); <i>S. capitis</i> (6); <i>S. sciuri</i> (5); <i>S. simulans</i> (4); <i>S. chromogenes</i> (3) e <i>S. saccharolyticus</i> (1).	100% (70/70)	Silva et al. (2004)
São Paulo	<i>S. epidermidis</i> (70) e <i>S. aureus</i> (16).	61,42% (86/140)	Langoni et al. (2006)
Rio Grande do Sul	SCN* (31).	83,78% (31/37)	Schmidt et al. (2009)
Paraíba	<i>Staphylococcus</i> spp. (38).	84,44% (38/45)	Bianchini et al. (2010)
Paraíba	SCN* (25) e <i>S. aureus</i> (5).	100% (30/30)	Neves et al. (2010)
Bahia e Pernambuco	<i>Staphylococcus</i> spp. (50); <i>S. aureus</i> (26); <i>S. hycus</i> (18); <i>S. intermedius</i> (11); <i>S. epidermidis</i> (10) e <i>S. caprae</i> (12).	82,46% (127/154)	Peixoto et al. (2010)
Pernambuco	<i>S. epidermidis</i> (40) e <i>S. caprae</i> (5).	26,78% (45/168)	Andrade et al. (2012)
Bahia	<i>Staphylococcus</i> spp. (31); <i>S. aureus</i> (19); <i>S. hycus</i> (13); <i>S. intermedius</i> (8); <i>S. caprae</i> (11); <i>S. epidermidis</i> (6) e <i>S. simulans</i> (3).	77,11% (91/118)	Peixoto et al. (2012)
Minas Gerais e Rio de Janeiro	SCN*(59) e SCP*(2)	82,43% (61/74)	Almeida et al. (2013)
Bahia	<i>S. aureus</i> (18); <i>S. intermedius</i> (16); <i>S. epidermidis</i> (13) e SCN* (9).	91,80% (56/61)	Cavalcante et al. (2013)
São Paulo e Minas Gerais	SCN*(90) e SCP*(20).	90,2% (110/112)	Salaberry et al. (2016)
Ceará	SCN* (19) e <i>S. aureus</i> (4).	100% (23/23)	Souza et al. (2017)
Alagoas	<i>Staphylococcus</i> spp. (46)	83,63% (46/55)	Barros et al. (2018)
Minas Gerais	<i>S. aureus</i> (113); <i>S. epidermidis</i> (17); <i>S. saprophyticus</i> (11); <i>Staphylococcus</i> spp. (8); <i>S. caprae</i> (8) e <i>S. lugdunensis</i> (3).	85,56% (160/187)	Lima et al. (2018)
São Paulo	SCN* (132); <i>S. aureus</i> (24); <i>S. intermedius</i> (14); <i>S. hycus</i> (3); <i>S. schleiferi</i> subsp. <i>coagulans</i> (1) e <i>S. lutrae</i> (1).	93,58% (175/187)	Machado et al. (2018b)
Paraíba	<i>Staphylococcus</i> spp. (216) e <i>S. aureus</i> (10).	100% (236/236)	Santos Júnior et al. (2019)
Pernambuco	<i>Staphylococcus</i> spp.	100% (66/66)	Santos et al. (2020)

**Staphylococcus* Coagulase Negativo (SCN), **Staphylococcus* Coagulase Positivo (SCP).

Entretanto, a combinação dos mecanismos de resistência das bactérias tem limitado o número disponível de drogas eficazes, reduzindo as intervenções bem-sucedidas nos tratamentos das infecções bacterianas (Douafer et al., 2019).

O processo evolutivo de resistência aos antimicrobianos ocorre lentamente. A princípio, os microrganismos precisam passar por mudanças das condições ambientais que resultam em uma adaptação “rápida”. Entretanto, após se adaptarem ocorre uma pressão seletiva repentina causada pela antibioticoterapia, selecionando os microrganismos resistentes (Perry et al., 2016).

A resistência antimicrobiana intrínseca é uma peculiaridade pertencente aos microrganismos patogênicos e não patogênicos, sendo considerada uma característica necessária para a sobrevivência e evolução das bactérias de forma dinâmica ao ambiente (Sultan et al., 2018).

A resistência bacteriana aos antimicrobianos é um grave problema para a economia e saúde. A resistência desses microrganismos pode ser inata ou adquirida a uma ou mais classes de agentes antimicrobianos. A resistência adquirida surge de: (a) mutações nos genes das células (mutação cromossômica) que geram a resistência cruzada; (b) transferência de genes de um microrganismo para outro por plasmídeos (conjugação ou transformação), transposons (conjugação), integrões e bacteriófagos (transdução) (Giedraitiene et al., 2011).

Para diminuir o surgimento de resistência aos antimicrobianos, potencializar a ação dos antimicrobianos já existentes e facilitar o desenvolvimento de novos antibióticos, é necessário compreender os mecanismos de resistência e ações específicas utilizadas pelas bactérias para driblar os antibióticos (Lin et al., 2015). Normalmente, são necessárias ao menos três condições para a atividade antibiótica que incluem: (a) o alvo do antibiótico deve estar presente na célula bacteriana intacta; (b) o antibiótico deve atingir seu alvo em quantidades suficientes para obter o efeito biológico desejado e (c) o antibiótico não deve sofrer alterações que o torne inativo (Džidić et al., 2008).

A alteração de uma dessas condições resulta na seleção de cepas bacterianas resistentes ao antimicrobiano utilizado (Dzyubak e Yap, 2016). Essa resistência pode ocorrer principalmente por meio de quatro mecanismos: (a) desativação que degradam o antibiótico como a hidrólise enzimática ou qualquer outra modificação química

que reduz a afinidade do antibiótico pelo seu alvo como as β -lactamases (Zhang et al., 2001); (b) modificação do sítio alvo por meio de uma mutação (Schito, 2006); (c) permeabilidade reduzida da célula bacteriana ao antibiótico que é a causa mais comum de resistência intrínseca (Giedraitiene et al., 2011) e (d) redução do influxo de antibióticos ou aumento de seu efluxo, para impedi-lo de atingir sua meta em quantidade suficiente (Fernández e Hancock, 2012). Todos estes mecanismos são utilizados por *Staphylococcus* spp. (exceto permeabilidade reduzida da célula bacteriana), que é próprio apenas de bactéria Gram-negativas (Raetz e Whitfield, 2002).

Produção de β -lactamases por *Staphylococcus* spp.

Dentre as espécies de *Staphylococcus* spp., *S. aureus* sempre foi um dos maiores paradigmas até mesmo entre os microrganismos infecciosos resistentes à antibioticoterapia devido a sua capacidade de superar a pressão seletiva causada pelos antimicrobianos (Chambers e Deleo, 2009). Antes do desenvolvimento dos antibióticos, a mortalidade dos pacientes infectados por *S. aureus* excedia 80% e mais de 70% dos doentes desenvolviam infecções metastáticas (Skinner e Keefer, 1941).

Os índices de morte só diminuíram com o advento da descoberta da penicilina em 1940 (Wright, 2011). A utilização desse antimicrobiano melhorou imediatamente o prognóstico dos pacientes infectados, porém o seu uso de forma corriqueira fez surgir, anos depois, as cepas de *Staphylococcus aureus* produtores de penicilinase nos hospitais de todo o mundo. Dez anos mais tarde se iniciou uma pandemia mundial de infecções nosocomiais por *Staphylococcus* spp. resistentes à penicilina. Logo após, foram desenvolvidas as penicilinas de amplo espectro e as cefalosporinas de primeira geração, que permaneceram como antimicrobiano de primeira linha por um longo período (Medeiros, 1997).

Apesar da eficácia da penicilina, o uso constante ocasionou o aparecimento de mecanismos de resistência aos antimicrobianos como as β -lactamases (enzimas extracelulares), que são consideradas um dos principais mecanismos de resistência aos β -lactâmicos. As β -lactamases são codificadas pelo gene *blaZ*, localizado nos plasmídeos ou nos cromossomos de *Staphylococcus* spp., que quando entram em contato com o antimicrobiano β -lactâmico produz

as penicilinas (Zhang et al., 2001). Os genes que têm origem cromossomal são similares em algumas espécies de bactérias, já os de origem plasmidial são variáveis e podem ser transferidos para outras espécies. A transferência desses componentes genéticos pode ser ampliada por meio de transposons que transportam os genes das β -lactamases dos plasmídeos até os cromossomos. Essa transferência de genes permite a disseminação de resistência aos antimicrobianos entre as diferentes espécies de bactérias (Williams, 1999).

As β -lactamases são as enzimas mais estudadas no mundo, e fazem parte desse grupo de enzimas, quase 2.800 proteínas únicas que inicialmente têm origem ambiental (Bush, 2018). Elas podem ser classificadas tradicionalmente baseando-se nas características funcionais (Richmond e Sykes, 1973; Bush et al., 1995) ou em sua estrutura primária (Ambler, 1980). A classificação mais simples é realizada de acordo com a sequência de proteínas, sendo possível classificá-las em quatro classes moleculares: A (Ambler, 1980), B (Ambler et al., 1991), C (Jaurin e Grundstrom, 1981) e D (Ouellette et al., 1987) e para isso são considerados os aminoácidos conservados e distintos de cada uma dessas.

As classes A, C e D inativam a atividade antimicrobiana por meio da hidrólise do anel β -lactâmico que promove o rompimento da ligação amida do anel de azetidiona (anel β -lactâmico) dos quatro membros presentes da classe de β -lactâmicos (penicilina, cefalosporina, monobactâmicos e carbapenemas) (Bush e Bradford, 2020). Após a hidrólise causada pela ligação das β -lactamases ao núcleo do anel β -lactâmico estrutural das penicilinas (ácido 6-aminopenicilânico), ocorre a formação do ácido peniciloico que é desprovido de atividade antimicrobiana. Essa degradação do anel β -lactâmico ocorre de forma similar nas cefalosporinas e carbapenêmicos (Li et al., 2008).

Para a classe B (metalo- β -lactamases), o processo de hidrólise é distinto das demais classes, pois utiliza uma serina no local ativo para hidrólise e também requer pelo menos um ou mais átomos de Zn divalente para hidrólise. Essa serina-lactamase formada funciona inicialmente como enzima acilada covalente, diferente das metalo- β -lactamases que formam um complexo reativo não covalente com o β -lactâmico que é facilitada por Zn^{2+} . Apesar dessa diferença nos mecanismos, os produtos resultantes de ambas as reações são idênticos microbiologicamente, sendo uma

molécula inativa incapaz de formar uma ligação enzimática com as proteínas de ligação à penicilina (PBPs) (Salahuddin et al., 2018).

Outro esquema de classificação foi proposto por Bush et al. (1995) e se baseia em características apresentadas pelas enzimas, sendo definidas desta maneira pelo seu perfil de substrato e suscetibilidade ao inibidor (ácido clavulânico). Estas características formam quatro grupos (I, II, III e IV). O grupo I inclui as cefalosporinas inibidas pelo ácido clavulânico; o grupo II inclui as penicilinas e cefalosporinas de amplo espectro e são geralmente inibidas por ativos inibidores de β -lactamase; o grupo III inclui as metalo- β -lactamases que hidrolisam as penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos e são pouco inibidas pelas moléculas de β -lactâmicos. O grupo IV inclui as penicilinas que não são inibidas pelo ácido clavulânico.

De acordo com as classificações das β -lactamases propostas por Ambler (1980) e Bush et al. (1995) pode-se relacioná-las como: classe A ou grupo II; classe B ou grupo III; classe C ou grupo I e classe D ou grupo IV. Em geral, os efeitos das β -lactamases serão semelhantes, entretanto sua prevalência será diferente nas diversas espécies de bactéria (Nicolas-Chanoine, 1996).

A desativação enzimática de antimicrobianos é uma das várias estratégias utilizadas pelas bactérias para diminuir o efeito do antimicrobiano, sendo capaz de alterar ou degradar os principais elementos estruturais do antibiótico por meio de reações de hidrólise, por redox ou transferência de grupos desses elementos. Isso demonstra a capacidade e o poder dos mecanismos de resistência aos antibióticos que as bactérias possuem (Douafer et al., 2019).

Modificação do sítio alvo em *Staphylococcus* spp.

O mecanismo de modificação do alvo constitui em uma das mais importantes estratégias de resistência desenvolvidas pelas bactérias. A modificação do alvo molecular acontece após um processo de mutação pontual em determinados genes selecionados, causando uma resistência rápida, pois altera diretamente a estrutura do alvo do microrganismo (Wright, 2011).

Um exemplo desse processo de mutação são as cepas de *Staphylococcus aureus* sensíveis à meticilina (MSSA) que se tornaram resistentes a maioria dos β -lactâmicos graças à transferência e aquisição dos genes *mecA* (Nakagawa et al., 2005),

mecB (Becker et al., 2018) e *mecC* (Paterson et al., 2012) carregado no elemento genético móvel denominado cassete cromossômico estafilocócico *mec* (*Staphylococcal Cassette Chromosome - SCCmec*).

Foram descritos 13 tipos de *SCCmec* sendo: *SCCmec* tipo I ao *SCCmec* tipo XIII (Baig et al., 2018). O *SCCmec* além de carrear os genes responsáveis pela resistência aos β -lactâmicos, também podem portar outras estruturas genéticas como Tn554, pT181, e pUB110 que são responsáveis por conferir resistência a outros antimicrobianos não β -lactâmicos (Ito e Hiramatsu, 1998).

Devido à alta variabilidade genética e estrutural dos *SCCmec*, seus elementos foram classificados em tipos e subtipos. Entretanto, os seus elementos compartilham diversas características estruturais comuns. De modo geral existem três estruturas básicas/elementos genéticos no *SCCmec*: o complexo do gene *mec*, contendo os genes *mecA*, *mecB*, *mecC* (relatados em *S. aureus*), *mecD* (relatado em *Micrococcus caseolyticus*) e seus elementos reguladores que controlam suas expressões (*mecR1* codifica uma proteína transdutora de sinal e *mecI* codifica uma proteína repressora); o complexo do gene *ccr* que codifica as recombinases específicas do local, isto é, genes de recombinase do cromossomo cassete (*ccr*) (*ccrAB* e/ou *ccrC*) e as regiões de união ou regiões J, responsável pela união entre esses elementos (Lakhundi e Zhanga, 2018).

Estima-se que a inserção do *SCCmec* tenha ocorrido na década de 1960, após a disseminação de cepas de *Staphylococcus* spp. resistentes à penicilina e ao lançamento no comércio em 1960 de uma penicilina semissintética resistente às β -lactamases, a meticilina. Entretanto, um ano após o lançamento da meticilina, já surgiu o relato de cepas resistentes à meticilina, sendo assim denominado pela primeira vez de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina – MRSA do inglês “Methicilin Resistant *Staphylococcus aureus*” (Jevons, 1961).

Um dos principais mecanismos de resistência aos antimicrobianos utilizados por MRSA frente aos β -lactâmicos é a modificação do sítio alvo. Para os β -lactâmicos exercerem a sua atividade é necessário se ligar às Proteínas de Ligação à Penicilina (PBPs), estas estão localizadas na camada exterior da membrana citoplasmática (molécula alvo) e são responsáveis pelo estruturamento dos peptidoglicanos da

membrana citoplasmática. Os antimicrobianos β -lactâmicos conseguem inibir irreversivelmente as D-D-carboxitranspeptidases (conhecidas por PBPs), bloqueando desta maneira a formação de novas ligações entre as cadeias peptídicas de peptidoglicanos (“cross-linking”). Este processo ocorre devido à semelhança existente entre o anel β -lactâmico e a região dos tetrapeptídeos recém-formados onde se ligariam as PBP (Suarez e Gudiol, 2009).

O tipo e o número de PBPs existente em cada bactéria são variáveis entre as espécies. *Staphylococcus aureus* produz quatro PBPs, responsáveis pela síntese da parede celular. Além dessas quatro PBPs, uma nova PBP foi identificada nas cepas de MRSA, denominada de PBP2' ou PBP2a, pois está localizada entre a PBP1 e a PBP2, quando separadas por eletroforese (Ito e Hiramatsu, 1998).

As PBP2a são proteínas codificadas pelos genes *mecA* ou *mecC*; quando *Staphylococcus* spp. é portador de um desses dois genes e está frente a um β -lactâmico, seu código é expresso e assim se inicia a produção das PBP2a (Kim et al., 2012), estas sendo proteínas alternativas de 78 kDa e de baixa afinidade aos β -lactâmicos (Mehrotra et al., 2000). As PBP2a não sofrem alterações ao se ligarem aos β -lactâmicos, assim são capazes de realizar as funções das PBPs típicas, mesmo na presença de β -lactâmicos. A ação refratária da PBP2a só é possível devido à alteração conformacional substancial no instante da ligação com os β -lactâmicos, e este processo forma um mecanismo de ligação cruzada do antimicrobiano com os peptidoglicanos da parede celular bacteriana sem haver interferência nas funções metabólicas do microrganismo (Guignard et al., 2005).

Apesar do mecanismo de ação das PBP2a frente aos β -lactâmicos em cepas *Staphylococcus* spp. portadoras dos genes *mecA* ou *mecC* já ter sido elucidado, ainda são necessários mais estudos para esclarecer a real prevalência da resistência à meticilina causada por *mecB* entre MRSA e *Staphylococcus* coagulase negativo resistente à meticilina na população humana e animal (Becker et al., 2018).

Staphylococcus resistentes à meticilina são mundialmente reconhecidos como um grave problema para a saúde humana e animal, pois os processos mutacionais sofridos por esses microrganismos resultam em diminuição da suscetibilidade aos antimicrobianos e a possíveis

agentes de inibição dos mecanismos de resistência, enquanto mantêm as funções celulares do alvo (Balakuntla et al., 2014). Exemplo disso são as cepas de MRSA que frequentemente apresentam resistência à maioria dos antimicrobianos β -lactâmicos e, também, aos aminoglicosídeos, macrolídeos, cloranfenicol, tetraciclina e fluorquinolonas (Lee et al., 2012).

Sistema de efluxo multidrogas

O sistema de efluxo multidrogas ativas foi relatado a primeira vez em bactérias no ano de 1980 como responsável por conferir resistência aos antimicrobianos da classe das tetraciclina (McMurry et al., 1980). Posteriormente, o sistema de efluxo foi associado como um mecanismo de resistência de um amplo espectro que comprometiam a atividade de diversos antimicrobianos, sendo expressos em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (Joseph et al., 2008).

O sistema de efluxo ou bombas de efluxo multidrogas é um mecanismo de expulsão ativa de antimicrobianos do interior da célula microbiana (intracelular para o extracelular). Este mecanismo de resistência é realizado por proteínas integrais de transporte de membrana. Estas proteínas específicas são responsáveis pela eliminação de substâncias tóxicas do interior da célula bacteriana. As proteínas que fazem parte das bombas de efluxo são codificadas por genes localizados nos cromossomos ou nos plasmídeos (Costa et al., 2013).

Os genes localizados em plasmídeos podem ser perdidos caso o microrganismo não necessite da ação da bomba de efluxo no ambiente em que vive. Além disso, os genes de bomba de efluxo presentes nos plasmídeos podem ser transportados e adquiridos por microrganismos intraespécies ou interespecies, fornecendo-lhes uma resistência transferível (Butaye et al., 2003).

A expressão de genes de bombas de efluxo pode ocorrer por meio de mecanismos que necessitam de indução ou então por processo mutacional nos genes reguladores de expressão (Butaye et al., 2003). Além dessas formas, a expressão pode ser constitutiva, alterando as concentrações a um efluxo basal, que por sua vez pode contribuir para uma resistência intrínseca. Apesar do baixo nível de resistência que a expressão constitutiva confere ao ser associado a outros mecanismos de resistência, pode causar uma multirresistência aos antimicrobianos. Acredita-se

que alguns microrganismos portadores de bombas de efluxo multidrogas podem apresentar sua expressão de forma constitutiva e não constitutiva elevando a sua capacidade de resistência (Lomovskaya et al., 2001). Estima-se que o efluxo ativo de antimicrobianos confere uma resistência moderada causando uma elevação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) de até 64 vezes, devido ao aumento da expressão de bombas de efluxo (Broskey, 2000).

Cada sistema de efluxo possui a sua composição, número de regiões transmembranares abrangentes, substrato e fonte de energia específica que foram classificadas em superfamília. Em isolados de *S. aureus* já foram identificadas cinco superfamílias, sendo elas: a Superfamília grande facilitadora (*Major facilitator superfamily* - MFS); Superfamília ligada à ATP cassette (*ATP-binding cassette [ABC] superfamily*); Pequena família de resistência a múltiplos medicamentos (*Small multidrug resistance [SMR] family*); Superfamília de divisão celular de nodulação de resistência, (*Resistance-nodulation-cell division [RND] superfamily*) e a Superfamília de extrusão de multidrogas e de compostos tóxicos (*Multidrug and toxic compound extrusion [MATE] superfamily*) (Jang, 2016).

A MFS é considerada a mais importante, sendo composta pelos sistemas de efluxo: *NorA*, *NorB*, *NorC*, *Tet-38*, *LmrS*, *MdeA*, *SdrM*, *QacA* e *QacB*. Outra superfamília bastante estudada é a ABC; os sistemas de efluxo pertencentes a essa família são *msrA*, *sav1866*, *abcA*, *vgaA*, *vga(A)LC* e *vgaB* (Jang, 2016; Hassanzadeh et al., 2019). Além desses sistemas de resistência a antimicrobianos, um novo sistema de efluxo da superfamília RND (a FarE) foi identificada em *S. aureus* e possivelmente esse sistema contribuiu para resistência de ácidos graxos através do transporte de ácido araquidônico e linoleico (Alnaseri et al., 2015).

De modo geral, esses sistemas de efluxo podem ser classificados em transportadores ativos primários e secundários. O transporte ativo primário necessita de energia para realização do transporte dos antimicrobianos do meio intracelular para o extracelular. A energia utilizada pelo transporte ativo primário é derivada da hidrólise da Adenosina Trifosfato - ATP. Já os sistemas de transportes ativos secundários utilizam os gradientes de concentração de íons de Hidrogênio (H^+) ou de Sódio (Na^+)/concentração eletroquímica para transportar um antimicrobiano

através da membrana celular (Lekshmi et al., 2018), que indiretamente utiliza a energia derivada da hidrólise de ATP (Kumar e Varela, 2012).

As superfamílias MFS, SMR e MATE fazem parte do sistema de transporte ativo secundário; já a superfamília ABC realiza o transporte pelo sistema ativo primário (Schindler e Kaatz, 2016). Esses sistemas de transporte são capazes de transportar açúcares, metabólitos intermediários (Gibbons et al., 2003) e antimicrobianos, por meio de mecanismos de resistência eficazes utilizados por *Staphylococcus* spp. de grande impacto para Saúde Pública (Hassanzadeh et al., 2019).

Considerações Finais

A emergência de *Staphylococcus* spp. multirresistente é uma grave ameaça à saúde humana e animal. Nesse contexto, falhas na obtenção do leite de cabra e elaboração derivados lácteos e surgimento de novos mecanismos de resistência aos antimicrobianos são um perigo à Saúde Única. Além disso, a produção de leite de cabra e seus derivados quando realizada de forma inadequada exercem um importante papel na disseminação de agentes patogênicos multirresistentes, colocando em risco a saúde humana e animal.

Referências

- Adkins, P.R.F.; Middleton, J.R. Methods for diagnosing mastitis. **Veterinary Clinics Food Animal**, 34: 479-491, 2018.
- Alencar, S.P.; Mota, R.A.; Coelho, M.C.O.C.; Nascimento, S.A.; Abreu, S.R.O.; Castro, R.S. perfil sanitário dos rebanhos caprinos e ovinos no sertão de Pernambuco. **Ciência Animal Brasileira**, 11(1): 131-140, 2010.
- Almeida, J.F.; Aquino, M.H.C.; Magalhães, H.; Nascimento, E.R.; Pereira, V.L.A.; Ferreira, T.; Barreto, M.L. Principais alterações no leite por agentes causadores de mastite no rebanho caprino dos estados de Minas Gerais e Rio de Janeiro. **Arquivos do Instituto Biológico**, 80(1): 13-18, 2013.
- Alnaseri, H.; Arsic, B.; Schneider, J.E.; Kaiser, J.C.; Scinocca, Z.C.; Heinrichs, D.E.; Mcgavin, M.J. Inducible expression of a resistance-nodulation-division-type efflux pump in *Staphylococcus aureus* provides resistance to linoleic and arachidonic acids. **Journal of Bacteriology**, 197(11): 1893-1905, 2015.
- Ambler, R.P. The structure of β -lactamases. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London**, 16(289): 321-31, 1980.
- Ambler, R.P.; Coulson, A.F.W.; Frère, J.-M.; Ghuysen, J.-M.; Joris, B.; Forsman, M.; Levesque, R.C.; Tiraby, G.; Waley, S.G. A standard numbering scheme for the class A β -lactamases. **Biochemical Journal**, 276: 269-272, 1991.
- Andrade, M.A. Mastite bovina subclínica: prevalência, etiologia e testes de sensibilidade a drogas antimicrobianas. **A Hora Veterinária**, 20(119): 19-26, 2001.
- Andrade, N.P.C.; Peixoto, R.M.; Nogueira, D.M.; Krewer, C.C.; Costa, M.M. Perfil de sensibilidade aos antimicrobianos de *Staphylococcus* spp. coagulase negativa de um rebanho leiteiro caprino em Santa Maria da Boa Vista – PE. **Medicina Veterinária (UFRPE)**, 6(1): 1-6, 2012.
- Aragão, B.B.; Trajano, S.C.; Silva, J.G.; Oliveira, J.M.B.; Santos, A.S.; Melo, R.P.B.; Peixoto, R.M.; Mota R.A. Avaliação da contaminação por *Staphylococcus aureus* em queijo coalho artesanal elaborado com leite de cabra produzido no estado de Pernambuco. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 72(2): 615-622, 2020.
- Argudin, M.A.; Mendoza, M.C.; Rodicio, M.R. Food poisoning and *Staphylococcus aureus* enterotoxins. **Toxins**, 2: 1751-1774, 2010.
- Baig, S.; Johannesen, T.B.; Overballe-Petersen, S.; Larsen, J.; Larsen, A.R.; Stegger, M. Novel SCCmec Type XIII (9A) Identified in an ST152 Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. **Infection, Genetics and Evolution**, 61: 74-76, 2018.
- Balakuntla, J.; Prabhakara, S.; Arakere, G. Novel rearrangements in the staphylococcal cassette chromosome *mec* type V elements of Indian ST772 and ST672 methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains. **PLoS One**, 9(4): 1-8, 2014.
- Barrón-Bravo, O.G.; Gutiérrez-Chávez, A.J.; Ángel-Sahagún, C.A.; Montaldo, H.H.; Shepard, L.; Valencia-Posadas, M. Losses in milk yield, fat and protein contents according to different levels of somatic cell count in dairy goats. **Small Ruminant Research**, 113: 421-431, 2013.
- Barros, A.F.; Alves, E.S.A.; Silva, J.M.; Santos, T.M.C. Diagnóstico e etiologia de mastite

- subclínica em caprinos leiteiros. **Ciência Agrícola**, 16: 1-3, 2018.
- Becker, K.; Alen, S.V.; Idelevich, E.A.; Schleimer, N.; Seggewiß, J.; Mellmann, A.; Kaspar, U.; Peters, G. Plasmid-Encoded Transferable *mecB*-Mediated Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. **Emerging Infectious Diseases**, 24(2): 242-248, 2018.
- Bertrand, X.; Huguenin, Y.; Talon, D. First report of a catalase-negative methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. **Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases**, 43: 245-246, 2002.
- Bianchini, S.; Silva, L.B.G.; Silva, A.P.; Lima, J.C.O.; Falcão, D.P. Frequência e etiologia da mastite caprina na região do Cariri paraibano. **Medicina Veterinária (UFRPE)**, 4(1): 1-5, 2010.
- BRASIL. Casa Civil. Decreto-lei nº 923, de 10 de outubro de 1969. **Comercialização do leite**. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 13 de outubro de 1969. Disponível em: <[Medicina Veterinária \(UFRPE\), Recife, v.16, n.2 \(abr-jun\), p.136-151, 2022](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto-lei/1965-1988/del0923.htm#:~:text=DECRETO%2DLEI%20N%C2%BA%20923%2C%20DE%20%20DE%20OUTUBRO%20DE%201969.&text=Art.,as%20disposi%C3%A7%C3%B5es%20do%20artigo%20%2C%20BA.>. Acesso em: 11 mai. 2022.</p><p>Broskey, J.; Coleman, K.; Gwynn, M.N.; McCloskey, L.; Traini, C.; Voelker, L.; Warren, R. Efflux and target mutations as quinolone resistance mechanisms in clinical isolates of <i>Streptococcus pneumoniae</i>. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 45: 95-99, 2000.</p><p>Bush, K. Past and present perspectives β-Lactamases. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 62(10): 1-20, 2018.</p><p>Bush, K.; Bradford, P.A. Epidemiology of β-Lactamase-Producing pathogens. Clinical Microbiology Reviews, 33(2): 1-37, 2020.</p><p>Bush, K.; Jacoby, G.A.; Medeiros, A.A. A functional classification scheme for β-lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 39: 1211-1233, 1995.</p><p>Butaye, P.; Cloeckert, A.; Schwarz, S. Mobile genes coding for efflux-mediated antimicrobial resistance in Gram-positive and Gram-negative bacteria. International Journal of Antimicrobial Agents, 22: 205-210, 2003.</p><p>Cavalcante, M.P.; Filho, F.A.; Silva, N.S.; Almeida, M.G.R.; Barros, C.G.G.; Silva, M.C. Bactérias envolvidas nas mastites subclínicas de cabras da Região de Salvador, Bahia. Arquivos do Instituto Biológico, 80(1): 19-26, 2013.</p><p>Chambers, H.F.; Deleo, F.R. Waves of resistance: <i>Staphylococcus aureus</i> in the antibiotic era. Nature Reviews Microbiology, 7(9): 629-641, 2009.</p><p>Nicolas-Chanoine, M.H. Impact of β-lactamases on the clinical use of β-lactam antibiotics. International Journal of Antimicrobial Agents, 7: 21-26, 1996.</p><p>Conington, J.; Cao, G.; Stott, A.; Bünger, L. Breeding for resistance to mastitis in United Kingdom sheep, a review and economic appraisal. Veterinary Record, 162: 369-376, 2008.</p><p>Contreras, A.; Luengo, C.; Sánchez, A.; Corrales, J.C. The role of intramammary pathogens in dairy goats. Livestock Production Science, 79(3): 273-283, 2003.</p><p>Contreras, A.; Sierra, D.; Sanchez, A.; Corrales, J.C.; Marco, J. C.; Paape, M. J.; Gonzalo, C. Mastitis in small ruminants. Small Ruminant Research, 68: 145-153, 2007.</p><p>Costa, R.G.; Dal Monte, H.L.B.; Pimenta Filho, E.C.; Holanda Júnior, E.V.; Cruz, G.R.B.; Menezes, M.P.C. Typology and characterization of goat milk production systems in the Cariris Paraibanos. Revista Brasileira de Zootecnia, 39: 656-666, 2010.</p><p>Costa, S.S.; Viveiros, M.; Amaral, L.; Couto, I. Multidrug efflux pumps in <i>Staphylococcus aureus</i>: na update. Open Microbiology Journal, 7: 59-71, 2013.</p><p>Della Libera, A.M.M.P.; Araújo, W.P.; Blagitz, M.G.; Bastos, C.R.; Azedo, M.R.; Traldi, A.S. Mastitis after induced mammogenesis in a nulliparous goat. Arquivos do Instituto Biológico, 74(1): 29-31, 2007.</p><p>Dezfulian, A.; Salehian, M.T.; Amini, V.; Dabiri, H.; Azimirad, M.; Aslani, M.M.; Zali, M.R.; Fazel, I. Catalase-negative <i>Staphylococcus aureus</i> isolated from a diabetic foot ulcer. Iranian Journal of Microbiology, 2(3): 165-167, 2010.</p><p>Douafer, H.; Andrieu, V.; Phanstiel, O.; Brunel, J.M. Antibiotic adjuvants: make antibiotics great again! Journal of Medicinal Chemistry, 62(19): 8665-8681, 2019.</p><p>Džldić, S.; Šuškić, J.; Kos, B. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: biochemical</p></div><div data-bbox=)

- and genetic aspects. **Food Technology and Biotechnology**, 46: 11-21, 2008.
- Dzyubak, E.; Yap, M.N.F. The expression of antibiotic resistance methyltransferase correlates with mRNA stability independently of ribosome stalling. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 60: 7178-7188, 2016.
- Fernández, L.; Hancock, R.E. Adaptive and mutational resistance: role of porins and e_x pumps in drug resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, 4(4): 661-681, 2012.
- Fišarová, L.; Pantůček, R.; Botka, T.; Doškař, J. Variability of resistance plasmids in coagulase-negative staphylococci and their importance as a reservoir of antimicrobial resistance. **Research in Microbiology**, 170(2): 105-111, 2019.
- Furtado, G. H.; Rocha, J.; Hayden, R.; Solem, C.; Macahilig, C.; Tang, W. Y.; Chambers, R.; Figueiredo, M. L. N.; Johnson, C.; Stephens, J.; Haider, S. Early switch/early discharge opportunities for hospitalized patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* complicated skin and soft tissue infections in Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 23(2): 86-94, 2019.
- Garino Jr., F.; Matos, R.A.T.; Miranda Neto, E.G.; Bernardino, J.N.N.; Santos, E.D.; Aguiar, G.M.N. Mastite clínica caprina causada por *Arcanobacterium pyogenes*. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 64(4): 1070-1073, 2012.
- Ge, C.; Wei, C.; Yang, B.X.; Cheng, J.; Huang, Y.S. Conjunctival microbiome changes associated with fungal keratitis: metagenomic analysis. **International Journal of Ophthalmology**, 12(2): 194-200, 2019.
- Ghavghani, F.R.; Rahbarnia, L.; Naghili, B.; Dehnad, A.; Bazmani, A.; Varshochi, M.; Ghaffari Agdam, M.H. Nasal and extra nasal MRSA colonization in hemodialysis patients of north-west of Iran. **BMC Research Notes**, 12(1): 1-5, 2019.
- Gibbons, S.; Oluwatuyi, M.; Kaatz, G.W. A novel inhibitor of multidrug efflux pumps in *Staphylococcus aureus*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 1: 13-17, 2003.
- Giedraitiene, A.; Vitkauskienė, A.; Naginiene, R.; Pavilonis, A. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. **Medicina**, 47: 137-146, 2011.
- Gökdağ, A.; Sakarya, E.; Contiero, B.; Gottardo, F. Milking characteristics, hygiene and management practices in Saanen goat farms: a case of Canakkale province, Turkey. **Italian Journal of Animal Science**, 19(1): 213-221, 2020.
- Gottardi, C.P.T.; Muricy, R.F.; Cardoso, M.; Schmidt, V. Qualidade higiênica de leite caprino por contagem de coliformes e estafilococos. **Ciência Rural**, 38: 743-748, 2008.
- Guignard, B.; Entenza, J.M.; Moreillon, P. β -lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Current Opinion in Pharmacology**, 5: 479-489, 2005.
- Haenlein, G.F.W. About the evolution of goat and sheep milk production. **Small Ruminant Research**, 68(1): 3-6, 2007.
- Harrison, E.M.; Coll, F.; Toleman, M.S.; Blane, B.; Brown, N.M.; Török, M.E.; Parkhill, J.; Peacock, S.J. Genomic surveillance reveals low prevalence of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the East of England. **Scientific Reports**, 7(1): 1-7, 2017.
- Hassanzadeh, S.; Sara Ganjloo; Pourmand, M.R.; Mashhadi, R.; Ghazvini, K. Epidemiology of Efflux Pumps genes mediating Resistance among *Staphylococcus aureus*; a systematic review. **Microbial Pathogenesis**, 139: 1-19, 2019.
- Hermans, K.; Devriese, L. A.; Haesebrouck, F., 2008. In: Gyles, C.L., Prescott, J.F., Songer, J.G., Thoen, C.O. **Pathogenesis of Bacterial Infections in Animals**. 4 ed. United States: Blackwell Publishing Professional, 2008. 43-57p.
- Hiramatsu, K.; Cui, L.; Kuroda, M.; Ito, T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **International Journal of Medical Microbiology**, 9(10): 486-493, 2002.
- IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Produção da Pecuária Municipal**. Censo Agropecuário, p. 46-62, 2017. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/3093/agro_2017_resultados_preliminaes.pdf>. Acesso em 02 mai. 2022.
- Ito, T.; Hiramatsu, K. Acquisition of methicillin resistance and progression of multiantibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Yonsei Medical Journal**, 39(6): 526-533, 1998.

- Jang, S. Multidrug efflux pumps in *Staphylococcus aureus* and their clinical implications. **Journal of Microbiology**, 54(1): 1-8, 2016.
- Jaurin, B.; Grundstrom, T. *ampC* cephalosporinase of *Escherichia coli* K-12 has a different evolutionary origin from that of β -lactamases of the penicillinase type. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 78(8):4897-4901, 1981.
- Jevons, M.P. "Celbenin" - resistant *Staphylococci*. **British Medical Journal**, 1(5219): 124-125, 1961.
- Johler, S.; Macori, G.; Bellio, A.; Acutis, P.L.; Gallina, S.; Decastelli L. Short communication: Characterization of *Staphylococcus aureus* isolated along the raw milk cheese production process in artisan dairies in Italy. **Journal of Dairy Science**, 101(4): 1-6, 2018.
- Joseph, B.; Ramteke, W.P.; Thomas, G. Cold active microbial lipases: Some hot issues and recent developments. **Biotechnology Advances**, 26(5): 457-470, 2008.
- Kim, C.; Milheirico, C.; Gardete, S.; Holmes, M.A.; Holden, M.T.G.; Lencastre, H.; Tomasz, A. Properties of a novel PBP2A protein homolog from *Staphylococcus aureus* strain LGA251 and its contribution to the β -lactam-resistant phenotype. **Journal of Biological Chemistry**, 287(44): 36854-36863, 2012.
- Koop, G.; Van Werven, T.; Schuiling, H.J.; Nielen, M. The effect of subclinical mastitis on milk yield in dairy goats. **Journal of Dairy Science**, 93(12): 5809-5817, 2010.
- Kumar, S.; Varela, M.F. Biochemistry of bacterial multidrug efflux pumps. **International Journal of Molecular Sciences**, 13(4): 4484-4495, 2012.
- Lakhundi, S.; Zhanga, K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: molecular characterization, evolution, and epidemiology. **Clinical Microbiology Reviews**, 31(4): 1-103, 2018.
- Langoni, H.; Domingues, P.F.; Baldini, S. Mastite caprina: seus agentes e sensibilidade frente a antimicrobianos. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, 13(1): 51-54, 2006.
- Langoni, H.; Citadella, J.C.C.; Machado, G.P.; Faccioli, P.Y.; Lucheis, S.B.; Silva, A.V. Aspectos microbiológicos e citológicos do leite na mastite caprina subclínica. **Veterinária e Zootecnia**, 19: 815-822, 2012.
- Le Blanc, S.J.; Lissemore, K.D.; Kelton, D.F.; Duffield, T.F.; Leslie, K.E. Major advances in disease prevention in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, 89(4): 1267-1279, 2006.
- Lee, S.H.I.; Camargo, C.H.; Gonçalves, J.L.; Cruz, A.G.; Sartori, B.T.; Machado, M.B.; Oliveira, C.A.F. Characterization of *Staphylococcus aureus* isolates in milk and the milking environment from small-scale dairy farms of São Paulo, Brazil, using pulsed-field gel electrophoresis. **Journal of Dairy Science**, 95: 7377-7383, 2012.
- Lekshmi, M.; Ammini, P.; Jones Adjei, L.M.S.; Shrestha, U.; Kumar, S.; Varela, M.F. Modulation of antimicrobial efflux pumps of the major facilitator superfamily in *Staphylococcus aureus*. **AIMS Microbiology**, 4(1): 1-18, 2018.
- Li, D.; Yanga, M.; Hub, J.; Zhanga, Y.; Chang, H.; Jinb, F. Determination of penicillin G and its degradation products in a penicillin production wastewater treatment plant and the receiving river. **Water Research**, 42: 307-317, 2008.
- Lima, M.C.; Souza, M.C.C.; Espeschit, I.F.; Maciel, P.A.C.C.; Sousa, J.E.; Moraes, G.F.; Ribeiro Filho, J.D.; Moreira, M.A.S. Mastitis in dairy goats from the state of Minas Gerais, Brazil: profiles of farms, risk factors and characterization of bacteria. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 38(9): 1742-1751, 2018.
- Lin, J.; Nishino, K.; Roberts, M.C.; Tolmasky, M.; Aminov, R.I.; Zhang, L. Mechanisms of antibiotic resistance. **Frontiers in Microbiology**, 6: 1-3, 2015.
- Lomovskaya, O.; Warren, M.S.; Lee, A.; Galazzo, J.; Fronko, R.; Lee, M.; Blais, J.; Cho, D.; Chamberland, S.; Renau, T.; Leger, R.; Hecker, S.; Watkins, W.; Hoshino, K.; Ishida, H.; Lee, V.J. Identification and characterization of inhibitors of multidrug resistance efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*: novel agents for combination therapy. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 45: 105-116, 2001.
- Luccock, J. **Notas sobre o Rio de Janeiro e partes Meridionais do Brasil tomadas durante uma estada de dez anos nesse país, de 1808 a 1818**. São Paulo: Martins Fontes, (Biblioteca Histórica Brasileira), 1942. 435p.
- Machado, G.P.; Silva, R.C.; Guimarães, F.F.; Salina, A.; Langoni, H. Detection of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* and *Escherichia coli* in Brazilian mastitic milk goats by multiplex-PCR.

- Pesquisa Veterinária Brasileira**, 38(7): 1358-1364, 2018a.
- Machado, G.P.; Guimarães, F.F.; Menozzi, B.D.; Salina, A.; Possebon, F.S.; Langoni, H. Ocorrência, patógenos e fatores de risco para mastite subclínica em cabras leiteiras. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 70(5): 1665-1670, 2018b.
- Mahlangu, P.; Maina, N.; Kagira, J. prevalence, risk factors, and antibiogram of bacteria isolated from milk of goats with subclinical mastitis in Thika East subcounty, Kenya. **Journal of Veterinary Medicine**, 3801479: 1-8, 2018.
- McMurry, L.; Petrucci Jr., R.E.; Levy, S.B. Active efflux of tetracycline encoded by four genetically different tetracycline resistance determinants in *Escherichia coli*. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 77: 3974-3977, 1980.
- Medeiros A.A. Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generations of β -lactam antibiotics. **Clinical Infectious Diseases**, 24(1): 19-45, 1997.
- Mehrotra, M.; Wang, G.; Johnson, W.M. Multiplex PCR for detection of genes for *Staphylococcus aureus* enterotoxins, exfoliative toxins, toxic shock syndrome toxin 1, and methicillin resistance. **Journal of Clinical Microbiology**, 38(3): 1032-1035, 2000.
- Moura, G.S.; Marques, M.F.S.; De Souza, F.N.; Da Costa, L.B.B.C.; Abad, A.C.A.; Mota, R.A. Catarrhal mastitis by *Staphylococcus simulans* in a nulliparous goat. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, 55(3): 1-5, 2018.
- Nakagawa, S.; Taneike, I.; Mimura, D.; Iwakura, N.; Nakayama, T.; Emura, T.; Kitatsuji, M.; Fujimoto, A.; Yamamoto, T. Gene sequences and specific detection for Panton-Valentineleukocidin. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 328(4): 995-1002, 2005.
- Neves, P.B.; Medeiros, E.S.; Sá, V.V.; Camboim, E.K.A.; Junior, F.G.; Mota, R.A.; Azevedo, S.S. Perfil microbiológico, celular e fatores de risco associados à mastite subclínica em cabras no semiárido da Paraíba. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 30(5): 379-384, 2010.
- Olalla, M.; Ruiz-López, M.D.; Navarro, M.; Artacho, R.; Cabrera, C.; Giménez, R.; Rodriguez, C.; Mingorance, R. Nitrogen fractions of Andalusian goat milk compared to similar types of commercial milk. **Food Chemistry**, 113(3): 835-838, 2009.
- Oliveira, A.P.D.; Costa, M.M.; Nogueira, D.M.; Dias, F.S. Characterisation of *Staphylococcus aureus* strains from milk and goat cheese and evaluation of their inhibition by gallic acid, nisin and velame of the Brazilian Caatinga. **International Journal of Dairy Technology**, 73(2): 1-12, 2019.
- Ouellette, M.; Bissonnette, L.; Roy, P.H. Precise insertion of antibiotic resistance determinants into Tn21-like transposons: nucleotide sequence of the OXA-1 beta-lactamase gene. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 84(1): 7378-7382, 1987.
- Paterson, G.K.; Larsen, A.R.; Robb, A.; Edwards, G.E.; Pennycott, T.W.; Foster, G.; Mot, D.; Hermans, K.; Baert, K.; Peacock, S.J.; Parkhill, J.; Zadoks, R.N.; Holmes, M. A. The newly described *mecA* homologue, *mecALGA251*, is present in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from a diverse range of host species. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 67: 2809-2813, 2012.
- Peixoto, R.M.; França, C.A.; Júnior, A.F.S.; Veschi, J.L.A.; Costa, M.M. Etiologia e perfil de sensibilidade antimicrobiana dos isolados bacterianos da mastite em pequenos ruminantes e concordância de técnicas empregadas no diagnóstico. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 30(9): 735-740, 2010.
- Peixoto, R.M.; Amanso, E.S.; Cavalcante, M.B.; Azevedo, S.S.; Pinheiro Junior, J.W.; Mota, R.A.; Costa, M.M. Fatores de risco para mastite infecciosa em cabras leiteiras criadas no estado da Bahia. **Arquivos do Instituto Biológico**, 79(1): 101-105, 2012.
- Pereira, P.F.V.; Stotzer, E.S.; Pretto-Giordano, L.G.; Müller, E.E.; Lisboa, J.A.N. Fatores de risco, etiologia e aspectos clínicos da mastite em ovelhas de corte no Paraná. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 34(1): 1-10, 2014.
- Perry, J.; Waglechner, N.; Wright, G. The prehistory of antibiotic resistance. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, 6(6): 1-8, 2016.
- Piewngam, P.; Otto, M. Probiotics to prevent *Staphylococcus aureus* disease? **Gut Microbes**, 11(1): 1-8, 2019.
- Powers, M.E.; Wardenburg, J.B. Igniting the fire: *Staphylococcus aureus* virulence factors in the pathogenesis of sepsis. **PLoS Pathogens**, 10(2): 1-5, 2014.

- Raetz, C.R.; Whitfield, C. Lipopolysaccharide endotoxins. **Annual Review of Biochemistry**, 71: 635-700, 2002.
- Richmond, M.H.; Sykes, R.B. The β -lactamases of gram-negative bacteria and their possible physiological roles. **Advances in Microbial Physiology**, 9: 31-88, 1973.
- Rizzo, H.; Dantas, A.C.; Guimarães, J.A.; Melo, L.H.E.; Oliveira, C.C.M.; Souto, P.C.; Ono, M.S.B.; Cruz, J.A.L.O.; Mendonça, F.S.; Abad, A.C.A.; Mota, R.A.; Siqueira Filho, R.S.; Almeida, E.L. Tratamentos clínico-cirúrgicos de mastite gangrenosa unilateral em caprinos por diferentes tipos de cicatrização. **Scientia Plena**, 11(4): 1-9, 2015.
- Salaberry, S.R.S.; Saldenber, A.B.S.; Zuniga, E.; Gonsales, F.F.; Melville, P.A.; Benites, N.R. Análise microbiológica e perfil de sensibilidade do *Staphylococcus* spp. em mastite subclínica de caprinos leiteiros. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 68(2): 336-344, 2016.
- Salahuddin, P.; Kumar, A.; Khan, A.U. Structure, function of serine and Metallo- β -lactamases and their inhibitors. **Current Protein & Peptide Science**, 19: 130-144, 2018.
- Santos, A.L.; Santos, D.O.; Freitas, C.C.; Ferreira, B.L.A.; Afonso, I.F.; Rodrigues, C.R.; Castro, H.C. *Staphylococcus aureus*: visiting a strain of clinical importance. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, 43(6): 413-423, 2007.
- Santos, B.M.; Oliveira, M.E.G.; Sousa, Y.R.F.; Madureira, R.M.F.M.; Pintado, M.M.E.; Gomes, A.M.P.; Souza, E.L.; Queiroga, R.C.R.E. Caracterização físico-química e sensorial de queijo de coalho produzido com mistura de leite de cabra e de leite de vaca. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, 70(3): 302-310, 2011.
- Santos, A.S.; Lima, D.C.V.; Abad, A.C.A.; Oliveira, P.R.F.; Silva, J.G.; Moura, G.S.; Silva, A.T.F.; Amorim, V.S.; Costa, M.M.; Mota, R.A. Antimicrobial resistance profile of non-*aureus* isolates from buffalo, goat and sheep mastitis in the Northeast region of Brazil. **Journal of Dairy Research**, 87(3): 1-5, 2020.
- Santos Júnior, D.A.; Matos, R.A.T.; Melo, D.B.; Júnior, F.G.; Simões, S.V.D.; Neto, E.G.M. Etiology and in vitro antimicrobial sensitivity of isolated bacteria from goats with mastitis in the sertão and cariri of Paraíba. **Ciência Animal Brasileira**, 20: 1-11, 2019.
- Sanz Sampelayo, M.R.; Chilliard, Y.; Schmidely, P.H.; Boza, J. Influence of type of diet on the fat constituents of goat and sheep milk. **Small Ruminant Research**, 68: 42-63, 2007.
- Schindler, B.D.; Kaatz, G.W. Multidrug efflux pumps of Gram-positive bacteria. **Drug Resistance Updates**, 27: 1-13, 2016.
- Schito, G.C. The importance of the development of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. **Clinical Microbiology and Infection**, 12: 3-8, 2006.
- Schmidt, V.; Pinto, A.T.; Schneider, R.N.; Silva, F.F.P.; Mello, F.A. Caracterização da mastite subclínica em caprinos produzidos em sistema orgânico no Rio Grande do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 29(9): 774-778, 2009.
- Selvaggi, M.; Laudadio, V.; Dario, C.; Tufarelli, V. Major proteins in goat milk: an updated overview on genetic variability. **Molecular Biology Reports**, 41(2): 1035-1048, 2014.
- Silva, E.R.; Siqueira, A.P.; Martins, J.C.D.; Ferreira, W.P.B.; Silva, N. Identification and in vitro antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus* species isolated from goat mastitis in the Northeast of Brazil. **Small Ruminant Research**, 55: 45-49, 2004.
- Skinner, D.; Keefer, C.S. Significance of bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. **Archives of Internal Medicine**, 68(5): 851-875, 1941.
- Soares, L.C.; Pereira, I.A.; Coelho, S.M.O.; Cunha, C.M.M.; Oliveira, D.F.B.; Miranda, A.N.; Souza, M.M.S. Caracterização fenotípica da resistência a antimicrobianos e detecção do gene *mecA* em *Staphylococcus* spp. coagulase-negativos isolados de amostras animais e humanas. **Ciência Rural**, 38(5): 1346-1350, 2008.
- Song, X.; Huang, X.; Xu, H.; Zhang, C.; Chen, S.; Liu, F.; Guan, S.; Zhang, S.; Zhu, K.; Wu, C. The prevalence of pathogens causing bovine mastitis and their associated risk factors in 15 large dairy farms in China: An observational study. **Veterinary Microbiology**, 247: 1-14, 2020.
- Souza, E.L.; Costa, A.C.V.; Garcia, E.F.; Oliveira, M.E.G.; Souza, W.H.; Queiroga, R.C.R.E. Qualidade do queijo de leite de cabra tipo Coalho condimentado com cumaru (*Amburana cearensis* A.C. Smith). **Brazilian Journal of Food Technology**, 14(3): 220-225, 2011.
- Souza, V.; Martins, P.Y.F.; Pinto, D.S.; Fernandes, D.R.; Lima, A.R. Sensibilidade antimicrobiana

- de *Staphylococcus aureus* isolados no leite de cabras com mastite subclínica. **Comunicado Técnico On-line** 167, 2017.
- Souza, B.S.V.; Sousa Silva, K.C.; Alves Parente, A.F.; Borges, C.L.; Paccetz, J.D.; Pereira, M.; Maria De Almeida, S.C.; Giambiagi-Marval, M.; Silva Bailão, M.G.; Parente-Rocha, J.A. The influence of pH on *S. saprophyticus* iron metabolism and the production of siderophores. **Microbes and Infection**, 21(10): S1286-4579, 2019.
- Spanamberg, A.; Sanches, E.M.C.; Santurio, J.M.; Ferreiro, L. Mastite micótica em ruminantes causada por leveduras. **Ciência Rural**, 39(1): 282-290, 2009.
- Suarez, C.; Gudiol, F. Beta-lactam antibiotics. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, 27(2): 116-129, 2009.
- Sultan, I.; Rahman, S.; Jan, A.T.; Siddiqui, M.T.; Mondal, A.H.; Haq, Q.M.R. Antibiotics, resistome and resistance mechanisms: a bacterial perspective. **Frontiers in Microbiology**, 21(9): 1-16, 2018.
- Teixeira, W.C.; Santos, H.P.; Silva, J.C.R.; Rizzo, H.; Marvulo, M.F.V.; Castro, R.S. Perfil zoonosológico dos rebanhos caprinos e ovinos em três mesorregiões do estado do Maranhão, Brasil. **Acta Veterinaria Brasilica**, 9(1): 34-42, 2015.
- Vargas, M.; Cháfer, M.; Albors, A.; Chiralt, A.; González-Martínez, C. Physicochemical and sensory characteristics of yoghurt produced from mixtures of cows and goats milk. **International Dairy Journal**, 18(12): 1146-1152, 2008.
- Williams, J.D. β -lactamases and β -lactamase inhibitors. **International Journal of Antimicrobial Agents**, 12(1): S3-S7, 1999.
- Wright, G.D. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Chemical Communications**, 47(11): 4055-4061, 2011.
- Xing, X.; Zhang, Y.; Wu, Q.; Wang, X.; Ge, W.; Wu, C. Prevalence and characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from goat milk powder processing plants. **Food Control**, 59: 644-650, 2016.
- Zhang, H.Z.; Hackbarth, C.J.; Chansky, K.M.; Chambers, H.F. A proteolytic transmembrane signaling pathway and resistance to beta-lactams in staphylococci. **Science**, 291: 1962-1965, 2001.