

Artigo de Revisão

RESISTÊNCIA BACTERIANA DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS À METICILINA

Vivyanne Santos Falcão – Silva¹
Gregório Fernandes Gonçalves²
Henrique Douglas Melo Coutinho³

RESUMO

Staphylococcus aureus são bactérias gram-positivas consideradas como um dos principais patógenos das infecções nosocomiais. A resistência bacteriana aos antibióticos tem dificultado o tratamento dessas infecções. Visto que é um fenômeno que indica que um microrganismo antes susceptível à ação de um antimicrobiano não é mais afetado por ele. As cepas de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) têm sido consideradas um problema na saúde pública mundial, sendo o mecanismo básico de resistência a esse antibiótico, a alteração na proteína PBP. Cepas MRSA adquiridas em ambiente hospitalar (HA-MRSA) ou na comunidade (CA-MRSA) apresentam diferenças na manifestação clínica e no perfil de resistência aos antibióticos. Devido a esse crescente problema em todas as regiões do mundo, os profissionais da saúde necessitam compreender as origens dos mecanismos de resistência e seus riscos para uma melhor orientação da antibioticoterapia para a população de maneira geral.

Palavras-chave: Antibiótico. Meticilina. Resistência a β -lactâmicos.

INTRODUÇÃO

Por volta de 1929, Alexandre Fleming descobriu que o fungo do gênero *Penicillium* sp era capaz de inibir o crescimento bacteriano através da liberação de uma substância antibacteriana, a qual denominou Penicilina (FERNANDES, 2006).

A introdução deste antibiótico no início da década de 40 foi um marco para a medicina, pois suas vantagens foram visíveis principalmente durante a Segunda Guerra Mundial, na qual houve uma diminuição expressiva da mortalidade. No entanto, alguns anos após a introdução da penicilina no mercado farmacêutico, ocorreu o primeiro relato de resistência bacteriana a penicilina encontrada em linhagens de *Staphylococcus aureus* que degradam à mesma, através de enzimas β -lactamases (penicilinasas) (BUSH, 1989; LOWY, 2003).

Então, a indústria farmacêutica desenvolveu e comercializou diversos antibióticos β -lactâmicos. Dentre eles, a meticilina, a primeira penicilina semi-sintética resistente às penicilinasas, inserida no mercado farmacêutico europeu em 1959. Entretanto, em 1961 foi relatado no Reino Unido o primeiro caso de resistência bacteriana à meticilina, e posteriormente o mesmo ocorreu em diversos países da Europa, Japão e Austrália (RICE, 2006).

OBJETIVO

¹ Bióloga. Laboratório de Genética de Microrganismos. Deptº de Biologia Molecular. Centro de Ciências Exatas e da Natureza. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa (PB), Brasil.

² Biólogo. Laboratório de Genética de Microrganismos, Deptº de Biologia Molecular. Centro de Ciências Exatas e da Natureza. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa (PB), Brasil.

³ Biólogo. Mestre em Genética. Deptº de Ciências Físicas e Biológicas. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Regional do Cariri, Crato (CE), Brasil. Autor correspondente, endereço: Universidade Federal da Paraíba-UFPB. Centro de Ciências Exatas e da Natureza-CCEN. Deptº de Biologia Molecular-DBM. Laboratório de Genética de Microrganismos-LGM. CEP:58051-900. João Pessoa (PB) Brasil. E-mail: hdmcoutinho@gmail.com - Telefone: 32167787/ Fax: 55(83)32167277

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre a resistência a antibióticos β -lactâmicos, mais especificamente à meticilina, sobre microrganismos resistentes e os riscos que eles apresentam como agentes infecciosos. Isto se deve ao fato de que a resistência a esta classe de antibióticos é uma das mais difundidas, sendo observada em bactérias que normalmente estão envolvidas em quadros de infecção hospitalar. Devido a isso, é importante que os profissionais de saúde, tanto médicos quanto paramédicos tenham conhecimento dos riscos e dos mecanismos associados a este evento de resistência.

MATERIAL E MÉTODOS

Para isso, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nos bancos de dados bibliográficos internacionais SCIELO regional, HIGHWIRE, PUBMED e LILACS, utilizando os seguintes descritores em português e em inglês: meticilina (*methicillin*), β -lactamase e resistência a antibióticos (*antibiotic resistance*), durante o período compreendido entre 2000 - 2008. Esta busca resultou na obtenção de 1237 trabalhos. Deste, foram selecionados apenas 65 que se referiam à importância e aos mecanismos de resistência à meticilina das linhagens de *Staphylococcus aureus* (MRSA – *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*).

RESISTÊNCIA BACTERIANA

Entre 5 a 10% dos pacientes hospitalizados desenvolvem uma infecção, e até 70% destas são resistentes a algum dos antimicrobianos utilizados no tratamento habitual (GARCÍA RODRÍGUEZ, 2006).

A resistência bacteriana tem como consequência à minimização da eficiência terapêutica dos agentes antimicrobianos, havendo um aumento da morbidade e mortalidade humana, bem como um aumento dos custos na saúde pública. Nos Estados Unidos da América se calcula que o gasto

anual devido à resistência bacteriana é cerca de 4 bilhões de dólares (GARCÍA, 2003).

Na análise dos resultados de dois estudos multicêntricos na América Latina, publicados por SADER (2000), foi detectada no Brasil uma resistência muito maior de cepas produtoras de beta-lactamases de espectro estendido, em relação aos estudos americanos e europeus.

A utilização indiscriminada dos antibióticos promove a seleção de bactérias resistentes em nossa microbiota. Existem vários exemplos do uso clínico inadequado dos antibióticos, favorecendo a seleção de linhagens bacterianas resistentes, como: o uso de antimicrobianos em hospitais como medidas profiláticas em intervenções cirúrgicas; utilização de antibióticos de amplo espectro para combater infecções pouco graves; prescrição do antibiótico sem identificação prévia do microrganismo patogênico; automedicação e tratamento incompleto (TAVARES, 2000; UENO e JORGE, 2001; RIVAS, 2006;).

Outro fato que vem causando preocupação no que se refere ao desenvolvimento da resistência bacteriana é a utilização de concentrações subterapêuticas de antibióticos na alimentação dos animais. Descheemaeker *et al.* (1999), estabeleceram alguma identidade de genes de resistência contra glicopeptídios em *Enterococcus faecium* isolados de porcos, aves e homem, indicando possibilidade de troca de marcadores genéticos de resistência entre eles.

MECANISMOS GERAIS DE RESISTÊNCIA

A resistência aos antimicrobianos é um fenômeno genético relacionado à existência de genes contidos no microrganismo que codificam diferentes proteínas responsáveis por mecanismos bioquímicos que impedem a ação das drogas. Tal resistência pode ser originada a partir de mutações espontâneas que ocorrem no microrganismo durante seu processo replicativo, resultando em uma modificação na sequência de bases no DNA cromossômico. Ou pode se adquirir

resistência pela importação de genes causadores desse fenômeno (resistência transferível). Essa resistência se faz através dos mecanismos de transdução, transformação e conjugação, sendo este último o mais freqüente (SMITH e JARVIS, 1999).

A resistência pode ser uma propriedade natural de um organismo (intrínseca), na qual o organismo antes de entrar em contato com o antibiótico já produz o seu antimicrobiano ou pode ser obtida por meio de plasmídeos ou transposons (adquirida), onde a resistência adquirida, deve-se à pressão seletiva do ambiente ao antibiótico (CABRERA; GOMEZ; ZÚÑICA, 2007).

A disseminação dos antibióticos, infelizmente, fez com que as bactérias também desenvolvessem mecanismos de defesa contra esses agentes antimicrobianos, surgindo a resistência bacteriana (COHEN e TARTASKY, 1997).

Os mecanismos de resistência das bactérias podem ser agrupados em 4 grupos distintos: 1) inativação ou modificação da droga, onde as enzimas inativam os antibióticos.; 2) modificação do alvo, que ocorre devido a mutações no gene da molécula-alvo do antibiótico, impedindo o reconhecimento do mesmo, e conseqüentemente, sua ação; 3) impermeabilidade da membrana, onde a droga não consegue penetrar eficientemente na célula bacteriana e 4) bomba de efluxo, que promove a eliminação de agentes antimicrobianos para o meio extracelular mais rápido que a difusão pela membrana plasmática, de forma a manter a concentração intracelular do agente insuficiente para bloquear as funções celulares (KÖHLER *et al.*, 1999; POOLE, 2002; WALSH, 2000).

Nos hospitais brasileiros, cerca de 37% das infecções causadas por *Staphylococcus aureus* são cepas resistentes à meticilina, MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) (VIVONE *et al.* 2006 *apud* PEREZ e D'AZEVEDO, 2008 *apud* VIVONE *et al.*, 2006).

Meticilina - Modo de Ação e Resistência Bacteriana

O antibiótico meticilina age na

proteína PBP (*protein binding penicilin*), que se localiza na membrana celular bacteriana e catalisa a etapa terminal da síntese da parede celular bacteriana. O *Staphylococcus aureus* possui cinco PBPs, as PBP 1, 2 e 3 são essenciais e têm alta afinidade (sítios-alvo) com os antibióticos β -lactâmicos, unindo-se a esses por ligações covalentes. A resistência à meticilina em estafilococos é devida à presença de enzimas capazes de hidrolisar β -lactâmicos, bem como à produção de uma PBP adicional e anômala, denominada PBP2a ou PBP 2', que apresenta baixa afinidade aos antibióticos β -lactâmicos, resultando na resistência. Essa proteína alterada (modificação do alvo de ação do antibiótico) é codificada por um gene cromossômico denominado *mecA*, que é responsável pela resistência intrínseca dos estafilococos à meticilina e a todos os antibióticos β -lactâmicos (JUAN e DAVID, 2003; LAMBERT, 2005; CHAMBERS, 1997).

O gene *mecA*, que codifica a proteína PBP2a, é transportado por um elemento genético móvel inserido no cromossomo, conhecido como cassete cromossômico estafilocócico SCC*mec* (*Staphylococcal cassette cromossomo mec*). Além do gene *mecA*, o elemento SCC*mec* contém genes regulatórios e um conjunto de genes *ccr* (*cassette of recombinase genes*), os quais codificam as recombinases responsáveis pela integração e excisão do SCC*mec* (ITO *et al.*, 2001).

Quatro tipos principais de elementos SCC*mec*, que variam em tamanho e composição, foram identificados com base nas classes do gene *mecA* e no tipo do gene *ccr*, e são numerados de I a IV. O SCC*mec* tipo I contém o gene *mecA* com apenas uma forma de resistência determinante, já os SCC*mec* tipo II e III contêm múltiplas formas de resistência, incluindo a resistência a antibióticos não β -lactâmicos, os quais são freqüentemente responsáveis pela resistência a múltiplas drogas, MDR (*multidrug resistance*) em cepas MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) isoladas em ambiente hospitalar HA-MRSA, (*hospital-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus*). Cepas comunitárias MRSA CA-MRSA (*community-acquired*

MRSA) que emergiram ao longo da última década, contêm o elemento *SCCmec* tipo IV e são normalmente susceptíveis a vários anti-bióticos não β -lactâmicos, semelhante às cepas MSSA (*meticillin-susceptible Staphylococcus aureus*) isoladas em ambiente comunitário (DIEDEREN; KLUYTMANS, 2005).

▪ HA-MRSA e CA-MRSA

Atualmente cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) são um problema crescente na saúde pública mundial, por ser considerada de fácil disseminação e um dos principais patógenos de infecções nosocomiais (HA-MRSA) (JUAN e DAVID, 2003).

Infecções causadas por MRSA (HA-MRSA) são documentadas em vários hospitais no mundo há 45 anos. No entanto, desde 1990 as infecções causadas por MRSA e adquiridas na comunidade (CA-MRSA) têm sido documentadas, sua prevalência ainda é baixa no mundo, mas um aumento tem sido relatado recentemente (SALGADO *et al.*, 2003). Foi demonstrado que um clone de CA-MRSA e de HA-MRSA possuem um ancestral comum (DEURENBERG e STOBBERINGH, 2008 *apud* ROBINSON *et al.*, 2005).

Das principais diferenças entre as cepas CA-MRSA e as associadas ao ambiente hospitalar (HA-MRSA), pode-se destacar manifestações clínicas, em sua maioria associadas às infecções de pele e partes moles, além de muitos casos de infecções respiratórias (pneumonia) e da corrente sanguínea (bacteriemia); e o perfil de resistência a antibióticos. Pois, enquanto o HA-MRSA se caracteriza por uma ampla resistência a diversos antibióticos, as cepas CA-MRSA mostram uma sensibilidade (entre 85% e 100%) a drogas não β -lactâmicas, como clindamicina, gentamicina, ciprofloxacina, sulfametaxazol/trimetoprim e vancomicina, mostrando-se resistente apenas à oxacilina e a outros β -lactâmicos (SANTOS *et al.*, 2007).

O perfil de resistência diferenciado entre as cepas HA-MRSA e CA-MRSA parece ser explicado pela distribuição e

pelo tamanho dos cassetes cromossômicos que contêm o determinante de resistência à meticilina (*SCCmec*). Entre os cinco tipos de *SCCmec* mais conhecidos (I, II, III, IV e V), somente os tipos I, II e III são encontrados em cepas HA-MRSA, enquanto que os tipos IV e V podem ser observados em cepas CA-MRSA, nas quais o tipo IV é menor, e provavelmente, facilita a perda dos genes de resistência a diversos anti-bióticos, conservando-os para β -lactâmicos. Outra característica importante do CA-MRSA é a presença dos genes *lukF-PV* e *lukS-PV*, que codificam a leucocidina de Pantone-Valentine (PVL), uma toxina capaz de induzir à destruição de leucócitos humanos e causar grande dano tecidual, sendo considerada um fator de virulência associado a infecções de pele primárias severas e pneumonias necrotizantes (SANTOS *et al.*, 2007).

▪ Epidemiologia e Distribuição das Cepas MRSA no Mundo

Um estudo molecular com mais de 3.000 cepas MRSA isoladas de áreas geográficas e períodos distintos verificou que as MRSA possuem uma estrutura clonal conservada em comparação com os *S. aureus* sensíveis à meticilina, e que apenas um número reduzido de clones tem a capacidade de disseminação global. Os cinco clones pandêmicos, são: clone Ibérico, clone Húngaro, clone Nova York/Japão, clone Pediátrico e clone Brasileiro (VELÁZQUEZ-MEZA, 2005).

O clone Ibérico foi descoberto primeiramente na Espanha em 1989, e posteriormente descrito em Portugal, Itália, Reino Unido, Alemanha, Bélgica, Suíça, França, Polônia, República Checa e Estados Unidos da América. O clone Húngaro foi encontrado pela primeira vez em hospitais da Hungria em 1998 e depois foi localizado na Tailândia. Já o clone de Nova York/Japão foi determinado como um clone dominante em hospitais de Nova York em 1998 e posteriormente foi encontrado no Japão. O clone Pediátrico foi identificado em 1992 em um hospital pediátrico de Portugal e depois já havia sido localizado na Polônia, EUA, Argentina, Colômbia e Brasil.

O clone Brasileiro foi descrito no Brasil em 1995, e se disseminou para Portugal, Argentina, Uruguai, Chile e República Checa (BUSTOS-MARTÍNEZ; HAMDAN-PARTIDA; GUTIERREZ, 2006).

Diante do exposto, percebe-se que a resistência a metilicina vem se disseminando rapidamente pelo mundo, refletindo sua ampla habilidade em causar infecções e de se disseminar de uma região para outra (BUSH, 2004).

Formas de Combater a Resistência

A resistência bacteriana é um fenômeno biológico natural, de modo que, cada vez que se insere um novo agente antimicrobiano na prática clínica, serão detectadas posteriormente cepas resistentes, devido à pressão seletiva exercida sobre a população bacteriana (GARCÍA, 2003). Portanto, há necessidade da descoberta de novos agentes antibacterianos cada vez mais eficientes. Sejam estes de origem natural, semi-sintética ou sintética (SILVEIRA *et al.*, 2006).

Nas últimas cinco décadas, a necessidade de novos antibióticos foi atingida em grande parte pela síntese de produtos semi-sintéticos baseados na estrutura dos produtos naturais já descritos. Porém, recentemente há uma busca pela descoberta de antibióticos a partir de produtos naturais (CLARDY *et al.*, 2006).

Diante dessa necessidade, as plantas estão ganhando destaque nas pesquisas, por produzirem mais de 100.000 produtos naturais de baixo peso molecular, não-essenciais à vida da planta, conhecidos como metabólitos secundários. Essa rica diversidade de compostos resulta numa seleção de substâncias com maior ação contra os ataques dos microrganismos, insetos e outros animais. Além disso, algumas plantas não possuem patógenos, indicando o êxito da defesa vegetal contra a infecção de microrganismos patogênicos. Com isso, os produtos naturais de origem vegetal representam uma rica fonte de novos antimicrobianos com maior eficiência (CUSHNIE e LAMB, 2005; LEWIS e AUSUBEL, 2006).

Alternativas terapêuticas visando o uso das plantas estão sendo descritas como possíveis formas de combater as infecções causadas por bactérias. Dentre elas, pode-se destacar a busca por plantas com atividade antibacteriana, a descoberta por inibidores de resistência a múltiplas drogas e a procura por compostos que bloqueiem a virulência do patógeno (LEWIS e AUSUBEL, 2006).

Alguns exemplos de plantas encontradas no Brasil com atividade antibacteriana frente a cepas MRSA vem sendo descritas, tais como: *Calceolaria chelidonioides* Humb. Bonpl. & Kunth. pertencente à família *Scrophulariaceae* (FALCÃO *et al.*, 2006) e *Anacardium occidentale* Linn. da família *Anacardiaceae*, conhecida popularmente como cajueiro (SILVA *et al.*, 2007).

Sendo assim, os vegetais representam uma rica fonte de novos antibióticos capazes de combater a resistência bacteriana a múltiplas drogas, como a maioria das cepas MRSA isoladas de infecções nosocomiais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido aos mecanismos de resistência aos antibióticos, muitas classes dessas drogas não são mais efetivas contra as linhagens MRSA. Conseqüentemente, a antibioticoterapia pode ter diferentes efeitos sobre a aquisição, persistência e transmissão. A erradicação das populações competidoras pode aumentar a colonização por linhagens MRSA, principalmente em ambiente hospitalar e o uso indiscriminado de antibióticos podem selecionar linhagens MRSA, favorecendo sua transmissão. Além disso, os antibióticos podem aumentar o risco para o indivíduo, tanto de colonização quanto por outras bactérias resistentes, bem como a sua virulência.

Devido a isso, é necessário que os profissionais de saúde tenham conhecimento dos riscos que as linhagens MRSA representam e desenvolvam no seu ambiente de trabalho estratégias para diminuir os riscos de infecção e melhorar as práticas de higiene. Além disso, é necessário que os centros de pesquisa disponi-

bilizem dados e modelos sobre a epidemiologia das linhagens e dos mecanismos de resistência, tornando mais fácil o trabalho de controle sobre estas e outras bactérias multiresistentes.

REFERÊNCIAS

BUSH, K. Characterization of β -lactamases. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v.33, p. 259-276, 1989.

BUSH, K. Antibacterial drug discovery in the

BACTERIAL RESISTANCE OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS TO METHICILLIN

ABSTRACT

Staphylococcus aureus, a Gram-positive bacterium, is considered one of the most important pathogens causing nosocomial infection. The bacterial resistance to antibiotics represents a problem to the treatment and control of these infections because earlier sensitive microorganisms are not affected by the drug. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is considered a worldwide public health problem, being its basic resistance mechanism alterations on the PBP protein. Healthcare-associated MRSA (HA-MRSA) or community-associated MRSA strains (CA-MRSA) present differences in clinical signs and resistance profile. Due to this severe and growing problem, it has been found in all countries, the health workers need to understand the origins and the risks of the development of the resistance and their mechanisms to a better treatment.

Keywords: Antibiotic. Resistance. Methicillin. β -lactamic.

21st century. **Clin. Microbiol. Infection**, V. 10, Sup. 4, p. 10-17. 2004.

BUSTOS-MARTÍNEZ, J. A.; HAMDAN-PARTIDA, A.; GUTIÉRREZ-CÁRDENAS, M. *Staphylococcus aureus*: la reemergencia de un patógeno en la comunidad. **Rev. Biomed**, v.17, p. 287-305, 2006.

CABRERA, C. E.; GÓMEZ, R. F.; ZÚÑIGA, A. E. La resistencia de bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes: una manifestación de los mecanismos de supervivencia y adaptación. **Colombia Médica**, V. 38, n. 2, p. 149-158. 2007.

CLARDY, J.; FISCHBACH, M. A.; WALSH, C. New antibiotics from bacterial natural products. **Nature biotech.**, V. 24, N. 12, p. 1541-1550. 2006.

COHEN, F. L., TARTASKY, D. Microbial resistance to drug therapy: a review. **Am. J. Infection Control**, v. 25, p. 51-64. 1997.

CUSHNIE, T. P. T., LAMB, A. J. Antimicrobial activity of flavonoids. **Internat. J. Antimicrob. Agents**, v. 26, p. 343-356, 2005.

DESCHEEMAER, P.R.M., et al. Comparison of glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* isolates and glycopeptide resistance genes of human and animal origins. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 43, p. 2032-2037, 1999.

DIEDEREN, B.M.W., KLUYTMANS, J.A.J.W. The emergence of infections with community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. **J. Infection**, v. 52, p. 157-168, 2006.

FALCÃO, D. Q., et al. Antioxidant and anti-microbial activity from *Calceolaria chelidonioides* Humb. Bonpl. & Kunth. **Rev. Bras. Farmacognosia**. V.16, n.1, p. 73-76. 2006.

FERNANDES, P. Antibacterial discovery and development - the failure of success? **Nature biotech.**, V. 24, n. 12, p. 1497-1503. 2006.

- GARCÍA, C. P. Resistencia bacteriana en Chile. **Rev. Chil. Infect.**, v. 20, Supl. 1, p. S11 - S23. 2003.
- GARCÍA RODRÍGUEZ, J. A. Dimensión de las resistencias en el hospital. **Rev. Esp. Quimioterap.**, Vol.19, N. 1, p. 81-82. 2006.
- GOMES, A. R., WESTH, H., DE LENCASTRE, H. Origins and Evolution of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clonal Lineages. **Antimicrob. Agents Chemother.**, V.50, N.10, p. 3237–3244, 2006.
- ITO, T., et al. Structural Comparison of Three Types of Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* Integrated in the Chromosome in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. **Antimicrob. Agents Chemother.**, V. 45, N. 5, p. 1323–1336, 2001.
- JUAN, E. Z., DAVID, I. Q. Estafilococo Meticilino resistente, un problema actual en la emergencia de resistencia entre los Gram positivos. **Rev. Med. Hered.**, v. 14, n. 4, p. 195-203. 2003.
- KÖHLER, T., PECHÈRE, J. C., PLÉSIAT, P. Bacterial antibiotic efflux systems of medical importance. **Cell. Mol. Life Sci.**, v. 56, p. 771-778. 1999.
- LAMBERT, P. A. Bacterial resistance to antibiotics: Modified target sites. **Adv. Drug Deliver. Reviews**, v. 57, p.1471– 1485. 2005.
- LEVY, S.B. Microbial resistance to antibiotics. **Lancet**, v.2, p. 83-88, 1982.
- LEWIS, K., AUSUBEL, F. Prospects for plant-derived antibacterials. **Nature biotech.**, V. 24, N.12, p. 1504-1507, 2006.
- LOWY, F. D. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. **J. Clin. Investigation**, v. 111, n.9, 1265–1273, 2003.
- PEREZ, L. R. R., D'AZEVEDO, P. A. Clonal types and antimicrobial resistance profiles of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from hospitals in south Brazil. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, v. 50, p. 135-137. 2008.
- POOLE, K. Mechanisms of bacterial biocide and antibiotic resistance. **J. Appl. Microbiol.**, v. 92, p. 55-64. 2002.
- RICE, L. B. Antimicrobial Resistance in Gram-Positive Bacteria. **Am. J. Medicine**, V. 119, n.6A, p. S11–S19, 2006.
- RIVAS, C. S. ¿Antibióticos, ayer, hoy y mañana...? **Rev. Quím. Viva.**, V.5, N. 2, p. 63-77. 2006.
- ROBINSON, D. A., et al. 2005. apud Deurenberg, R. H., Stobberingh, E. E. The evolution of *Staphylococcus aureus*. **Infect. Genet. Evol.** 2008. (no prelo).
- SADER, H. Antimicrobial resistance in Brazil: comparison of results from two multicenter studies. **Braz. J. Infect. Dis.** v.4, N.2, p.91-99, 2000.
- SALGADO, C.D., FARR, B.M., CALFEE, D.P. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. **Clin. Infect. Dis.** v. 36, p. 131–139. 2003.
- SANTOS, A. L., SANTOS, D. O., FREITAS, C. C. et al. *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar. **J. Bras. Patol. Méd. Laborat.** v. 43 n.6, p. 413-423. 2007.
- SILVA, J. G., et al. Atividade antimicrobiana do extrato de *Anacardium occidentale* Linn. em amostras multiresistentes de *Staphylococcus aureus*. **Rev. Bras. Farmacognosia.** V. 17, n. 4, p. 572-577, 2007.
- SILVEIRA, G. P, NOME, F, GESSER, J. C., et al. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. **Quím. Nova**, v. 29, p. 844-855. 2006.
- SMITH, T. L., JARVIS, W. R. Antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus*. **Microbes and Infection**, v. 1, p. 795-805. 1999.

CHAMBERS, H. S. Methicillin Resistance in Staphylococci: Molecular and Biochemical Basis and Clinical Implications. **Clin. Microbiol. Rev.** v.10, p. 781-791, 1997.

TAVARES, W. Bactérias gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. **Rev Soc. Bras. Med. Tropical.**, v. 33, n. 3, p. 281-301, 2000.

VELÁZQUEZ-MEZA, M. H. Surgimiento y diseminación de *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente. **Salud púb. México.** v. 47, n.5, p. 381-387. 2005.

UENO, M., JORGE, A. O. C. Caracterização de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina, envolvidos em infecções nosocomiais, por meio de técnicas fenotípicas e análise de perfil

plasmidial. **Rev. Biociênc.**, v.7, n.2, p.15-22, 2001.

WALSH, C. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. **Nature.** v. 406, 17, p.775-781. 2000.