Revista de Ciências
Farmacêuticas
Básica e Aplicada
Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences

Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2009;30(2):137-143
ISSN 1808-4532

Staphylococcus aureus meticilina resistente (MRSA) e infecções nosocomiais

Ratti, R.P. [1,2]; Sousa, C.P. [1,2,3]*

[1]*Departamento de Morfologia e Patologia, Centro de Ciências biológicas e da Saúde, Universidade Federal de São Carlos, UFSCar, São Carlos, SP, Brasil.*
[2]*Programa de Pós-graduação em Biotecnologia, Universidade Federal de São Carlos, UFSCar, São Carlos, SP, Brasil.*
[3]*Programa de Pós-graduação em Enfermagem, Universidade Federal de São Carlos, UFSCar, São Carlos, SP, Brasil.*

Recebido 29/01/2009 / Aceito 15/08/2009

RESUMO

Um número crescente de cepas de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA) apresentam resistência a múltiplos agentes antimicrobianos e são implicadas como causas de infecções hospitalares. *S. aureus* podem ser isolados de ambiente hospitalar e profissionais da saúde, revelando o risco de transmissão desses microrganismos pelo contato direto ou indireto com pacientes hospitalizados. Objetivou-se nesta revisão correlacionar este microrganismo com infecções hospitalares e avaliar as possíveis fontes de infecção, bem como enfatizar a importância do investimento em ações de educação em saúde que culminem em minimização de infecções hospitalares.

Palavras-chave: *Staphylococcus aureus* meticilina resistente. Infecções nosocomiais.

INTRODUÇÃO

As infecções hospitalares ou doenças associadas ao cuidado são comuns e problemáticas devido a sua freqüência, morbidade e mortalidade (Kollef, 2008). A freqüência de infecções ocasionadas por Staphylococcus aureus meticilina resistente (MRSA) tem apresentado crescimento contínuo em instituições hospitalares a nível mundial (Burke, 2003; Cohen et al., 2008; De Lencastre et al., 2007). Este impacto do incremento de infecções por Staphylococcus pode ser compreendido, conforme constatado por nosso grupo, pelo aumento ao cuidado dos pacientes em instituições e pela habilidade dos microrganismos em processos de adaptação às mudanças ambientais contínuas (Sousa, 2008).

Como este processo incorpora considerável morbidade e mortalidade, fatores importantes podem ser considerados: a discussão da transmissão de infecções por MRSA; a identificação de maneiras de prevenir estas infecções e a forma de tratar estes processos infecciosos.

Microrganismos podem ser isolados de ambientes hospitalares, porém poucos estudos enfatizam sua importância e a associação com a disseminação da infecção. Processos de limpeza e desinfecção de ambientes hospitalares são empregados para intervir no controle de microrganismos. Outro aspecto relevante é a contínua intervenção na dinâmica de utilização de medidas educativas permanentes entre membros da equipe de saúde. É importante idealizar ações informativas sobre intervenções na prevenção, redução ou tratamento de infecções por S. aureus MRSA. A atividade de educação continuada deve ser aplicada com utilização de recursos áudio-visuais, índice de adesão do pessoal ao programa, estímulo a leitura de artigos na área, resposta a questionários e monitoramento por análises microbiológicas.

A redução dos índices de infecção é um dos maiores componentes da melhoria do cuidado em saúde (Doshi et al., 2009) e a conseqüente prevenção prioriza esta prática em hospitais. Pacientes com suspeita ou confirmação de infecções confirmadas ou com suspeita devem ser submetidos a medidas adicionais de prevenção (Burke, 2003). Estas infecções podem ser veiculadas por via aérea, perdigotos, contato ou em combinação entre estes elementos (Cohen et al., 2008). Operacionalmente, deve-se trabalhar com uma equipe comprometida, usando equipamentos de proteção individual (EPIs) no atendimento aos pacientes.

Salomão et al (2008), trabalhando em três hospitais no Brasil constataram que a segurança do paciente pode ser maximizada através da implementação de um controle ativo de infecção. Uma equipe de controle de infecção é necessária para atuar em instituições de saúde, prevenindo a transmissão de organismos multidroga resistentes, especialmente S. aureus MRSA. As ações devem incluir a coleta de culturas nos pacientes após admissão para detectar colonização por microrganismos resistentes. Pacientes que apresentarem este perfil devem ser mantidos em observação para prevenir a transmissão do agente patogênico. A correlação destes patógenos com infecções hospitalares possibilita avaliar as fontes de infecção e pode minimizar os riscos em unidades de saúde.

Autor correspondente: Cristina Paiva Sousa - Departamento de Morfologia e Patologia - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - Universidade Federal de São Carlos – UFSCar - Rodovia Washington Luis Km 235, Monjolinho CEP: 13565-905 - São Carlos, SP, Brasil - Telefone: (16) 33518325 – Fax (16) 33518326 - e-mail: prokarya@ufscar.br

Agente etiológico: *Staphylococcus aureus*

De acordo com Giammarinaro et al. (2005), a família Micrococcaceae inclui quatro gêneros: *Planococcus, Micrococcus, Stomatococcus* e *Staphylococcus*.

S. aureus é o patógeno humano mais importante do gênero *Staphylococcus*, composto de 33 espécies, 17 das quais podem ser isoladas de amostras biológicas humanas (Chesneau et al., 1993; Hajek, 1992). São amplamente distribuídos na natureza e fazem parte da microbiota normal da pele e mucosa de uma grande parte de mamíferos (Giammarinaro et al., 2005).

Staphylococcus são cocos Gram-positivos, catalase positivos que formam arranjos semelhantes a "cachos de uva", anaeróbios facultativos, e sensíveis à lisostafina (Huber & Huber, 1989). *Staphylococcus* é reconhecido como patógeno capaz de sobreviver em alimentos refrigerados (Freitas et al., 2004). Cápsula, peptidoglicano, proteína A, adesinas, enzimas extracelulares, leucocidinas e hemolisinas são alguns dos atributos de virulência encontrados neste gênero conforme relato de nossos estudos (Sousa, 2008a), bem como de outros autores (Trabulsi, 2002). Estes fatores demonstram a importância da bactéria numa diversidade de ambientes verificada por nosso grupo de pesquisa (Sousa, 2008b; Freitas et al.,2004). A característica isolada mais importante para classificar o gênero *Staphylococcus* é determinada pela prova da coagulase (Koneman et al., 2001), que avalia a capacidade de produção da enzima. Bactérias que produzem a coagulase são capazes de promover uma reação de coagulação, aglutinando o plasma humano ou de coelho. *S. aureus* são coagulase positivos (Devriese et al., 2005) e a incidência deste microrganismo é elevada em casos de infecção hospitalar (Faria et al., 2005; Burke, 2003).

Infecção Hospitalar

Infecção hospitalar é uma realidade no mundo e no Brasil e representa um grande ônus sócio-econômico às instituições em decorrência dos custos hospitalares e em relação ao paciente pelo prolongamento do período de afastamento de suas atividades profissionais e familiares (Rhabae et al., 2000). Constatou-se que o paciente que evolui para uma infecção pode levar a um gasto de até três vezes (Magram et al., 1999) o valor comparado ao paciente que não teve infecção.

Estudos de Rhabae et al. (2000) mostram que problemas de natureza infecciosa podem estar relacionados a fatores inerentes às condições apresentadas pelo paciente. Estas infecções podem ser de origem endógena e/ou exógena. Associado a este fato há o agravante de que os pacientes podem adquirir infecções através de práticas iatrogênicas decorrentes de mitos e rituais que também podem favorecer o aumento do índice de infecção.

Hospitais que trabalham com equipe envolvida no controle de infecção hospitalar, devem ressaltar questões relevantes que segundo Redfern (1998) compreendem quatro aspectos: relacionados ao paciente (preparo de pele, procedimentos de tricotomia, roupa privativa, retirada de adornos), relacionado à equipe cirúrgica (unhas, adornos, roupa privativa e as paramentações cirúrgicas), em consonância com o ambiente (limpeza de sala operatória, piso, padrões de circulação) e atrelado à procedimentos como assepsia, escovação cirúrgica, colocação de campos esterilizados, validade da esterilização e manuseio do material esterilizado.

Em um hospital-escola de São Paulo, com capacidade para 660 leitos, foi realizado um levantamento de processos infecciosos ocasionados por *S. aureus* (Moreira et al., 1998). Os autores verificaram que a incidência de pacientes com sepse hospitalar por *S. aureus* MRSA atingiu o elevado índice de 73,22%. O índice de mortalidade foi de 56,33% e de 11,26% nos casos-controle. O estudo mostrou que a infecção hospitalar ocasionada por *S. aureus* MRSA atingiu nível muito elevado de mortalidade independente da doença inicial do paciente.

Doenças ocasionadas por *S. aureus*

S. aureus freqüentemente está envolvido com infecções humanas (Moreira et al., 1998), tanto de origem comunitária como hospitalar, podendo ser encontrado no ambiente externo e em narinas anteriores em 20% a 40% dos adultos saudáveis (Pfaller et al., 1988). O número de portadores dessa bactéria varia de 30% a 50%, sendo mais elevado entre as pessoas que trabalham em hospitais (Kowalski et al., 2005). Esse microrganismo, em determinadas circunstâncias, pode produzir infecções oportunistas importantes como as cutâneas crônicas, relativamente benignas, até infecções sistêmicas potencialmente fatais em diferentes sítios de colonização (orofaringe, pregas cutâneas, períneo, axilas e vagina) (Davenport et al., 1986).

Várias doenças, a seguir relacionadas, podem ser causadas por *S. aureus*: infecções cutâneas incluindo foliculite simples, impetigo, assim como furúnculos e carbúnculos; feridas cirúrgicas de pacientes infectados quando este patógeno é isolado com freqüência, podendo representar focos para desenvolvimento de infecções sistêmicas (Al-Orainey et al., 1989; Sartor et al., 1995; Koeleman et al., 1997). A infecção estafilocócica pode ser causada por bactérias do próprio indivíduo, de outros doentes ou de portadores sadios e a transmissão ocorre por contato direto ou indireto (Easmon, 1980).

As infecções estafilocócicas, geralmente superficiais e discretas na maioria dos indivíduos normais, podem ser graves em recém nascidos, pacientes cirúrgicos e em portadores de doenças debilitantes como câncer, HIV e diabetes (Milatovic & Braveny, 1987). Esta é uma das razões pelas quais as infecções estafilocócicas severas são adquiridas com mais frequência em hospitais (Trabulsi et al., 2002; Sader et al., 1999); a broncopneumonia estafilocócica, adquirida na comunidade, é observada com freqüência em idosos e está associada a pneumonia viral como fator predisponente; a pneumonia nosocomial produzida por *S. aureus* ocorre em caso de doença pulmonar obstrutiva crônica, entubação e aspiração. As doenças malignas subjacentes são reconhecidas como fatores de risco para o desenvolvimento de bacteremia por *S. aureus* (Carney et al., 1982; Hartstein et al., 1992); a

bacteremia também pode atingir sítios corpóreos distantes originando endocardite, osteomielite, pioartite e formação de abscessos metastáticos, em particular na pele, nos tecidos subcutâneos, pulmões, fígado, rins e cérebro (Kim et al., 1989). Essas bactérias também estão relacionadas com peritonite em pacientes submetidos à diálise peritoneal ambulatorial contínua (Pignatari et al., 1990). Desta forma, é relevante observar a virulência do microrganismo, potencial causador de várias doenças no homem.

O microrganismo também pode ocasionar surtos de intoxicação alimentar. Estas podem ser evitadas através de medidas que visem educar o manipulador (Sousa et al., 2008) conforme dados de nosso grupo.

O microrganismo pode ser inativado pelo uso de substâncias antagônicas. Nosso grupo de pesquisa (Souza et al., 2008), trabalhando com efetividade anti-estafilocócica da nisaplina observou efeito inibitório contra cepas de *Staphylococcus aureus*, e um dos tratamentos aplicados, apresentou atividade antagônica significativa com redução na quantificação do microrganismo.

Fatores de virulência de *S. aureus* e fatores de risco para o paciente

Células procarióticas são capazes de coexistir com organismos eucarióticos através de vários tipos de inter-relações. Uma destas relações não causa prejuízo ao hospedeiro ou pode beneficiá-lo, exemplificado através da microbiota normal no intestino de mamíferos. Neste caso, a interação patógeno-hospedeiro nem sempre resulta em doença. Outro tipo de relação pode resultar em prejuízo para o hospedeiro, com diferentes graus de severidade. A extensão dos danos ocorre em função da saúde do hospedeiro e/ou da virulência bacteriana, e esta pode ser maximizada através de fatores de virulência especializados, conforme mostram nossos estudos (Sousa, 2003).

S. aureus possui vários fatores de virulência que podem contribuir para sua capacidade de produzir doença. Entretanto, essas propriedades, e genotipicidade não são constantes em todas as cepas de *S. aureus*. Os principais fatores de virulência são cápsula, peptidoglicano, ácidos teicóicos, proteína A, adesinas, hemolisinas, enzimas, toxinas extracelulares e leucocidinas (Koneman et al., 2001). As toxinas estafilocócicas também são responsáveis pela necrose epidérmica tóxica (síndrome estafilocócica da pele escaldada), síndrome do choque tóxico (Rifai et al., 1989; See et al., 1989) e intoxicação de origem alimentar (Ostro et al., 2002).

Fatores de risco, como aumento do número de cirurgias, HIV, doenças pulmonares, uso de catéteres, prematuridade, ventilação mecânica, imunossupressores, pacientes internados em UTI e novas cepas bacterianas resistentes a antimicrobianos, além da aquisição e disseminação de genes de resistência, aumentam o percentual de infecções hospitalares (Al-Orainy et al., 1989; Sartor et al., 1995; Koeleman et al., 1997).

Resistência bacteriana a antibióticos

Cepas de *S. aureus* portadoras de resistência múltipla são mais comuns em ambiente hospitalar tendo como conseqüência problemas clínicos e epidemiológicos (Collins & Hampton, 2005). Foi relatado que o uso profilático ou a prescrição de terapia antimicrobiana prolongada pode resultar no aumento de cepas multirresistentes em hospitais (Milatovic & Braveny, 1987).

Nosso grupo de pesquisa (Ratti et al., 2008) estudou as propriedades antagônicas de microrganismos isolados do *Prunus* spp., vegetal típico do cerrado de São Carlos- SP, contra *Staphylococcus* coagulase positivo. Estes dados apontaram significativa atividade contra o microrganismo, sendo uma fonte promissora para o combate de *Staphylococcus* spp., potencialmente causadores de infecção hospitalar.

A aquisição de resistência microbiana à antibióticos pode ocorrer através de mutações e a aquisição de plasmídeos R por diferentes mecanismos químicos, podendo também produzir enzimas que modificam a parte ativa da molécula do antibacteriano, tornando-o praticamente inativo, ou ainda, sintetizar novas enzimas que não sofrem a ação do antibacteriano e que possuem a mesma atividade metabólica das enzimas que são inativadas pelo mesmo. Mecanismos como a diminuição da permeabilidade da célula bacteriana, alterações de moléculas onde se aderem os antibacterianos, e expulsão do antibacteriano do interior da célula também conferem resistência a drogas antimicrobianas (Lorian,1993; Murray et al., 1995). Associado a estes fatores, baixas concentrações de antibióticos alteram a estrutura e antigenicidade bacterianas, a síntese e excreção de enzimas patogênicas e a cinética de crescimento bacteriano (Lorian, 1993).

Os genes que codificam para resistência a antimicrobianos podem estar localizados tanto no cromossomo quanto em plasmídeos (Novick, 1989). As bactérias geralmente tornam-se resistentes aos antibióticos betalactâmicos através da produção de betalactamases, enzimas capazes de hidrolisar o anel betalactâmico transformando os antibióticos em produtos inativos (Chambers et al., 1985). Com uma menor freqüência, as bactérias podem tornar-se resistentes aos antibióticos betalactâmicos, por alteração de permeabilidade e modificações em suas proteínas ligantes de penicilinas (PBP) (Gaisferd & Reynolds, 1989). As PBPs (*Penicilin-Binding-Protein*) são enzimas responsáveis pelas ligações cruzadas (*cross-link*) entre as moléculas de peptidoglicano para a síntese da parede das bactérias e são sítios de ação dos antibióticos betalactâmicos (Niemeyer et al., 1996; Fey et al., 1998).

Em 1961 foi documentado o primeiro caso de *S. aureus* resistente à meticilina, um betalactâmico resistente à ação das betalactamases e, a partir daí, essa cepa se tornou um problema clínico e epidemiológico mundial (Merlino et al., 1996) sendo implicado como um patógeno significante em infecções hospitalares (Aires et al., 1998; Jaffe et al., 2000). O aumento do número de infecções causadas por *S. aureus* meticilina-resistentes (MRSA), nas quais é muito freqüente a ocorrência de resistência múltipla, constitui um sério problema para o início de uma terapia (Faria et al., 2005). Nos países em desenvolvimento as infecções hospitalares atingem de 5 a 10% dos pacientes hospitalizados (Bergone-bérézin, 1995).

Embora vários mecanismos tenham sido implicados na resistência à meticilina, apresentada por *S. aureus* e outras espécies coagulase-negativas, esta é primariamente

mediada pela superprodução de PBP 2a (*Penicilin-Binding-Protein* 2a), uma proteína ligante de penicilina alterada, que, embora capaz de realizar o "*cross link*" entre as moléculas de peptidoglicano, tem afinidade de ligação extremamente baixa a muitos antibióticos betalactâmicos (Hackbart & Chambers, 1989; Hartman & Tomasz 1984).

As cepas de *S. aureus* meticilina-resistentes possuem o gene *mec*A que, quando exposto à meticilina, é expresso e codifica a síntese da proteína PBP2a (Ubukata et al., 1989). O gene *mec*A é transcricionalmente regulado pelos genes *mec*I e *mec*RI (Chambers et al., 1985; Hiramatsu et al., 1992) e está ausente em cepas de *S. aureus* meticilina-sensíveis (Tanaka et al., 2000).

Os *S. aureus* meticilina-resistente desencadeiam infecções tão invasivas quanto às causadas por *S. aureus* meticilina-sensível (MSSA), como por exemplo, as infecções em feridas, queimaduras e úlceras (Ayliffe, 1997). Entretanto, a resistência a vários antibióticos limita as opções terapêuticas e prolonga o tempo de tratamento dessas infecções (Kluytmans et al., 1997; Faria et al., 2005).

Cepas de *S. aureus* meticilina-resistentes foram encontradas entre 1992 e 1997 em um Hospital Pediátrico de Lisboa (Melo-Cristino, 1998). Essas cepas apresentaram padrão de resistência para antibióticos betalactâmicos, sendo algumas com caráter multi-resistente (Mato et al., 1998; Sanches et al., 1995; Teixeira et al., 1995). Em dez hospitais portugueses entre 1996 e 1997 prevaleceram cepas de *S. aureus* meticilina-resistentes (Melo-Cristino, 1998). Uma vez que as cepas de *S. aureus* meticilina-resistentes são introduzidas em um hospital torna-se difícil a sua erradicação (Aires et al., 1998; De Lencastre et al., 2007).

Entre as cepas de *S. aureus* isoladas de Hospital Universitário no Rio de Janeiro, 36% foram classificadas como *S. aureus* meticilina-resistentes (Durmaz et al., 1997; Sader et al., 1999).

As infecções hospitalares causadas por *S. aureus* meticilina-resistentes são consideradas um problema de Saúde Pública, pois uma vez presente em ambiente hospitalar é difícil a sua erradicação (Barrett et al., 1998; Humphreys & Duckworth, 1997). Estas infecções representam um aumento na morbidade e mortalidade de pacientes internados, com significativo aumento no custo de internação hospitalar (Jarvis, 1987). Programas de controle devem ser implantados em hospitais, na tentativa de estabilizar ou diminuir as infecções hospitalares (Boyce, 1994).

Considerações finais

Os dados obtidos a partir desta revisão de literatura despertam o interesse em cepas de *S. aureus* meticilina-resistente (MRSA) que podem ser isoladas de ambiente hospitalar e de profissionais da saúde, revelando o risco de transmissão desses microrganismos, pelo contato direto ou indireto com pacientes hospitalizados, refletindo assim o risco destes profissionais estarem potencialmente envolvidos com o aumento da ocorrência de infecções cruzadas.

Uma vez que as cepas de *S. aureus* MRSA são introduzidas em um hospital torna-se difícil a sua erradicação. Assim, deve-se estimular a implantação de programas de controle de qualidade em hospitais que podem resultar em estabilização ou diminuição das infecções. Esta revisão atenta para o fato de que é importante a sensibilização do governo, hospitais e pessoal de saúde quanto à importância de se estabelecerem treinamentos na educação à saúde. É necessário o estímulo ao uso de equipamentos de proteção individual (EPIs) na tentativa de evitar-se a transmissão destas cepas à indivíduos hospitalizados, principalmente os imunocomprometidos, à equipe e aos visitantes, minimizando a ocorrência de infecções hospitalares.

Sugere-se a participação dos profissionais que trabalham em hospitais em cursos de atualização e aperfeiçoamento e palestras elucidativas. É importante enfatizar também o estímulo à leituras de trabalhos científicos na área.

ABSTRACT

Methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and nosocomial infections

A growing number of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in the hospital are acquiring multidrug resistance and *S. aureus* is the most commonly isolated pathogen in hospital infections. Since viable *S. aureus* can be isolated from hospital staff, there is a real risk of their transmission by direct or indirect contact with hospital patients. The aim of this review was to correlate these microorganisms with hospital infections and assess the possible sources of infection, with an emphasis on educational measures as the most important factor in reducing nosocomial infection rates.

Keywords: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Nosocomial infections. Health education.

REFERÊNCIAS

Al-Orainey IO, Al-Nasser MN, Saeed ES, Chowdhury MN. Nosocomial bacteraemia in a teaching hospital in Saudi Arabia. J Hosp Infect. 1989; 14:201-7.

Aires de Sousa M, Sanches IS, Ferro ML, Vaz MJ, Saraiva Z, Tendeiro T, Serra J, de Lencastre H. Intercontinental spread of a multidrug-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone. J Clin Microbiol. 1998; 36:2590-6.

Ayliffe GA. The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis. 1997; 24:547-9.

Barrett SP, Mummery RV, Chattopadhyay B. Trying to control MRSA causes more problems than to solves. J Hosp Infect. 1998; 39:85-93.

Bergone-bérézin E. Les infections nosocomiales: nouveaux agents, incidence, prévention. Presse Méd. 1995; 24:89-97.

Boyce JM Methicillin-resistant *Staphylococcus*: a continuing infection control challenge. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1994; 13:45-9.

Burke J. Infection control: a problem for patient safety. N Engl J Med. 2003; 348(7):651–656.

Carney DN, Fossieck BE Jr, Parker RH, Minna JD. Bacteremia due to *Staphylococcus aureus* in patients with cancer: report on 45 cases and a review of the literature. Rev Infect Dis. 1982; 4:1-12.

Chambers HF, Hartman BJ, Tomasz A. Increased amounts of a novel penicillin-binding protein in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* exposed to nafcillin. J Clin Invest. 1985; 76:325-31.

Chesneau O, Morvan A, Grimont F, Labischinski H, el Solh N. *Staphylococcus* pasteuri sp. Nov. Isolated from human, animal, and food specimens. Int J Syst Bacteriol. 1993; 43:237-44.

Cohen EC, Austin J, Weinstein M, Matlow A, Redelmeier DA. Cohort Study Care of Children Isolated for Infection Control: A Prospective Observational. Pediatrics 2008; 122:411-5.

Collins F, Hampton, S. Hand-washing and methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*. Br J Nurs. 2005; 4:703-7.

Davenport DS, Massanari RM, Pfaller MA, Bale MJ, Streed SA, Hierholzer WJ Jr. Usefulness of a test for smile production as a marker for clinically significant infections with coagulase negative Staphylococci. J Infect Dis. 1986; 153:332-9.

De Lencastre H, Oliveira D, Tomasz A. Antibiotic resistant *Staphylococcus aureus*: a paradigm of adaptive power. Curr Opin Microbiol. 2007; 10(5):428-35.

Devriese LA, Vancanneyt M, Baele M, Vaneechoutte M, De Graef E, Snauwaert C, Cleenwerck I, Dawyndt P, Swings J, Decostere A, Haesebrouck F. *Staphylococcus* pseudintermedius sp. Nov., a coagulase-positive species from animals. Int J Syst Evol Microbiol. 2005; 55:1569-73.

Doshi RK, Patel G, Mackay R, Wallach F. Healthcare-associated Infections: Epidemiology, Prevention, and Therapy. Mt Sinai J Med. 2009; 76(1):84-94.

Durmaz B, Durmaz R, Sahin K. Methicillin-resistance among Turkish isolates the *Staphylococcus aureus* strains from nosocomial and community infections and their resistance patterns using various antimicrobial agents. J Hosp Infect. 1997; 37:325-9.

Easmon CS. Experimental staphylococcal infection in mice. J Med Microbiol. 1980; 13: 495-506.

Faria NA, Oliveira DC, Westh H, Monnet DL, Larsen AR, Skov R, de Lencastre H. Epidemiology of emerging methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Denmark: a nationwide study in a country with low ptevalence of MRSA infection. J Clin Microbiol. 2005; 43:1836-42.

Fey PD, Climo MW, Archer GL. Determination of the chromosomal relationship between mecA and gyrA in methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci. Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42:306-12.

Freitas WC, Souza EL, Sousa CP, Travassos AER. Ocorrência de *Staphylococcus* spp. em massa refrigerada tipo pizza pronta. Hig Aliment. 2004; 122:67-70.

Gaisferd CW, Reynolds PE. Methicillin resistance in *Staphylococcus* epidermidis. Relationship between the additional penicillin-binding protein and an attachment transpeptidase. Eur J Biochem. 1989; 185:211-18.

Giammarinaro P, Leroy S, Chacornac JP, Delmas J, Talon R. Development of a new oligonucleotide array to identify Staphylococcal strains at species level. J Clin Microbiol. 2005; 43:3673-80.

Hackbart C, Chambers, H. Methicillin-resistant staphyloccoci: gebetics and mechanisms of resistance. Antimicrob Agents Chemother. 1989; 33:991-9.

Hajek V. *Staphylococcus* intermedius, a new species isolated from animals. Int J Syst Bacteriol. 1992; 26: 401-8.

Hartstein AI, Mulligan ME, Morthland VH, Kwok RY. Recurrent *Staphylococcus aureus* bacteremia. J Clin Microbiol. 1992; 30:670-4.

Hartman BJ, Tomasz A. Low-affinity penicillin-binding protein associated with b-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. J Bacteriol. 1984; 158:513-6.

Hiramatsu K, Asada K, Suzuki E, Okonogi K, Yokota T. Molecular cloning and nucleotide sequence of the regulator region of mec A gene in methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. FEBS Lett. 1992; 298:133-6.

Huber MM, Huber TW. Susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to Iysostaphin. J Clin Microbiol. 1989; 27:1122-4.

Humphreys H, Duckworth G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)-a re-appraisal of control measures in the light of changing circumstances. J Hosp Infect. 1997; 36:167-70.

Jaffe RI, Lane JD, Albury SV, Niemeyer DM. Rapid extraction from and direct identification in clinical samples of methicillin-resistant staphylococci using the PCR. J Clin Microbiol. 2000; 38:3407-12.

Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial infections in pediatric patients. Pediat Infect Dis J. 1987; 6:344-51.

Kim JH, van der Horst C, Mulrow CD, Corey GP. *Staphylococcus aureus* meningitis: review of 28 cases. Rev Infect Dis. 1989; 11:698-706.

Kluytmans J, Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology underkying mechanisms, and associated risks. Clin Microbiol Rev. 1997; 10:505-20.

Koeleman JGM, Parlevliet GA, Dijkshoom L, Savelkoul PHM, Vandenbroucke-grauls OMJE. Nosocomial outbreak of multiresistant Acinetobacter baumannii on a surgical ward: epidemiology and risk factors for acquisition. J Hosp Infect. 1997; 37:113-23.

Kollef M. Smart Approaches for Reducing Nosocomial Infections in the ICU. Chest 2008; 134(2):447-56.

Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Diagnóstico Microbiológico – Texto e Atlas Colorido. 5. ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2001.

Kowalski TJ, Berbari EF, Osmon DR. Epidemiology, treatment, and prevention of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Mayo Clin Proc. 2005; 80:1201-7.

Lorian, V. Medical relevance of low concentrations of antibiotics. J Antimicrob Chemother. 1993; 31:137-48.

Magram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection. Infect Control Hosp Epidemiol. 1999; 20(4):250-78.

Mato R, Santos SI, Venoitti M, Platt DJ, Brown A, Chung M, De Lencastre H. Spread of the multiresistant Iberian clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) to Italy and Scotland. Microb Drug Resist. 1998; 4:107-12.

Melo-Cristino J. Antimicrobial resistance in staphylococci and enterococci in 10 Portuguese hospitals 1996 and 1997. Microb Drug Resist. 1998; 4:319-24.

Merlino J, Gill R, Robertson GJ. Application of lipovitellin-salt-manitol agar for screening, isolation, and presuntive identification of *Staphylococcus aureus* in teaching hospital. J Clin Microbiol. 1996; 34:3012-15.

Milatovic A, Braveny I. Development of resistance during antibiotic therapy. Eur J Clin Microbiol. 1987; 6:234-44.

Moreira M, Medeiros EA, Pignatari AC, Wey SB, Cardo DM. Effect of nosocomial bacteremia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* on mortality and length of hospitalization. Rev Assoc Med Bras. 1998; 44(4):263-8.

Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RL. Manual of clinical microbiology. 6th ed. Washington: American Society for Microbiology; 1995.

Niemeyer DM, Pucci MJ, Thanassi JA, Sharma VK, Archer GL. Role of mecA transcriptional regulation in the phenotypic expression of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. J Bacteriol. 1996; 178:5464-71.

Novick RP. Staphylococcal plasmids and their replication. Ann Rev Microbiol. 1989; 43:537-65.

Ostró A, Gondol J, Holecková B, Holoda E, Kalinácová V, Bergdoll MS. Occurrence and characteristics of staphylococcal enterotoxin antibodies in gynecologic patients. Ceska Gynekol. 2002; 67(4):210-5.

Pignatari A, Pfaller M, Hollis R, Sesso R, Leme I, Herwaldt L. *Staphylococcus aureus* colonization and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. J Clin Microbiol. 1990; 28:1898-902.

Pfaller M, Davenport ED, Bale M, Barrett M, Koontz F, Massanari RM. Development of the quantitative microtest for slime production by coagulase-negative staphylococci. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1988; 7:30-3.

Rabhae GN, Ribeiro Filho N, Fernandes AT. Infecção do sítio cirúrgico. In: Fernandes AT, editor. Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 479-505.

Ratti RP, Serrano NFG, Hokka CO, Sousa CP. Antagonistic properties of some microorganisms isolated from brazilian tropical savannah plants against *Staphylococcus* Coagulase Positive Strain. Venom Anim Toxins Incl Trop Dis. 2008; 14:294-302.

Redfern SM. Mitos e rituais na sala de operação. Rev SOBECC. 1998; 3:10-7.

Rifai S, Barbancon V, Prevost G, Webb CD. Synthetic exfoliative toxin A and B DNA probes for detection of toxigenic *Staphylococcus aureus* strains. J Clin Microbiol. 1989; 27:504-6.

Sader HS, Jones RN, Gales AC. Results of the 1997 SENTRY Antimicrobial Surveillance Progam in three Brazilian medical centers. Braz J Infect Dis. 1999; 3:63-79.

Salomao R, Rosenthal VD, Grimberg G, Nouer S, Blecher S, Buchner-Ferreira S, Vianna R, Maretti-da-Silva MA. Device-associated infection rates in intensive care units of Brazilian hospitals: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. Rev Panam Salud Publica 2008; 24(3):195-202.

Sanches IS, Ramirez M, Troni H, Abecassis M, Padua M, Tomasz A, De Lencastre, H. Evidence for the eographic spred of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clone between Portugal and Spain. J Clin Microbiol. 1995; 33:1241-6.

Sartor C, Sambuer R, Bimar MC, Gulian C, De Micco P. Prevalence surveys of nosocomial infections using a ramdom sampling method in Marseille hospitals. J Hosp Infect. 1995; 29:209-16.

See RH, Adilman S, Bartlett KH, Chow AW. Colony immunoblot assay for the detection of staphylococcal toxic shock syndrome toxin (TSST-1) with anti-TSST-1E(ab')2 fragments. J Clin Microbiol. 1989; 27:2050-3.

Sousa CP. Pathogenicity Mechanisms of Prokaryotic Cells: An Evolutionary View. The Braz Infect Dis. 2003; 7(1):23-31.

Sousa CP. Mecanismos de patogenicidade de células bacterianas: resistência a agentes antimicrobianos. Laes Haes 2008a; 171:130-42.

Sousa CP. The impact of food manufacturing practices on food borne diseases. Braz Arch Biol Technol. 2008b; 51:815-23.

Souza EL, Freitas WC, Travassos AER, Sousa CP. Anti-Staphylococcal Effectiveness of Nisaplin in Refrigerated Pizza Doughs. Braz Arch Biol Technol. 2008; 51:595-9.

Tanaka M, Wang T, Onodera Y, Uchida Y, Sato K. Mechanism of quinolone resistance in *Staphylococcus aureus*. J Infect Chemother. 2000; 6:131-9.

Teixeira LA, Resende CA, Ormonde LR, Rosenbaum R, Figueiredo AM, De LEncastre H, Tomasz A. Geographic apread of epidemic multiresistant *Staphylococcus aureus* clone in Brazil. J Clin Microbiol. 1995; 33:2400-4.

Trabulsi LR, Alterthum F, Gompertz OF, Candeias JA. Microbiologia. 3. ed. São Paulo: Atheneu; 2002.

Ubukata K, Nonoguchi R, Matsuhashi M, Konno M. Expression and inducibility in *Staphylococcus aureus* of the MecA gene, which encodes a methicillin-resistant *S. aureus*-specific penicillin-binding protein. J Bacteriol. 1989; 171: 2802-5.