

## **Resistência antimicrobiana em *Staphylococcus* sp. causadores de Mastite Bovina – revisão de literatura**

### **Antimicrobial resistance in *Staphylococcus* sp. causes of Bovine Mastitis – literature review**

DOI:10.34119/bjhrv6n1-340

Recebimento dos originais: 30/01/2023

Aceitação para publicação: 27/02/2023

#### **Gabriela Regina Silveira do Nascimento**

Graduada em Medicina Veterinária

Instituição: Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES)

Endereço: Rua 22, Esq. c/ Av. 21, S/N, Setor Aeroporto, CEP: 75833-130, Mineiros - GO

E-mail: gabrielaregina936@gmail.com

#### **Carolina de Alvarenga Cruz**

Doutora em Medicina Veterinária Preventiva

Instituição: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho

Endereço: Via de Acesso Professor Paulo Donato Castellane Castellane S/N, Vila Industrial,

CEP: 14884-900

E-mail: carol\_a\_cruz@yahoo.com.br

#### **Ariel Eurides Stella**

Pós-Doutorado em Microbiologia

Instituição: Universidade Federal de Jataí (UFJ)

Endereço: BR 364, km 195, Nº 3800, CEP: 75801-615, Jataí - GO

E-mail: ariel\_stella@ufj.edu.br

#### **Raphaella Barbosa Meirelles-Bartoli**

Doutora em Medicina Veterinária Preventiva

Instituição: Universidade Federal de Jataí (UFJ)

Endereço: BR 364, km 195, Nº 3800, CEP: 75801-615, Jataí - GO

E-mail: raphaella@ufj.edu.br

#### **Gabriel Brom Vilela**

Mestrando em Sustentabilidade na Agricultura

Instituição: Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES)

Endereço: Rua 22, Esq. c/ Av. 21, S/N, Setor Aeroporto, CEP: 75833-130, Mineiros - GO

E-mail: gabrielbrom@hotmail.com

#### **Andresa de Cássia Martini Mendes**

Pós-doutora em Biologia Molecular

Instituição: Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES)

Endereço: Avenida Guapó, Qd. 45, Lt. 02, Setor Maysa I, CEP 75380-289, Trindade - GO

E-mail: andresa.martini@unifimes.edu.br

**Priscila Chediek Dall'Acqua**

Doutora em Reprodução Animal

Instituição: Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES)

Endereço: Rua 22, Esq. c/ Av. 21, S/N, Setor Aeroporto, CEP: 75833-130, Mineiros - GO

E-mail: priscila.chediek@unifimes.edu.br

**Eric Mateus Nascimento de Paula**

Doutor em Medicina Veterinária Preventiva

Instituição: Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES)

Endereço: Rua 22, Esq. c/ Av. 21, S/N, Setor Aeroporto, CEP: 75833-130, Mineiros - GO

E-mail: ericmateus@unifimes.edu.br

**RESUMO**

A mastite bovina é uma infecção que acomete a glândula mamária das vacas, normalmente durante o período de lactação, inúmeras vezes causadas por bactérias, originando diversos prejuízos econômicos, bem como o abandono da atividade no ramo de produção leiteira devido as grandes dificuldades de controlar essa doença. Além disso, o aumento da resistência de antimicrobianos gera uma preocupação em Saúde Pública, especialmente quando relacionadas à alguns gêneros como o *Staphylococcus* sp., em que já são identificadas cepas resistentes, apresentando fatores de virulência associados a genes de resistência. Portanto, este trabalho tem como objetivo discutir sobre a resistência antimicrobiana das cepas de *Staphylococcus* sp. responsáveis por causar mastite bovina. Para isso, foram realizadas pesquisas nas bases de dados como, SciELO, periódico capes e PubMed. Após a realização da pesquisa foi possível observar que o *Staphylococcus* sp. são resistentes a diversos antimicrobianos utilizados na rotina veterinária, possuindo grande capacidade de acometer a saúde pública. Diante do exposto, conclui-se que a execução de medidas profiláticas assim como a capacitação dos funcionários afim de diminuir os prejuízos econômicos, disseminação do patógeno e a resistência antimicrobiana são de suma importância.

**Palavras-chave:** antibióticos, bovinocultura, glândula mamária, sensibilidade, Staphylococcaceae.

**ABSTRACT**

Bovine mastitis is an infection that affects the mammary gland of cows, usually during the lactation period, many times caused by bacteria, causing several economic losses in which it settles, as well as the abandonment of the activity in the dairy production branch due to the large difficulties in controlling the disease and the increase in antimicrobial resistance conducive to its introduction into the food chain transmitting resistant strains, presenting virulence factors such as resistance genes, becoming a huge factor of public health concern. Therefore, this work aims to address the antimicrobial resistance of strains of *Staphylococcus* sp. responsible for causing bovine mastitis. For this, searches were carried out in databases such as SciELO, capes journal and PubMed. After carrying out the research, it was possible to observe that *Staphylococcus* sp. are resistant to several antimicrobials used in veterinary routine, having a great capacity to affect public health. In view of the above, it is concluded that the implementation of prophylactic measures as well as the training of employees in order to reduce economic losses, spread of the pathogen and antimicrobial resistance are of paramount importance.

**Keywords:** antibiotics, cattle farming, mammary gland, sensitivity, Staphylococcaceae.

## 1 INTRODUÇÃO

Considerada a doença infecciosa mais frequentemente observada na pecuária leiteira, a mastite vem desencadeando problemas ao estado de saúde da glândula mamária de vacas em lactação propiciando redução na produção de leite dos quartos mamários afetados, decorrente de tais acontecimentos, obtém-se perdas da produção de leite. Consequentemente, afeta substancialmente a saúde e o bem-estar animal, em que essas produtoras leiteiras não recebem um ambiente e manejo adequado gerando desconforto para que possam expressar todo seu potencial genético, bem como a renda obtida. A mastite bovina é derivada principalmente de patógenos comuns que habitam o úbere, como estafilococos, estreptococos e espécies coliformes (RUEGG *et al.*, 2017).

A etiologia da mastite é complexa, pois consiste em uma interação animal, ambiente e organismo. Os patógenos encarregados pela mastite bovina podem se dispersar em dois grupos conforme sua ascendência e o modo de transmissão: contagiosos e ambientais. Um dos gêneros que mais frequentemente está relacionado a doença sem dúvidas é o *Staphylococcus* sp. (CONDAS *et al.*, 2017) que constantemente são diagnosticados em leite mastítico, causando infecções persistentes e sintomatologia grave de acordo com o grau clínico (SILVA *et al.*, 2018).

Devido à grande extensão desse problema, em que uma proporção relativamente alta de vacas leiteiras apresentam um quadro de mastite subclínica, que em outras palavras em uma Contagem de Células Somáticas (CCS) elevada, caracterizando-se pela ausência de sinais clínicos, o que gera dificuldades de diagnóstico e de tratamento. A mastite subclínica afeta a produção e qualidade do leite, sendo assim caracterizada pela aparição de componentes inflamatórios no leite. Estudos metagenômicos atuais indicam que as secreções mamárias de quartos clinicamente saudáveis podem abrigar marcadores genômicos de diversos grupos bacterianos, a grande maioria dos quais não são associados à mastite (DERAKHSHANI *et al.*, 2018).

Além disso, o seguimento de genes rRNA 16S bacteriano manifestou que as amostras de colostro e leite apanhadas de quartos não mastíticos contêm marcadores genéticos de diversos grupos bacterianos que geralmente não são detectados pelas técnicas convencionais de cultura. O surgimento do conceito de microbiota intramamária contradiz, portanto, a visão tradicional de que o leite em um quarto úbere saudável é estéril (RAINARD *et al.*, 2017). É extensamente aceito que a colonização microbiana do ápice da teta e do canal do teto tem o papel principal no desenvolvimento das mastites. Além disso, análises de perfis da microbiota

do leite, pele do teto, fezes e da cama dos animais, sugerem que as bactérias da pele do teto são as principais fontes da microbiota do leite (FEHR *et al.*, 2017).

Diante desse cenário é importante ressaltar a relevância de se estudar a resistência antimicrobiana desse grupo específico de bactérias. Acredita-se que o patógeno possa ser transmitido de animais para humanos reciprocamente devido a interações com os mesmos. Portanto, cepas de *Staphylococcus aureus* Meticlina Resistentes (MRSA) são apontadas em seus sistemas. Isso significa que as taxas de infecção entre as diferentes espécies podem variar consideravelmente (SILVA *et al.*, 2018).

Em busca de combater a enfermidade, produtores rurais administram antimicrobianos por conta própria sem a orientação e supervisão de um profissional capacitado, submetendo a ineficácia e frustração quanto ao tratamento, aumentando o risco de resistência à antibióticos. Autoridades de Saúde Pública consideram a mastite, gerada por esse patógeno, uma questão relevante, uma vez que estes podem ser localizados em fazendas e granjas leiteiras onde as vacas produzem leite ou derivados. Isso porque o patógeno pode ser transmitido por meio de leite ou derivados contaminados. A vigilância constante de indicadores epidemiológicos é necessária (SILVA *et al.*, 2018).

Vale evidenciar que o presente trabalho tem como objetivo discorrer sobre os principais aspectos que envolvem o desenvolvimento e a ocorrência da resistência antimicrobiana em *Staphylococcus* sp. relacionados a quadro de mastite bovina, bem como a importância do manejo adequado durante a lactação e ordenha de vacas leiteiras com ênfase no uso indiscriminado de antibióticos.

## 2 METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma pesquisa bibliográfica que visa abordar sobre a resistência antimicrobiana das espécies de *Staphylococcus* sp. causadoras de mastite bovina além do seu impacto na saúde animal e saúde pública. Para tanto, foram realizadas pesquisas nas bases de dados como, SciELO, PubMed e Periódicos Capes, que abordem acerca de: Resistência antimicrobiana; *Staphylococcus* sp; Mastite Bovina. Os critérios de inclusão para a elaboração desta revisão foram: artigos publicados a partir de 2011, artigos em português, inglês e espanhol. E os critérios de exclusão foram: artigos publicados a mais de 11 anos, artigos publicados em outras línguas e que não abordem acerca do assunto proposto.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 PRINCIPAIS ESPÉCIES DE *STAPHYLOCOCCUS* SP. CAUSADORES DE MASTITE BOVINA

Os *Staphylococcus* sp. correspondem a um grupo de bactérias Gram-positivas que possuem um formato arredondado, sendo cocos que podem ser visualizados ao microscópio nos mais diversos arranjos, tais como isolados, em pares, ou no seu aspecto mais característico, na forma de cachos. Essas bactérias são catalase-positivas, com aproximadamente 0,5 a 1,5 micrômetro de diâmetro, imóveis, não esporuladas e geralmente não encapsuladas. Boa parte das espécies de *Staphylococcus* sp são anaeróbias facultativas, capazes de crescer em ambiente com ou sem oxigênio. Descritas halotolerantes, podendo crescer em concentrações aumentadas de sais, resistentes à dessecação (MELO *et al.*, 2012).

As espécies de *Staphylococcus* sp. podem ser classificadas de acordo com dois grupos: presença e ausência da enzima coagulase. É uma bactéria extremamente resistente às condições do meio, como o ressecamento e calor, sensível a clorexidina e possui crescimento em ágar sangue. Dessa forma, as espécies que possuem a enzima são denominadas coagulase-positiva, sendo o *Staphylococcus aureus* a única espécie desse grupo. Já as espécies que não possuem coagulase são chamadas de coagulase-negativa (CONDAS *et al.*, 2017).

O uso de drogas injetáveis associadas a higiene precária, favorecem a infecção de glândulas mamárias por esse grupo de microrganismos. É atualmente um dos microrganismos mais comuns nas infecções piogênicas. Colonizam água, terra, produtos derivados de animais, como queijos, leite, carne e ovos. São um grupo de microrganismos de ascendência contagiosa possuindo alta preponderância adquirindo destaque pois são rotineiramente identificados em casos clínicos e subclínicos de mastite bovina (MELO *et al.*, 2012; CONDAS *et al.*, 2017).

##### 3.1.1 *Staphylococcus aureus*

O *Staphylococcus aureus* possui grande destaque entre as demais bactérias, se tornando de extrema importância por possuir enorme capacidade de causar mastite em bovinas leiteiras, uma vez que está diretamente relacionado à resistência a antibióticos, alterando o índice de cura em saúde animal (MELO *et al.*, 2012). Infecções causadas por *S. aureus* se caracterizam-se por variarem de hiperaguda à subclínica. Sendo nesta última, observado na forma de casos crônicos associados a atrofia alveolar mamária, pequenos abscessos e fibrose. Este quadro limita a fagocitose das células de ação e a atuação de antibióticos, originando infecções acentuadas no tecido dos quartos mamários, resultando em eventos de liberação de bactérias acompanhados de ampliação de CCS (KREWER *et al.*, 2013).

Na pecuária leiteira, a relevância de se cuidar das glândulas mamárias deve ser uma tarefa realizada periodicamente, através da fiscalização do conjunto de teteiras, do equipamento que realiza a ordenha e das mãos do ordenhador pois são importantes meios de transmissão e obtenção do *S. aureus*. E a partir disso, afetam os animais por meio da produção de toxinas e pela indução de inflamação piogênica. Portanto, ações de eliminação dessa bactéria devem ser cada vez mais repassadas aos produtores e funcionários (KREWER *et al.*, 2013).

### 3.1.2 Staphylococcus não aureus

Os *Staphylococcus* não aureus (antigamente chamados de *Staphylococcus coagulase* negativos - CNS) são conhecidos por possuírem característica oportunista, sendo encontrado na microbiota superficial do úbere ocasionando mastite. É necessária a realização de testes para verificação da sensibilidade *in vitro* a fim de evitar variações no perfil, acarretando resistência comprometendo a recuperação do animal. É um grupo frequentemente isoladas do leite de vaca (MELO *et al.*, 2012; CONDAS *et al.*, 2017).

Essas espécies possuem ação contraditória em relação à homeostase do úbere. Enquanto algumas são prejudiciais à saúde do úbere, outras conferem proteção contra as infecções pelos principais patógenos da mastite. De fato, a capacidade de algumas espécies de produzir uma ampla gama de bacteriocinas capazes de inibir o crescimento dos patógenos da mastite é um bom exemplo de mecanismos pelos quais a microbiota comensal pode contribuir para a modulação da suscetibilidade à mastite (CARSON *et al.*, 2017).

### 3.1.3 Staphylococcus epidermidis

O *Staphylococcus epidermidis* faz parte da nossa microbiota normal, podendo contaminar objetos e superfícies quando em contato com a pele. A partir disso, formam biofilmes com a finalidade de adesão e proteção. Por meio de contaminação de superfícies, de materiais perfurocortantes e mãos de ordenhadores, a transmissão pode se concretizar. Em relação ao organismo vivo, pode acarretar riscos à saúde em acesso a corrente sanguínea de indivíduos imunossuprimidos. Possui resistência a antibióticos que possuem o anel beta lactâmico, portanto os fármacos de escolha para combater a *S. epidermidis* é a vancomicina, rifampicina ou aminoglicosídeos, ressaltando que este gênero é espessamente relacionado a ambientes hospitalares, mas cepas dessa bactéria tem acometido a bovinocultura leiteira (ISRAEL *et al.*, 2018).

### 3.2 PERFIL DE RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS* SP.

Algumas omissões no modo de alojamento e no procedimento de ordenha das vacas certamente podem contribuir para o desenvolvimento da mastite, derivada de práticas frustradas em granjas leiteiras com intenção de cessar a infecção. Dessa forma, torna-se recorrente práticas de manejo e administração de medicamentos sem a supervisão de um profissional e de forma errônea, devido à falta de mão de obra e implementações necessárias, acarretando resistências bacterianas (STOPPE *et al.*, 2021). Acerca disto, a antibioticoterapia é a principal técnica de escolha para o tratamento da mastite bovina, na qual, é considerado um fator que juntamente com o uso indiscriminado favorece para a resistência do *Staphylococcus* aos antimicrobianos (SILVA *et al.*, 2018).

Existem cepas de bactérias multirresistentes que mantém a resistência a pelo menos 2 antibióticos distintos. Além disso, como consequência negativa, o aumento da resistência dos microrganismos aos antibióticos faz com que o grau de cura das infecções intramamárias seja muito baixo, sendo o grau de cura do *Staphylococcus aureus* de 20 a 75% (ANNAMANEDI *et al.*, 2021). Segundo estudo realizado por Kurosawa *et al.* (2020), demonstrou-se que amostras de leites com *Staphylococcus* obtiveram cerca de 34,5% de resistência a penicilina quando comparados com demais antibióticos testados. Outro estudo feito por Noel *et al.* (2016) foi constatado 99,5% de resistência a penicilina, colaboraram para os resultados encontrados por Salaberry *et al.* (2016) na qual foi encontrado a resistência de 81,8%.

O número crescente de cepas de *Staphylococcus aureus* Meticlina Resistentes (MRSA), apresenta resistência a múltiplos agentes antimicrobianos, estando implicadas diretamente em graves infecções, se tornando difícil sua erradicação, portanto se torna necessário a necessidade de estimular o uso de equipamentos de proteção individual (EPIs) na tentativa de evitar a propagação dessas cepas no rebanho, equipe de funcionários e aos visitantes, diminuindo dessa maneira o risco da ocorrência de infecções (ANNAMANEDI *et al.*, 2021).

Informações acerca do genoma de resistência de bactérias presentes no úbere, são fundamentais para elucidarmos características relacionadas a mastite e a sua epidemiologia pois as bactérias trocam material genético, seja por conjugação ou pela simples absorção de DNA livre de outras bactérias já mortas. Essas trocas propiciam a dispersão de genes de resistência aos antibióticos entre linhagens próximas, essa dispersão também poderia estar ocorrendo no microambiente do úbere bovino assim acarretando danos (OIKONOMOU *et al.*, 2014).

Existem diversos testes que permitem identificar a resistência como os microbiológicos, a biologia molecular, identificação dos genes e outros. Nos testes microbiológicos, o mais

utilizado é o antibiograma, permitindo avaliar a sensibilidade de um patógeno específico aos antibióticos (SOUZA *et al.*, 2016).

Após o isolamento e a identificação das colônias positiva para *Staphylococcus* sp. na cultura bacteriana, o antibiograma pode ser realizado através do método de difusão em discos, na qual, pode-se utilizar diversos antimicrobianos como, Gentamicina, Penicilina, Meticilina, Tetraciclina e outros, podendo variar conforme a escolha do profissional (KUROSAWA *et al.*, 2020). Análises realizadas por Mendonça *et al.* (2012), demonstraram que o teste de difusão em disco possui um ótimo desempenho além do que possui características como sensibilidade e especificidade elevadas, baixo custo e fácil realização permitindo ser uma técnica valiosa para o diagnóstico.

Outro método recorrente é a identificação dos genes de resistência antimicrobiana, devido o mecanismo derivado da enzima extracelular beta-lactamase que codifica o gene *blaZ*, a resistência pode ocorrer através da presença e identificação dos genes *blal* e *blaR1*, a técnica é realizada com a extração do DNA através de amostras microbiológicas e posteriormente realizada para detecção dos genes de resistência (GAO *et al.*, 2012). Martini *et al.* (2017), demonstram em seus estudos ter encontrado resistência antimicrobiana a penicilina e tetraciclina, cerca de 90% dos isolados testados, 88 (97,7%) deram positivo para o gene *blaZ*, 76 (84,4%) foram positivos ao gene *tetK*.

Outra técnica que pode ser utilizada para a detectar os genes de resistência é através do método molecular PCR, sendo realizado através do crescimento colônia da bactéria *Staphylococcus* sp. onde subsequentemente ocorrer a detecção dos genes específicos de resistência que são vistos na literatura, que variam conforme a bactéria. Os principais genes que são utilizados para realizar o PCR são *mecA* (resistência à oxacilina); *tetM*, *tetK*, *tetL* (resistência à tetraciclina) *msrA*, *msrB*, *mphC* (resistência à eritromicina); *blaZ* (resistência à penicilina) (JAMALI *et al.*, 2014).

Realizar o PCR caracteriza benefícios em comparação aos métodos habituais de diagnóstico, por caracterizar aumento de tipificação e discriminação, maior velocidade, favorável limite de detecção, maior seletividade e especificidade, habilidade para automação e a capacidade de trabalhar com bactérias inviáveis, não susceptíveis em meios de cultura corriqueiramente utilizados (MENDONÇA *et al.*, 2012).

No estudo feito por Gao *et al.* (2011), foram realizados 2 sistemas de PCR multiplex, projetados para identificar isolados de *Staphylococcus aureus* com a finalidade de determinar seu antibiótico de resistência, detectando os genes de resistência relacionados. As amostras isoladas identificadas tiveram uma boa correspondência entre os fenótipos de resistência a PEN

(penicilina) e a detecção do gene *IblaZ*, na qual, das 85 amostras isoladas no método molecular, 71 se mostraram resistente ao gene PEN, além do mais, em 69 o gene *blaZ* se demonstrou presente, onde no teste de suscetibilidade o gene PEN demonstrou 97,2% de sensibilidade.

### 3.3 MECANISMOS DE AÇÃO DO *STAPHYLOCOCCUS* SP.

A combinação de antimicrobianos tem como finalidade fortificar a ação dos mesmos afim de minimizar efeitos indesejáveis e amplificar a aparição de ação sobre os microrganismos (MIGUEL *et al.*, 2012). O *Staphylococcus* sp. é conhecido por produzir uma série de fatores de virulência como toxinas e mediadores de resistência a antibióticos que facilitam sua sobrevivência tanto no hospedeiro quanto no meio ambiente. Além disso, *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), que codifica vários genes de resistência antimicrobiana, é um grande problema na medicina humana. A mastite bovina é uma doença muito comum relacionada à produção de gado, e *S. aureus* é o principal contribuinte, resultando em uma série de manifestações, incluindo uma grande proporção de casos subclínicos e crônicos (ANNAMANEDI *et al.*, 2021).

As cepas de *S. aureus* secretam toxinas hemolíticas, nucleases, proteases, lipases, hialuronidase e colagenase, essa comunidade de enzimas possui o papel de modificação dos tecidos de seus vetores em nutrientes necessários para o desenvolvimento da bactéria no organismo infectado (CARFORA *et al.*, 2015).

Mecanismos de desenvolvimento de resistência a antibióticos constatados por *S aureus* está de modo direto relativo aos procedimentos aplicados na antibioticoterapia, em contrapartida entender a patogenicidade desse agente infeccioso abalável pode ajudar os médicos a simplificar a terapia antimicrobiana, diminuindo a chance de desenvolver cepas resistentes aos antimicrobianos. Determinada a dosagem de antibiótico prescrita, ignorar essa dosagem e seu período de duração do tratamento, bem como descontinuação se torna um obstáculo no impedimento das infecções criadas por *S aureus* ou outros agentes infecciosos (CARFORA *et al.*, 2015).

### 3.4 ESPÉCIES E GENÓTIPO DE RESISTÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS* SP.

Logo após a introdução da penicilina os *Staphylococcus* sp. rapidamente desenvolveram resistência e atualmente menos de 10% das cepas são susceptíveis a este antimicrobiano. As Penicilinas (beta lactamases) específicas para penicilinas que hidrolisam o anel beta lactâmico da penicilina evitando o ataque as enzimas que catalisam a construção das camadas de

peptidoglicanos, comumente conhecidos como proteínas ligadoras de penicilina (PBP) (DOMINGUES *et al.*, 2021).

Devido aos problemas conhecidos por *Staphylococcus* resistentes a penicilina foram desenvolvidas penicilinas semissintéticas resistentes a hidrólise por beta lactamases (Meticilina, nafcilina, oxacilina, dicloxacilina). Após à Meticilina vieram as cefalosporinas, cepas de *S. aureus* com resistência a MRSA, também resistentes aos demais betalactâmicos. A resistência do *Staphylococcus aureus* aos antibióticos tem sido desenvolvida por mutações em seus genes, aquisição de genes de resistência de outras bactérias, alteração no sítio de ação do antibiótico e inativação ou a destruição da droga, sendo transmitida por plasmídeos e transposons (CONDAS *et al.*, 2017).

Estudos genéticos demonstram que a atual prevalência de MRSA resultou principalmente da disseminação de alguns clones. A literatura descreve que a resistência a meticilina é estabelecida por um gene cromossômico *mecA*, que ativa uma proteína ligadora de penicilina alterada (PBP2a), com baixa afinidade pelo antibiótico, resultando na resistência, entretanto existem ainda cepas resistentes resultantes de mecanismos não relacionados ao *mecA* como a hiperprodução de betalactamases (RODRÍGUEZ *et al.*, 2013).

Os genes de resistência bacteriana diversificam de acordo com sua posição, tipo de transferência e expressão. O *S. aureus* é capaz de secretar diversas enzimas e toxinas, classificadas precedentes de virulência formadora de proeminente quantidade da enzima catalase, assemelha apresentar alta taxa de permanência no interior de fagócitos. O MRSA é a causa de muitas infecções hospitalares causadas por transmissão horizontal de patógenos, transmissão direta, autoinfecção, quando os microrganismos são transferidos de uma parte do corpo para outra ministrado por responsáveis e disseminação cruzada através de rotas indiretas devido à poluição ambiental, através do ar, poeira e equipamentos (RAINARD *et al.*, 2017).

*S. aureus* se ajustou propagando uma enzima hidrolítica inativadora da penicilina, a beta-lactamase. Diversos estudos que tratam da sensibilidade a antimicrobianos de patógenos da mastite bovina no Brasil mostram aumento crescente no padrão de resistência, principalmente para *S. aureus*, o agente mais frequentemente isolado. (SOUSA CARVALHO *et al.*, 2018).

Existe uma diversidade de genótipos existentes como por exemplo, o genótipo t605 que é relatado por diversos autores possuindo alta incidência em amostras de produtos derivados do leite Rodrigues *et al.* (2017), assim como, Silva *et al.* (2013) e Bonsaglia *et al.* (2018) descrevem que o t605 possui uma alta ocorrência em rebanhos leiteiros, justificando que é um genótipo que possui capacidade de se adaptar ao hospedeiro. Outro genótipo recorrente é o t002 que

segundo um estudo realizado por Luo *et al.* (2018) na China, este genótipo possui segunda maior ocorrência em amostras de *Staphylococcus aureus*.

O genótipo t521 foi identificado em leite cru e seus derivados lácteos, assim como outros genótipos como o t267. Além disso o genótipo t267 tem sido apontado como um clone antigo de uma proteína do *S. aureus* que estão associados a mastite clínica bovina (JOHLER *et al.*, 2018, MITRA *et al.*, 2018, BHATTACHARYYA *et al.*, 2016).

Perez, Madrenas *et al.* (2013) realizaram estudos que encontraram relação do TLR2 com *S. aureus*, demonstraram que a junção de moléculas embebidas em camadas de peptidoglicanos da parede do *Staphylococcus* ao TLR2, nas células que apresentam antígenos podem induzir a eliminação de IL-10, citocina antiinflamatória, restringindo uma futura resposta das células T do hospedeiro.

### 3.5 IMPACTOS EM SAÚDE ANIMAL E SAÚDE PÚBLICA

As classes de antimicrobianos mais frequentemente usadas em todo o mundo para o tratamento de infecções intramamárias são aquelas do grupo – lactâmico (penicilinas e cefalosporinas), aminoglicosídeos, lincosamidas e macrolídeos. Esses antimicrobianos são mais comumente administrados por via intramamária; no entanto, a via parenteral também é frequentemente usada para o tratamento da mastite clínica (MOLINERI *et al.*, 2021).

O uso extensivo ou a má gestão do tratamento antimicrobiano na mastite bovina pode representar um problema de saúde pública, devido ao potencial surgimento de bactérias resistentes e sua entrada na cadeia alimentar, como já dito anteriormente. A discussão sobre o uso de antimicrobianos em animais e, subsequentemente, as implicações para a saúde humana têm sido uma grande preocupação para as autoridades de saúde pública por décadas (PEREIRA *et al.*, 2019). Frequentemente antimicrobianos utilizados para fins veterinários são adquiridos no Brasil legalmente sem prescrição, o que facilita cada vez mais o uso excessivo e de forma incorreta em vacas leiteiras, contribuindo para infecções permanentes e resistência antimicrobiana (MARTINI *et al.*, 2017).

Mais ainda, Beyene e Tolosa *et al.* (2017), relataram uma queda média anual de 59.719,08 ETB, equivalente a US\$ 2.949,8, por causa da mastite, e uma perda de leite de 22,3% no gado mestiço e de 2,24% no zebu local na Etiópia. O impacto produtivo da mastite subclínica nas fazendas de gado colombianas foi estimado em cerca de US\$ 800.000 por ano, com perdas na produção de leite variando de 1,3 a 13,5% por fazenda.

Através de causas de perdas econômicas, representa uma séria ameaça à estabilidade do tamanho do rebanho leiteiro, pois uma das causas mais comuns de descarte de um rebanho é a

redução da produtividade, além de infertilidade e doenças dos membros (claudicação) (AWALE *et al.*, 2012).

Segundo Schroeder *et al.* (2012), os custos relacionados à mastite para os produtores devem-se principalmente à redução da produção de leite (aproximadamente 70%), leite impróprio para consumo e processamento (13,5%), possibilidade e capacidade limitada de restaurar o tamanho do rebanho (8,0%), valor de venda reduzido (5%) e custos de tratamento (6%), aumento dos custos de mão de obra (1–2%).

A mastite também ocasiona modificação na composição do leite oportuno ao aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos da glândula mamária e a diminuição da sua aptidão de síntese, ou ainda através da ação retilínea dos componentes do leite. As variações nos teores dos elementos compostos no leite não são benéficas à sua qualidade, ao contrário, influenciam negativamente sofre a fabricação e propriedade dos derivados lácteos (VARGAS *et al.*, 2014). O aumento dos valores de CCS no leite eleva as práticas de lipólise e proteólise decorrente ao acréscimo de enzimas originadas de células leucocitárias e bacterianas. A lipólise e a proteólise são meios importantes que contribuem com a degradação do leite cru durante sua estocagem e também pode causar limitação no rendimento industrial e vida nas prateleiras de derivados lácteos (SOARES *et al.*, 2019).

Atualmente, o uso responsável de antimicrobianos por médicos e a busca por alternativas terapêuticas para diminuir o uso de antimicrobianos e a emergência de resistência antimicrobiana em produtos lácteos são uma prioridade em medicina veterinária e saúde pública (MOLINERI *et al.*, 2021). Além disso, o desenvolvimento e a disseminação da resistência aos antibióticos como consequência do tratamento da mastite representam uma ameaça à saúde pública para os consumidores como um problema global, influenciando a saúde humana e animal. Diante do crescimento contínuo de patógenos resistentes a antibióticos, há uma necessidade de encontrar novos compostos antimicrobianos (WHO, 2015).

Além de ser um método de fácil execução e custo relativamente baixo, o perfil antimicrobiano permite que a tipagem epidemiológica de vários gêneros bacterianos, mas a sensibilidade desta técnica para fins epidemiológicos depende principalmente dos microrganismos envolvidos e do tipo de antibiótico testado, aumenta se os resultados forem expressos como tamanho real do halo inibitório ou valor mínimo de concentração inibitória.

Destaca-se a espécie de *Staphylococcus enterotoxigênico* coagulase positiva, sendo *S. aureus* o patógeno de origem mais importante. Essa classe é responsável pela intoxicação alimentar estafilocócica (IAE) (COLLIGNON *et al.*, 2019). As enterotoxinas estafilocócicas são proteínas produzidas por cepas. Cepas enterotoxigênicas de estafilococos coagulase-

positivos (principalmente *Staphylococcus aureus*) que ocasionam a enfermidade, enquanto os estafilococos coagulase-negativos em nenhum momento foram correlacionados a doença (BAO *et al.*, 2016).

MRSA eram até recentemente relativamente raros em animais, mas cepas patogênicas para humanos surgiram em várias espécies animais. Atualmente, acredita-se que a transmissão para humanos ocorra principalmente por meio do contato com animais portadores. A cepa predominante isolada de animais é do tipo de sequência (ST) 398 e, embora patogênica para humanos, não é considerada uma cepa epidêmica importante (PRICE LB *et al.*, 2012). Em associação com a questão de Saúde Pública, na pesquisa de Barboza *et al.* (2019) com MRSA em um hospital universitário, o gene *nuc* foi detectado em 94,4% das cepas analisadas, a análise genotípica do *mecA* foi confirmada em 100% nas amostras que apresentaram resistência fenotípica à meticilina e a presença do gene *mecC* não foi detectada.

Faz-se necessário, portanto, novas pesquisas que investiguem a ação de óleos e extratos vegetais que podem contribuir com a descoberta e desenvolvimento de novas terapias antimicrobianas (PACHECHO; MARTINS; ROCHA, 2022).

É indispensável a que a saúde pública juntamente com a pesquisa científica, possam concentrar investimentos em campanhas com a finalidade de conceder a educação a população, podendo obter consciência de recentes e mais eficazes antibióticos (DERAKHSHANI *et al.*, 2016). Nesse contexto, medir as tendências de resistência aos antibióticos ao longo do tempo e avaliar as ações realizadas para garantir o uso responsável de antimicrobianos faz parte da estratégia da Organização Mundial de Saúde Animal - OIE para reduzir essa situação (OIE, 2016).

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por ser uma enfermidade de alta afecção e ligeira disseminação a necessidade e a importância de fornecer capacitação e informações para produtores, profissionais da área e funcionários é de extrema importância, pois a adoção de medidas de controle e prevenção auxiliam na tomada de decisões da administração dos antimicrobianos e na diminuição da disseminação. Dessa forma pode ser desenvolvido um manejo de qualidade para o rebanho diminuindo as omissões que ocorrem em estábulos, minimizando prejuízos econômicos e a introdução destas cepas na cadeia alimentar humana através de derivados lácteos.

Este estudo ajuda a identificar uma linha de base para testar a eficácia das medidas de controle de resistência antimicrobiana, ressaltando a importância da identificação dos genes para ajudar veterinários a escolherem o antimicrobiano mais adequado para o tratamento inicial,

tornando-se parte de uma estratégia abrangente de combate à resistência antimicrobiana. No entanto, outros fatores também são importantes, como para reduzir a carga de bactérias resistentes nas fazendas leiteiras, é necessário a implementação de biossegurança adequada, melhorando a higiene e minimização da exposição a antimicrobianos. Portanto, há necessidade de redes nacionais de vigilância para monitorar a resistência antimicrobiana em patógenos isolados de vacas leiteiras, mais amplamente, de animais produtores de alimentos.

## REFERÊNCIAS

- ANNAMANEDI, MADHAVI *et al.* Molecular fingerprinting of bovine mastitis-associated *Staphylococcus aureus* isolates from India. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 1-15, 2021.
- AWALE M. M. *et al.* Bovine mastitis: A threat to economy. Open Access **Scientific Reports**, 1: 295, 2012.
- BAO, H. *et al.* Prevalence, enterotoxin gene and antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from clinical healthy dairy cows. Pakistan **Veterinary Journal**. 2016.
- BARBOZA, M. M. O. *et al.* Genotypic characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a university hospital. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 4, p. 3575-3584, 2019.
- BEYENE B, TOLOSA T. Epidemiology and financial impact of bovine mastitis in an animal production and research center and smallholder dairy farms in Horo Guduru Wollega Zone, Western Ethiopia. **J Dairy Vet Anim Res**, 2017.
- CARFORA, V. *et al.* Amatiste, S. Enterotoxin genes, enterotoxin production, and methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from milk and dairy products in Central Italy. **International Dairy Journal**, 42: 12-15, 2015.
- CARSON, DOMONIQUE A. *et al.* Bacteriocins of non-*aureus staphylococci* isolated from bovine milk. **Applied and environmental microbiology**, v. 83, n. 17, 2017.
- COLLIGNON P. J. One Health-Its Importance in Helping to Better Control Antimicrobial Resistance. **Trop Med Infect Dis**. McEwen As. 2019.
- CONDAS, L. AZ. *et al.* Prevalence of non-*aureus staphylococci* species causing intramammary infections in Canadian dairy herds. **Journal of dairy science**, v. 100, n. 7, p.5592-5612, 2017.
- DERAKHSHANI, H. *et al.* Invited review: microbiota of the bovine udder: contributing factors and potential implications for udder health and mastitis susceptibility. **Journal of dairy science**, v. 101, n. 12, p. 10605-10625, 2018.
- DOMINGUES, L. T. *et al.* Mecanismos De Resistência Aos Antibióticos Betalactâmicos Pelos *Staphylococcus Aureus*. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, [S. l.], v. 2, n. 3, p. 44,2021.
- FEHR, K. B. *et al.* Effects of dairy environment on milk microbiota and mammary inflammation. **J Dairy Sci**, v. 100, n. Suppl 2, p. 142, 2017.
- GAO, J. *et al.* Development of multiplex polymerase chain reaction assay for rapid detection of *Staphylococcus aureus* and selected antibiotic resistance genes in bovine mastitic milk samples. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, 2011.
- GREENLEE-WACKER, M. C. *et al.* Phagocytosis of *Staphylococcus aureus* by human neutrophils prevents macrophage efferocytosis and induces programmed necrosis. **Journal of immunology, Baltimore**, v. 192, n. 10, p. 4709-4717, May 2014.

HOSSEIN JAMALI. BEHRAD RADMEHRT. SALMA ISMAIL. Short communication: Prevalence and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine clinical mastites. **Journal of Dairy Science** Vol. 97 No. 4, 2014.

ISRAEL, L.F.S. *et al.* Produção de biofilme por *Staphylococcus chromogenes* isolados de amostras de leite provenientes de rebanhos bovinos com mastite. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.**, v. 70, n. 06, 2018.

JOHLER, S.; MACORI, G.; BELLIO, A. *et al.* Short communication: Characterization of *Staphylococcus aureus* isolated along the raw milk cheese production process in artisan dairies in Italy. **Journal of Dairy Science.** 101: 2915- 2920, 2018.

KUROSAWA, L. S. *et al.* Perfil de susceptibilidade antimicrobiana de *Staphylococcus* spp. associados a mastite bovina. **PubVet**, v.14, n.5, a563, p.1-6, Maio, 2020.

KREWER, C. C. *et al.* Etiology, antimicrobial susceptibility profile of *Staphylococcus* spp. and risk factors associated with bovine mastitis in the states of Bahia and Pernambuco. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.33, n.5, p.601- 606, 2013.

MARTINI C.L. *et al.* Caracterização da resistência à penicilina e tetraciclina em *Staphylococcus aureus* isolados de amostras de leite bovino em Minas Gerais, Brasil. **Journal of Dairy.**84(02):202-205, 2017.

MENDONÇA *et al.* Caracterização fenogenotípica da resistência antimicrobiana em spp. isolados de mastite bovina. **Pesquisa Veterinária Brasileira.** 32(9):859-864, setembro,2012.

MITRA *Staphylococcus*, S.; VELU, D.; BHUVANA, M. *et al.* *Staphylococcus aureus* spa type t267, clonal ancestor of bovine subclinical mastitis in India. **J Appl Microbiol.** n.6:1604-15. 2013.

MOLINERI, Ana Inés *et al.* Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis: Systematic review and meta-analysis. **Preventive Veterinary Medicine**, p. 105261, 2021.

NOEL, C. C. *et al.* Perfil de suscetibilidade antimicrobiana e produção de “slime” de isolados de *Staphylococcus* spp. provenientes de casos de mastite bovina na região sul-fluminense. **Revista de Saúde**, 7(1), 22–26, (2016).

OIE. World Organisation for Animal Health. The OIE strategy on antimicrobial resistance and the prudent use of antimicrobials. Paris: **World Organisation for Animal Health**; 2016.

OIKONOMOU, GEORGIOS *et al.* Microbiota of cow’s milk; distinguishing healthy, sub-clinically and clinically diseased quarters. **PloS one**, v. 9, n. 1, p. e85904, 2014.

OIKONOMOU, GEORGIOS *et al.* Milk microbiota: What are we exactly talking about? **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 60, 2020.

PACHECO, E. B. A.; MARTINS, D. S.; ROCHA, M. P. In vitro antibacterial activity of ethanolic and aqueous extracts of *Schinus terebinthifolia* (red pepper) and *Cymbopogon nardus*

(citronella) against *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus*. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 6, p. 24872-24888, 2022.

PEREIRA M. V. *et al.* Diagnóstico e Controle de Mastite Bovina: uma revisão de literatura. **Revista Agroveterinária do Sul de Minas**, v. 1, n. 1, p. 41 - 54, 8 out. 2019.

PERES, A. G.; MADRENAS, J. The broad landscape of immune interactions with *Staphylococcus aureus*: From commensalism to lethal infections. **Burns, Guildford**, v. 39, n. 3, p. 380-388, May 2013.

PRICE LB. *et al.* *Staphylococcus aureus*: Adaptação do hospedeiro e surgimento deresistência à meticilina no gado. **mBio**. 2012.

RAINARD, P. Mammary microbiota of dairy ruminants: fact or fiction. **Veterinary research**, v. 48, n. 1, p. 25, 2017.

RODRÍGUEZ-NORIEGA, E. *et al.* La evolución de la resistencia bacteriana en México, 1973-2013. **Biomédica**, v. 34, p. 181, 2013.

RUEGG, P. L. A 100-Year Review: Mastitis detection, management, and prevention. **Journal of dairy science**, v. 100, n. 12, p. 10381-10397, 2017.

SALABERRY, S. R. S. *et al.* 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.

SHROEDER J. W. *et al.* Bovine mastitis and milking management. Mastitis Control Programs. NDSU **Extension Service**, North Dakota State University Fargo, North Dakota, AS1129: 1–16, 2012.

SILVA, J. G. ALCÂNTARA. ADRIANNE M. E MOTA, RINALDO A. Mastite bovina causada por *Staphylococcus* spp. resistentes à meticilina: revisão de literatura. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n.02, pp. 223-228, 2018.

SOARES N. R. B. *et al.* Avaliação sazonal e temporal da qualidade do leite cru goiano tendo como parâmetros a CCS e a CBT. Arch. **Veterinary Science**. 2019.

SOUSA, CARVALHO. *et al.* Susceptibilidade de *Staphylococcus aureus* isolados de leite cru a antibióticos comerciais. **Ciência Animal Brasileira / Brazilian Animal Science**, Goiânia, v. 19, p. 1–8, 2018.

STOPPE, C. V. *et al.* A eficiência da homeopatia na qualidade do leite bovino. **Braz. Journal Develop.**, v.7, n.5, p.51305-51315, 2021.

VARGAS, D. *et al.* Correlações entre contagem de células somáticas e parâmetros físico-químicos e microbiológicos de qualidade do leite. **Ciência Animal Brasileira**. 2014.

WHO. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance; **World Health Organization**: Geneva, Switzerland, pp. 1–28. 2015.