

**STAPHYLOCOCCUS AUREUS:
UMA REVISÃO**

Fabiana Monks Rodrigues¹
Odelta dos Santos²
Luciane Cristina Gelatti³

RESUMO: *Staphylococcus aureus* é um coco Gram-positivo que faz parte da microbiota da pele e da mucosa em humanos, contudo, pode tornar-se patogênico ao invadir os tecidos. Isto pode ocorrer através do rompimento da barreira cutânea ocasionada por traumas, inoculação por agulhas ou implantação de dispositivos médicos. Os processos infecciosos podem ser simples ou apresentar formas graves como pneumonia e sepse. Esta bactéria era facilmente controlada com terapia antimicrobiana simples, mas mudanças na sua linhagem fizeram com que desenvolvessem resistência a vários antimicrobianos normalmente utilizados. Os isolados resistentes à meticilina são chamados de MRSA (*Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina). Nos hospitais, estes microrganismos representam um problema constante e bem conhecido. No entanto, nos últimos anos relatos de infecções de pele e tecidos moles foram descritas fora do ambiente hospitalar, em indivíduos sem os fatores de risco para aquisição deste patógeno. O objetivo deste trabalho de revisão é demonstrar as características do *S. aureus* e chamar atenção para este microrganismo tão importante, em ambiente hospitalar e também na comunidade.

Palavras-chaves: *Staphylococcus aureus*. *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina. Revisão.

ABSTRACT: *Staphylococcus aureus* it is a Gram-positive coco that is part of the skin microbiota and mucosa in humans, however, it can become pathogenic when infects the tissues. This can occur due to the skin barrier rupture caused by trauma, inoculation by needles or medical devices implants. The infectious procedures can be simple or serious like pneumonia and sepsis. This bacterium was easily controlled by simple antimicrobial therapy, but some changes in its lineage developed resistance in many commonly used antibiotics. The methicillin-resistant isolates are referred to as MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*). In hospitals, these microorganisms are a constant problem and well known. However, in recent years reports of infection of skin and soft tissues were described outside the hospital, in individuals without risk factors for acquisition of this pathogen. The purpose of this review is to demonstrate the characteristics of *S. aureus* and call attention to this microorganism as important in a hospital environment and in the community.

Keywords: *Staphylococcus aureus*. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Review.

¹ Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário Metodista do IPA e biomédica do Hospital Parque Belém, Porto Alegre-RS. E-mail: fabianamoncks@hotmail.com.

² Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e doutoranda no programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas na Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre-RS. E-mail: odeltasantos@yahoo.com.br.

³ Mestre em Patologia pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e professora da Faculdade Serra da Mesa (FASEM), Uruaçu-GO. E-mail: lucianegelatti@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

O *Staphylococcus aureus* é encontrado como parte da microbiota natural, principalmente da pele e cavidade nasal da população, podendo tornar-se patogênico quando nossas barreiras de defesa sofrem enfraquecimento. Os traumas que comprometem a integridade da barreira cutânea constituem-se no principal fator facilitador para a ação deste microrganismo (FERREIRA, GONÇALVES, ASSIS; 1985; BARRAVIRERA, 1994).

Dentre os microrganismos causadores de infecções, o *S. aureus* é um dos mais comuns envolvidos na gênese de infecções hospitalares, bem como em infecções comunitárias, que podem apresentar elevados índices de morbidade e mortalidade (BANNERMAN, 2003).

Esta espécie bacteriana pode ser o agente causal de várias infecções, como: foliculite, furúnculo, carbúnculo, celulite, impetigo, infecções em feridas cirúrgicas, osteomielite, síndrome do choque tóxico, gastroenterite, pneumonia, meningite, bacteremia e endocardite, algumas reconhecidamente graves (LOWY, 1998).

Os *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA, do inglês “methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*”), são bactérias resistentes a todos os antimicrobianos betalactâmicos (BARBER, 1961). Inicialmente, infecções atribuídas ao MRSA eram exclusivamente demonstradas em hospitais, entretanto, nos últimos anos, as infecções causadas por MRSA também foram descritas na comunidade e têm sido documentadas de forma crescente em todo o mundo (GILLET et al 2002; MA et al 2005; RIBEIRO et al 2005).

O grande número de infecções associadas, a capacidade crescente em adquirir resistência aos antimicrobianos e a habilidade de se manter viável por grande período de tempo, tornou esta estirpe bacteriana uma das mais estudadas.

Este artigo de revisão descreve características sobre o *Staphylococcus aureus*, como: morfologia, fatores de virulência, mecanismo de resistência aos antimicrobianos e dados epidemiológicos; com o objetivo de chamar atenção para esta bactéria tão importante, em ambiente hospitalar e também fora dele.

2 O GÊNERO *STAPHYLOCOCCUS*

O gênero *Staphylococcus* apresenta bactérias Gram-positivas, em forma de cocos, com aproximadamente 0,5 a 1,5 μm de diâmetro, que podem apresentar-se isolados, aos pares, em cadeias curtas ou formando agrupamentos semelhantes a “cachos de uva”. São imóveis, não esporulados e, geralmente, não capsulados, apresentando positividade para catalase (KONEMAN et al. 1997), com exceção das espécies *S. saccharolyticus* e *S. aureus* subsp. *anaerobius*, que são catalase negativa (BERTRAND, HUGUENIN, TALON; 2002).

Macroscopicamente, as colônias em meio de cultivo sólido são relativamente grandes, com 1 a 2 mm de diâmetro, arredondadas, opacas, cremosas e com uma coloração que varia de acinzentado até o amarelo-ouro. A coloração amarelodourada é devido à presença de pigmentos carotenóides na membrana citoplasmática dos *S. aureus*; e essa característica macroscópica e prova da coagulase positiva, fermentação do manitol e produção de dextranase complementa a identificação manual dessa espécie (KONEMAN et al. 1997). As principais espécies envolvidas em doenças no ser humano são o *Staphylococcus aureus*, o *Staphylococcus epidermidis*, o *Staphylococcus saprophyticus*, o *Staphylococcus haemolyticus* e o *Staphylococcus lugdunensis*. O *S. aureus* é a espécie mais frequentemente isolada e está relacionado com uma ampla variedade de infecções em seres humanos (KONEMAN et al. 1997).

3 STAPHYLOCOCCUS AUREUS

O *S. aureus* é o patógeno humano mais destacado entre as espécies pertencentes ao gênero *Staphylococcus*. Trata-se de um microrganismo comensal presente em diversas partes do corpo, principalmente na pele e nas mucosas, como nasofaringe, axilas, vagina, faringe, períneo, umbigo (crianças), trato urinário e feridas abertas (LOWY, 1998; BANNERMAN, 2003).

Na cidade de São Paulo, um estudo determinou a presença de *S. aureus* em 130 indivíduos sem sintomas patológicos, nas áreas bucal e nasal. Um total de 47 (36,15%) portadores de *S. aureus* foi obtido. O referido estudo ressalta a importância da área bucal como reservatório de *S. aureus* e, conseqüentemente, fonte de infecção e de disseminação desta bactéria (ZELANTE et al. 1982).

Os índices de colonização por *S. aureus* são maiores entre pacientes com diabetes, queimados, transplantados, usuários de drogas endovenosas, pacientes que requerem hemodiálise e pacientes com sorologia positiva para o vírus da imunodeficiência adquirida. Kluytmans e colaboradores revisaram 59 trabalhos científicos, publicados entre 1934 e 1994, e analisaram a taxa média de *S. aureus* nas narinas de portadores em diversos grupos populacionais. Na população em geral, a taxa média de portador nasal foi de 37,2% (KLUYTMANS,VAN BELKUN,VERBRUGH; 1997). A colonização é um fator de risco importante, visto que 11% a 43% dos pacientes colonizados adquirem infecção (LOWY, 1998).

As infecções estafilocócicas podem ser causadas por bactérias do próprio indivíduo, de outros doentes ou de portadores saudáveis, como profissionais da saúde, iniciando após o contato com áreas traumatizadas da pele ou mucosas, permitindo ao microrganismo o acesso aos tecidos adjacentes ou à corrente sanguínea. No entanto, a infecção pode ficar localizada ou disseminar-se, o que depende da interação complexa entre os fatores de virulência do *S. aureus* e os mecanismos de defesa do hospedeiro (LOWY, 1998).

4 FATORES DE VIRULÊNCIA

Os *S. aureus* possuem propriedades que podem contribuir para sua habilidade de causar doenças, promovendo sucesso na sua instalação, desenvolvimento e manutenção no tecido do hospedeiro (KONEMAN et al. 1997). A virulência se deve a vários fatores, celulares e extracelulares, entre os quais se destacam: a cápsula (exopolissacarídeo), os peptidoglicanos, o ácido teicóico, as adesinas, a proteína A, as enzimas catalase, betalactamases, coagulase livre, coagulase ligada, hemolisinas, proteases, lipases, hialuronidase e a fibrolisina, toxinas estafilocócicas e as exoproteínas (KONEMAN et al. 1997; LOWY, 1998; BANNERMAN, 2003).

Um fator de virulência de grande importância produzido por alguns isolados de *S. aureus* são as leucocidinas, que são toxinas bicomponentes, compostas por duas cadeias polipeptídicas: o componente S (do inglês: *slow-eluting proteins*, proteínas que evoluem vagarosamente) e o componente F (do inglês: *fast-eluting proteins*, proteínas que evoluem rapidamente). Esta família era composta inicialmente pelos bicomponentes da leucocidine de Panton-Valentine (lukS-PV e

lukF-PV) e da gama-hemolisina (HlgA, HlgB e HlgC), os quais agiriam de forma sinérgica na gênese e manutenção de síndromes clínicas. Os isolados de *S. aureus* capazes de produzir ambas as toxinas podem codificar seis duplas diferentes, com efeitos de virulência distintos dependendo do tipo de combinação formada (MURRAY et al. 2003).

A leucocidina de Panton Valentine (PVL) é uma das leucocidinas produzidas por alguns isolados de *S. aureus*, principalmente aqueles associados a infecções comunitárias. As primeiras evidências da atividade leucolítica causada por alguns isolados de *S. aureus* foi observada em 1894, por Van de Velde em infecções pleurais, ao demonstrar um isolado “mais virulento”. O pesquisador descreveu que esse clone “mais virulento” apresentava uma substância capaz de lisar leucócitos, e foi denominada de substância leucocidina, (do inglês: *substance leucocidine* ou *leukocidin*) (VAN de VELDE, 1894). Panton e Valentine, em 1932, estudando culturas originárias de furúnculos detectaram e fizeram a primeira descrição da leucocidina e ainda demonstraram a ligação entre a presença da toxina e o desenvolvimento de danos teciduais graves (PANTON & VALENTINE, 1932). Mais recentemente, índices altos de mortalidade foram atribuídos a isolados com esse determinante de virulência em indivíduos jovens apresentando pneumonia necrotizante (GILLET et al, 2002).

5 RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS BETA-LACTÂMICOS

A implantação da antibioticoterapia no início da década de 1930, com a utilização da sulfanilamida (descoberta por Gerhardt Domagk, em 1932), ofereceu o primeiro desafio ao *S. aureus*. Contudo, ao verificarmos a evolução da resistência frente a este antimicrobiano, observamos que, já no final daquela década surgiam os primeiros isolados resistentes, apresentando um efeito limitado devido à sua pobre efetividade clínica na presença de pus.

No início da década de 40, os *Staphylococcus aureus*, isolados de diferentes processos infecciosos apresentavam uma boa resposta terapêutica à penicilina, mas o uso contínuo deste antibiótico ocasionou a seleção de isolados resistentes (BRUMFITT & MILLER, 1989). O mecanismo de resistência foi determinado pela produção de uma beta-lactamase (penicilinase), uma serina protease capaz de clivar o anel beta-lactâmico dessa classe de antimicrobiano, tornado-a inativa. A

resistência *in vitro* à penicilina demonstrada pelos isolados de *S. aureus* em diferentes hospitais e regiões do mundo tornou inadequado o uso profilático ou clínico deste antimicrobiano. Atualmente, menos de 5% dos isolados apresentam perfil de sensibilidade à penicilina (LOWY, 1998).

Em 1960, penicilinas semi-sintéticas mais resistentes à ação de beta-lactamases (metecilina e oxacilina) foram lançadas no mercado como alternativa terapêutica para isolados produtores de penicilinase, uma vez que esta droga não sofre ação dessa enzima. No entanto, isolados de *S. aureus* apresentando um novo mecanismo de resistência às penicilinas semi-sintéticas foram identificados imediatamente após a sua utilização na prática clínica (JEVONS, 1961). Essa resistência está relacionada à alteração de proteínas ligadoras de penicilina (PBPs do inglês: *penicillin binding proteins*) codificada por um gene cromossômico denominado *mecA* e sem relação com a produção de beta-lactamases. As amostras que a apresentam são frequentemente referidas pela sigla MRSA (do inglês: *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*). Os *S. aureus* possuem normalmente quatro PBPs, e se tornam resistentes aos antimicrobianos beta-lactâmicos pela produção de uma PBP adicional, denominada de PBP2a ou PBP2', que não está presente nos isolados sensíveis (CHAMBERS, 1997; LOWY, 1998). Esta PBP adicional se liga fracamente às penicilinas e a outros beta-lactâmicos. É capaz de substituir a função das outras PBPs bacterianas, atuando de forma plenamente funcional durante o processo de transpeptidação e mantendo a síntese da parede celular bacteriana. A PBP2a tem a capacidade de preservar a integridade da parede celular durante o crescimento e a divisão celular, enquanto as enzimas usuais são inibidas por antimicrobianos beta-lactâmicos (CHAMBERS, 1997).

6 INFECÇÕES NOSOCOMIAIS

Segundo critérios do “Centers for Disease Control e Prevention” (CDC), infecção nosocomial é uma situação localizada ou sistêmica que resulta de uma reação adversa da presença de um agente(s) infeccioso (s) ou sua(s) toxina(s) e que não estava presente nem em incubação no momento da admissão hospitalar. Dados obtidos deste mesmo Centro de Vigilância estimam que 5 a 10% dos pacientes hospitalizados adquirem algum tipo de infecção. Outros dados revelam que mesmo

com a utilização de materiais descartáveis e técnicas de esterilização as taxas de infecção hospitalar cresceram em 36% nos últimos 20 anos.

Vários microrganismos podem estar relacionados com a infecção hospitalar, porém, o *S.aureus* tem sido a maior causa de morbidade e mortalidade (BANNERMAN, 2003). Estudos multicêntricos, como os realizados pelo “Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance” (SCOPE) mostraram que a taxa de mortalidade por infecções sistêmicas em hospitais norte-americanos foi de 27%. Destes, o *S. aureus* foi o agente responsável por uma taxa de mortalidade de 25% (WENZEL & EDMOND, 2001). Mais recentemente, dados obtidos de outro programa de vigilância mostram que o *S. aureus* lidera as estatísticas como um dos principais agentes causadores de infecções relacionadas à assistência à saúde, independente do período analisado, e o principal patógeno obtido de infecções de pele e tecidos moles em centros médicos localizados na América do Norte, América Latina e Europa, nos anos de 1998 a 2004 (MOET et al. 2007). No Brasil, de acordo com resultados do SENTRY, o *S. aureus* aparece em segundo lugar como o agente mais frequente isolado em pneumonias (SADER et al. 2001).

Alguns fatores de risco para aquisição do MRSA hospitalar (HA-MRSA) estão bem estabelecidos: internação em unidade de tratamento intensivo, prolongada hospitalização, intervenções terapêuticas, grave doença de base, procedimentos cirúrgicos, exposição prolongada ou repetida aos antimicrobianos e a proximidade física entre pacientes hospitalizados com pacientes colonizados ou infectados por MRSA (THOMPSON, CABEZUDO, WENZEL; 1982; BOOTSMA, DIEKMANN, BONTEN; 2006). Bootsma e colaboradores, em recente estudo, demonstraram que a proximidade física entre os pacientes é o principal fator na expansão de surtos, resultando em aumento significativo do número de casos (BOOTSMA, DIEKMANN, BONTEN; 2006). Outro fator de risco associado à colonização ou infecção por MRSA inclui os profissionais da saúde, através de suas mãos contaminadas. Estes profissionais adquirem transitoriamente o microrganismo, através do contato com o paciente infectado, ou mesmo, colonizado, ou ainda pelo contato indireto, através do ambiente, via reservatórios inanimados (BOYCE et al. 1997).

Desde o primeiro relato de um isolado clínico resistente à meticilina em 1961 (BARBER, 1961), o MRSA tem sido reconhecido como o principal patógeno hospitalar, apresentando taxas crescentes de infecção em todo o mundo. No Brasil,

dados obtidos por Almeida e colaboradores, demonstraram que o MRSA foi responsável por 71% dos isolados de *S. aureus* obtidos em um hospital de ensino público do estado do Paraná, entre 2001 e 2004 (ALMEIDA et al. 2007).

Uma vez detectados isolados resistentes à meticilina, as opções terapêuticas tornam-se bastante escassas, contribuindo para o alto custo que o combate a este tipo de infecção acarreta. Desta forma, a aquisição de MRSA pode levar a consequências graves para os pacientes e instituições, pois as infecções causadas por estes patógenos implicam em terapêutica com antimicrobianos de uso parenteral exclusivo, de toxicidade e custo elevados. Assim, além de prolongar o tempo de hospitalização, se faz necessário medidas intensivas de controle da infecção (HUANG & PLATT, 2003).

7 INFECÇÕES COMUNITÁRIAS

Além de representar um dos principais patógenos responsáveis por infecções hospitalares, o *S. aureus* é também um dos principais agentes isolados de pacientes com infecções de pele e subcutâneo adquiridas na comunidade, incluindo foliculites, impetigos, furúnculos, celulites e erisipelas (LOWY, 1998; BANNERMAN, 2003). Importante ressaltar que a infecção da pele e tecido celular subcutâneo por *S. aureus* é frequentemente o foco inicial das septicemias estafilocócicas, independente da faixa etária e do ambiente em que o paciente adquiriu a infecção.

Tradicionalmente, as infecções causadas por *S.aureus* resistentes à meticilina (MRSA) eram exclusivamente documentadas em hospitais (HA-MRSA, do inglês: hospital acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*). Entretanto, nos últimos anos, infecções em pacientes provenientes da comunidade causadas por MRSA (CA-MRSA, do inglês: community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) têm sido demonstradas em diversos estudos em vários países do mundo (GILLET et al. 2002; MA et al. 2005; RIBEIRO et al. 2005).

Infecções por isolados de CA-MRSA estão habitualmente associadas a crianças, adultos jovens e pessoas saudáveis, especialmente as que vivem aglomeradas ou que têm estrito contato físico entre si. A grande maioria dos relatos na literatura relaciona atletas de esportes coletivos, militares, presidiários, usuários de drogas endovenosas, desabrigados e crianças de creches, sendo estes os indivíduos com risco aumentado de desenvolver infecções por CA-MRSA. A

apresentação típica seria de um jovem atleta com abscesso e celulite e que, provavelmente, teria fatores contribuintes como contato físico, dano cutâneo, e compartilhamento de equipamento contaminado (ZINDERMAN et al. 2004; DIETRICH, AULD, MERMEL; 2004; NGUYEN, MASCOLA, BANCROFT; 2005).

Os isolados clínicos de MRSA são definidos como CA-MRSA se obtidos de pacientes ambulatoriais, ou coletados até 48 horas após admissão hospitalar. Procedimentos cirúrgicos, hospitalização recente, uso de antimicrobianos, uso de cateteres e internação em casa de repouso devem ser excluídos (SALGADO, FARR, CALFEE; 2003). O perfil fenotípico de sensibilidade aumentado aos antimicrobianos, com exceção aos beta-lactâmicos, é uma característica frequentemente observada.

Na América do Sul infecções causadas por MRSA em pacientes não-hospitalizados foram observadas inicialmente em 2001, no Uruguai. A princípio, casos esporádicos foram relatados, mas com o subsequente aumento do número de infecções de pele em pacientes da comunidade por este patógeno, houve a caracterização de um surto (MA et al. 2005). No Brasil, os primeiros relatos de infecções tipicamente comunitárias por MRSA foram feitos em Porto Alegre-RS em 2002 e 2003; dos três casos relatados, dois apresentavam lesões cutâneas ou de partes moles (RIBEIRO et al. 2005).

8 CONCLUSÃO

O *Staphylococcus aureus* é reconhecidamente um microrganismo associado na gênese de infecções hospitalares, bem como em infecções comunitárias, que contribuem para o aumento dos índices de morbidade, mortalidade e dos custos com os cuidados de saúde. A emergência crescente de infecções por MRSA é de preocupação mundial. Em ambiente hospitalar, estes isolados causam infecções sérias e ocasionam grande impacto clínico pela ausência de terapias eficazes devido à característica frequente de multiresistência aos antimicrobianos. A sua grande aptidão em sobreviver e se adaptar a condições ambientais adversas são fatores importantes associados à epidemiologia das infecções estafilocócicas, somados aos altos níveis de colonização apresentados por profissionais da saúde, pacientes e por pessoas saudáveis. Ao mesmo tempo em que as infecções hospitalares por MRSA representam um desafio, ocorre também na comunidade numerosos relatos mostrando a emergência de um novo tipo de MRSA. Aos profissionais da saúde fica

o alerta para a existência de isolados tipicamente comunitários de MRSA, causando na grande maioria das vezes infecções de pele e tecidos moles. Destaca-se, desta forma, a importância da realização do cultivo laboratorial e antibiograma destas infecções em locais de pronto-atendimento, como postos de saúde e unidades de emergência dos hospitais.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Maria Ignez et al. Prevalência e perfil de sensibilidade de *Staphylococcus aureus* isoladas de casos clínicos de infecções hospitalares. **Revista Eletrônica de Enfermagem**. Goiânia, v.9, 2007. p.489-485.

BANNERMAN, Tammy Lynn. *Staphylococcus, Micrococcus, and other catalase positive cocci that grow aerobically*. In: Murray BE, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. **Manual of Clinical Microbiology**. Washington, D.C: ASM Press, 2003. p.384-403.

BARBER, Mary. Methicillin-resistant staphylococci. **Journal of Clinical Pathology**. v.14, Jul. 1961. p.385-393.

BARRAVIERA, Benedito. Estudo clínico das estafilococcias – revisão. **Jornal Brasileiro de Medicina**, Rio de Janeiro, v.67, Jul.1994. p.160-192.

BERTRAND, Xavier; HUGUENIN, Y; TALON, Daniel. First report of a catalase-negative methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases**, v.43, Jul. 2002. p.245-246

BOOTSMA, Martin; DIEKMANN, Odo; BONTEN, Marc. Controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: quantifying the effects of interventions and rapid diagnostic testing. **Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America**, v.103, Apr.2006. p.5620-5625.

BOYCE, John et al. Environmental contamination due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: possible infection control implications. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 18, Sep.1997. p.622-627.

BRUMFITT, William; MILLER, Jeremy, Hamilton. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **New England Journal of Medicine**, v.320, May.1989. p.1188-1196.

CHAMBERS, Henry. Methicillin- resistance in Staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 10, n. 4, Oct. 1997. p.781-791.

DIETRICH, Dinusha; AULD, Dianne; MERMEL, Leonard. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in southern New England Children. **Pediatrics**, v. 113, Apr.2004. p.347-352.

FERREIRA, Marcelo Simão; GONÇALVES, Elmar Gonzaga; ASSIS, Vicente de Paula. Como diagnosticar e tratar infecções estafilocócicas. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v.42, Jun.1985. p.179-189.

GILLET, Yves et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotizing pneumonia in young immunocompetent patients. **Lancet**, v.359, Mar.2002. p.753-759.

HUANG, Susan; PLATT, Richard. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. **Clinical Infectious Diseases**, v.36, Feb.2003. p.281-285.

JEVONS, Patricia. "Celbenin"-resistant staphylococci. **British Medical Journal**, v.1, Jan.1961. p.124-125.

KLUYTMANS, Jan; VAN BELKUN, Alex; VERBRUGH, Henri. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying, mechanisms, and associated risks. **Clinical Microbiology Review**, v.10, Jul.1997. p.505-520.

KONEMAN, Elmer et al. The gram-positive cocci: Staphylococci and related organisms. In:Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schereckenberger PC, Winn WCJ, editors. **Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology**, Philadelphia, 1997. p.539-576.

LOWY, Franklin David. *Staphylococcus aureus* infections. **The New England Journal of Medicine**, v.339, n.8, Aug. 1998. p.520-532.

MA, Xiao Xue et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Uruguay. **Emerging Infectious Diseases**, v.11, Jun.2005. p.973-976.

MOET, Gary et al. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America and Europe: report from de SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). **Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases**, v.57, Jan.2007. p.7-13.

MURRAY, Patrick et al. *Staphylococcus*; *Micrococcus*; and Other Catalase-Positive Cocci that Grow Aerobically. **Manual of Clinical Microbiology**, Washington,v.1, 2003. p.384-404.

NGUYEN, Dao; MASCOLA, Laurene; BANCROFT, Elizabeth. Recurring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a football team. **Emerging Infectious Diseases**, v.11, Apr.2005. p.526-532.

PANTON, Philip; VALENTINE, Francis. Staphylococcal toxin. **Lancet**, v.222, p.506-508, 1932.

RIBEIRO, Apoena et al. First report of infection with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in South America. **Journal Clinical Microbiology**, v.43, Apr.2005. p.1985-1988.

SADER, Helio et al. Pathogen frequency and resistance patterns in Brazilian hospitals: summary of results from three years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v.5, Aug.2001. p.200-214.

SALGADO, Cassandra; FARR, Barry; CALFEE, David. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. **Clinical Infectious Diseases**, v.36, Jan.2003. p.131-139.

THOMPSON, Robert; CABEZUDO, Ignacio; WENZEL, Richard. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Annals Internal Medicine**, v.97, Sep.1982. p.309-317.

VAN de VELDE, Honore. Etude sur le mécanisme de la virulence du staphylocoque pyogène. **La Cellule**, v.10, 1894. p.10:401-410.

ZELANTE, Flávio et al. *Staphylococcus aureus* na boca e no nariz de indivíduos sãos. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.16, n.2, Apr.1982. p.92-96.

ZINDERMAN, Craig et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among military recruits. **Emerging Infectious Diseases**, v.10, May.2004. p.941-944.

WENZEL, Richard; EDMOND, Michael. The impact of hospital-acquired bloodstream infections. **Emerging Infectious Diseases**, v.7, Mar-Apr.2001. p.174-177.