

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO**

**KAREN DURIGAN MACAGNAN**

***Staphylococcus aureus* METICILINA RESISTENTE (MRSA): UM PATÓGENO  
HOSPITALAR E COMUNITÁRIO**

**BAURU  
2020**

**KAREN DURIGAN MACAGNAN**

***Staphylococcus aureus* METICILINA RESISTENTE (MRSA): UM PATÓGENO  
HOSPITALAR E COMUNITÁRIO**

**Trabalho de Conclusão de  
Curso apresentado como parte dos  
requisitos para obtenção do título de  
Bacharel em Biomedicina – Centro  
Universitário Sagrado Coração.  
Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Ana  
Carolina Polano Vivan.**

**BAURU  
2020**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD

M113s	Macagnan, Karen Durigan
	Staphylococcus aureus metilinaresistente (MRSA): um patógeno hospitalar e comunitário / Karen Durigan Macagnan. -- 2020. 29f. : il.
	Orientadora: Prof. <sup>a</sup> Dra. Ana Carolina Polano Vivan
	Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP
	1. Staphylococcus aureus. 2. MRSA. 3. SCCmec. 4. Infecções hospitalares. 5. Infecções comunitárias. I. Vivan, Ana Carolina Polano. II. Título.

KAREN DURIGAN MACAGNAN

*Staphylococcus aureus* METICILINA RESISTENTE (MRSA): UM PATÓGENO  
HOSPITALAR E COMUNITÁRIO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
como parte dos requisitos para obtenção do  
título de bacharel em Biomedicina - Centro  
Universitário Sagrado Coração.

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

Banca examinadora:

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Ana Carolina Polano Vivan(Orientadora)  
Centro Universitário Sagrado Coração

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Érica Boarato David  
Centro Universitário Sagrado Coração

Dedico à minha mãe e minha avó por sempre acreditarem em mim, por todo incentivo e apoio, por lutarem para que eu tivesse a oportunidade de ser quem sou e de chegar onde estou hoje.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente à minha mãe, que é um exemplo para mim, por não medir esforços para que eu pudesse ter uma educação de qualidade, por tudo que me proporcionou durante toda a minha vida e seu apoio. Também gostaria de agradecer aos meus avós que estiveram sempre presentes e nunca deixaram de acreditar em mim, e em especial à minha avó por ser minha segunda mãe, por todos os conselhos e amor incalculável.

A todos que dispuseram de seu tempo para me ensinar, em especial à minha orientadora Prof.<sup>a</sup> Dra. Ana Carolina Polano Vivan, por todo apoio, paciência e compreensão.

E aos meus amigos que me acompanharam em toda essa jornada.

## RESUMO

*Staphylococcus aureus* é um coco Gram-positivo e está presente como microbiota normal em uma parcela da população, porém também pode causar infecções leves a graves. *S. aureus* tem a capacidade de apresentar mecanismos de resistência aos antibióticos frequentemente utilizados na clínica. Um desses mecanismos é chamado MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina), e essas cepas começaram a ser isoladas em 1970. A meticilina é um antimicrobiano desenvolvido com um anel beta-lactâmico modificado, para bactérias resistentes à penicilina. O objetivo do presente estudo foi comparar a prevalência de MRSA no ambiente comunitário e no ambiente hospitalar, através de uma revisão de literatura, que foi realizada nas seguintes bases de dados: *Public Medline* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Google Acadêmico. O mecanismo de resistência bacteriana do MRSA envolve alguns genes como *mecA*, *mecB* e *mecC*, sendo estes os mais conhecidos, presentes no cassete cromossômico estafilocócico *mec* (*SCCmec*, *Staphylococcal Cassette Chromosome mec*). *S. aureus* se apresentou como o segundo microrganismo mais associado às IRAS (infecções relacionadas à assistência à saúde no Brasil em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), sendo estas cepas nomeadas de *S. aureus* resistente à meticilina oriundo do ambiente hospitalar (HA-MRSA), e estas foram as primeiras a aparecer, apenas três décadas depois que começaram a registrar o aparecimento de MRSA também na comunidade, conhecido como CA-MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquiridas na comunidade). Também existem cepas de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina associado a gado (LA-MRSA) que colonizam, além de gado, aves e porcos, principalmente. Para o diagnóstico de infecção por MRSA na rotina laboratorial o teste de disco-difusão (Kirby-Bauer) é o mais comumente utilizado. As maiores taxas de prevalência de HA-MRSA são da região Norte, da América do Sul, da Ásia e de Malta, com mais de 50% entre infecções causadas por *S. aureus*. É também possível observar que casos de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina adquiridas na comunidade (CA-MRSA) estão aumentando, embora a prevalência de HA-MRSA continue maior.

Palavras-chave: *Staphylococcus aureus*. MRSA. *SCCmec*. Infecções hospitalares. Infecções comunitárias.

## ABSTRACT

*Staphylococcus aureus* is a Gram-positive coccus and is present as a normal microbiota in a portion of the population, but it can also cause mild to severe infections. *S. aureus* has the ability to present mechanisms of resistance to antibiotics frequently used in the clinic. One such mechanism is called MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), and these strains began to be isolated in 1970. Methicillin is an antimicrobial developed with a modified beta-lactam ring for bacteria resistant to penicillin. The aim of the present study was to compare the prevalence of MRSA in the community environment and in the hospital environment, through a literature review, which was carried out in the following databases: Public Medline (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Google Academic. The bacterial resistance mechanism of MRSA involves some genes such as *mecA*, *mecB* and *mecC*, these being the most well-known, present in the staphylococcal chromosome cassette *mec* (SCC*mec*, Staphylococcal Cassette Chromosome *mec*). *S. aureus* presented itself as the second microorganism most associated with HAI (infections related to health care in Brazil in Intensive Care Units (ICU), these strains being named methicillin resistant *S. aureus* from the hospital environment (HA-MRSA), and these were the first to appear, just three decades after they started to register the appearance of MRSA in the community, known as CA-MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquired in the community). There are also strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin associated with cattle (LA-MRSA) that colonize, in addition to cattle, poultry and pigs, mainly. For the diagnosis of MRSA infection in the laboratory routine, the disk-diffusion test (Kirby-Bauer) is the most commonly used. The highest prevalence rates of HA-MRSA are in the North, South America, Asia and Malta, with more than 50% among infections caused by *S. aureus*. Community-acquired methicillin-resistant staphylococcus aureus (CA-MRSA) is increasing, although the prevalence of HA-MRSA remains higher.

Keywords: *Staphylococcus aureus*. MRSA. SCC*mec*. Hospital infections. Community infections.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>2. DESENVOLVIMENTO.....</b>	<b>11</b>
2.1 JUSTIFICATIVA.....	11
2.2 OBJETIVOS.....	12
<b>2.2.1 Objetivo geral.....</b>	<b>12</b>
<b>2.2.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>12</b>
2.3 METODOLOGIA.....	13
2.4 REVISÃO DE LITERATURA.....	14
<b>2.4.1 MRSA: o que é?.....</b>	<b>14</b>
<b>2.4.2 Infecções relacionadas a assistência a saúde (IRAS).....</b>	<b>16</b>
<b>2.4.3 <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina adquirido na comunidade (CA-MRSA).....</b>	<b>17</b>
<b>2.4.4 <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina associado a gado (LA-MRSA).....</b>	<b>18</b>
<b>2.4.5 Métodos de diagnóstico.....</b>	<b>19</b>
<b>2.4.6 Epidemiologia.....</b>	<b>21</b>
<b>3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>24</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>25</b>



## 1. INTRODUÇÃO

*Staphylococcus aureus* é um coco Gram-positivo encontrado em cerca de 20% dos seres humanos como colonizante persistente e 30% como colonizante intermitente, na pele e vias respiratórias, como as fossas nasais. (LAKHUNDI; ZHANG, 2018). Embora estejam presentes como microbiota normal, podem causar infecções leves a graves, geralmente em crianças, idosos e imunocomprometidos. Os portadores assintomáticos são a principal forma de disseminação da bactéria, e o ambiente hospitalar facilita a transmissão, ocorrendo de pacientes para os profissionais da saúde, e destes últimos para outros pacientes ou seus familiares, através de contato direto ou objetos contaminados. A transmissão também pode ocorrer pelo ar, mesmo que não seja tão frequente quanto por contato direto. (SANTOS *et al.*, 2007; OLIVEIRA; DAMASCENO, 2010)

A frequência de *S. aureus* em infecções cutâneas e sistêmicas é grande, sendo que este último caso normalmente ocorre no período pós-cirúrgico (SANTOS *et al.*, 2007; KLEIN; GOULART, 2008). As infecções sistêmicas podem causar outras doenças, como meningite e endocardite, por exemplo. As infecções cutâneas normalmente são representadas por furúnculos e carbúnculos, assim como foliculite, impetigo e síndrome estafilocócica da pele escaldada. (KLEIN; GOULART, 2008)

*S. aureus*, como muitas outras espécies bacterianas, tem a capacidade de apresentar mecanismos de resistência aos antibióticos frequentemente utilizados na clínica. Um desses mecanismos é chamado MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à metilina). A metilina é um antimicrobiano desenvolvido com um anel beta-lactâmico modificado, para bactérias resistentes à penicilina. Cepas de MRSA começaram a ser isoladas em 1970, mostrando-se também resistentes a outros antimicrobianos, como cefalosporinas, aminoglicosídeos, lincomicina, tetraciclina, rifampicina e vancomicina, e têm apresentado um crescimento significativo desde então, em ambientes hospitalares e também na comunidade. (LIMA *et al.*, 2015; MAIA *et al.*, 2009)

A maioria das cepas de bactérias causadoras de infecção em ambiente hospitalar é resistente a um ou mais antimicrobianos (OLIVEIRA; SILVA, 2008). As bactérias adquirem resistência aos antimicrobianos mais rápido do que estes são produzidos, porque são muitos anos de estudo e testes para produzi-los e comercializá-los, além do alto custo associado. Além disso, o principal fator da rápida disseminação da resistência é o uso inadequado destes antimicrobianos pela população, com a automedicação, já que até 2009 estes eram vendidos sem necessidade da prescrição médica no Brasil. (QUEIROZ *et al.*, 2012)

Ambientes hospitalares são locais em que há uma grande variedade de bactérias e disseminação de mecanismos de resistência, sendo altamente apropriado para troca de material genético das bactérias entre si, resultando na aquisição de resistência aos antimicrobianos de outras bactérias ou cepas (SANTOS et al., 2007). Por este motivo, esses ambientes são constantemente monitorados para a avaliação epidemiológica, facilitando a compreensão inclusive da transmissão desses agentes para a comunidade.

## 2. DESENVOLVIMENTO

### 2.1 JUSTIFICATIVA

Infecções causadas por *S. aureus* são comuns, tanto em ambientes hospitalares quanto na comunidade. Esta espécie pode apresentar mecanismos de resistência aos antibióticos, e um destes mecanismos é conhecido como MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina). A frequência de MRSA em ambientes hospitalares está aumentando, e conseqüentemente sua transmissão para a comunidade. A falta de antimicrobianos eficazes para o tratamento de infecções causadas por este grupo de bactérias e a disseminação comunitária de MRSA reforçam a importância deste trabalho.

## 2.2 OBJETIVOS

### 2.2.1 Objetivo geral

O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão de literatura com base nos principais estudos recentes sobre *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA), com a intenção de comparar a prevalência de MRSA no ambiente comunitário e no ambiente hospitalar.

### 2.2.2 Objetivos específicos

- pesquisar os primeiros relatos da transmissão de MRSA;
- verificar a taxa de colonização na comunidade e o índice de infecções hospitalares causadas por MRSA;
- comparar os resultados obtidos.

## 2.3 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura como base deste estudo. A pesquisa foi feita nas seguintes bases de dados: *Public Medline* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Google Acadêmico. Foram utilizados alguns descritores, combinados ou não, como *Staphylococcus aureus*, MRSA, infecções hospitalares, colonização na comunidade e resistência bacteriana.

A pesquisa deu prioridade a estudos recentes sobre o tema, buscando mostrar a situação atual, devido às constantes atualizações que ocorrem nesta área.

## 2.4 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.4.1 MRSA: o que é?

*Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) teve sua primeira notificação em 1961, pouco tempo após o lançamento da metilina, que ocorreu em 1959. (LAKHUNDI; ZHANG, 2018)

Um dos genes envolvidos na resistência bacteriana à metilina é o *mecA*, presente no cassete cromossômico estafilocócico *mec* (*SCCmec*, *Staphylococcal Cassette Chromosome mec*). Este gene tem a função de codificar a proteína de ligação à penicilina 2a (*PBP2a*, *Penicillin Binding Protein 2a*), que tem baixa afinidade com  $\beta$ -lactâmicos, o qual interfere na formação da parede celular bacteriana. A presença deste gene é um dos fatores considerados para identificação de MRSA. (GUACA-GONZÁLES et al., 2018; BREVES et al., 2015)

Há também diferenças genéticas, como no cassete cromossômico estafilocócico *mec* (*SCCmec*), o HA-MRSA apresenta o *SCCmec* dos tipos I, II e III, enquanto o CA-MRSA geralmente apresenta o *SCCmec* do tipo IV, e ocasionalmente o *SCCmec* do tipo V ou VIII. Estes três últimos são menores e somente apresentam genes resistentes aos antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos (GELATTI et al., 2009). Outros genes que o CA-MRSA apresenta são *lukF* e *lukS*, que codificam a citotoxina Panton-Valentine leucocidina (PVL) 6, 8, 9, 12, 16, 17, 32, 33, 34 (BATISTA, 2015). Uma característica de *S. aureus* que apresentam a PVL é a capacidade de causar necrose tecidual e também a destruição de leucócitos, através de poros na membrana celular (GELATTI et al., 2009). Além disso, o *SCCmec* IV tem capacidade de adaptação e reprodução superior aos *SCCmec* do tipo II e III, justamente por não apresentarem genes resistentes aos antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos e pelo seu tamanho. (BATISTA, 2015)

Além do gene *mecA*, existem diversos outros, como o *mecC*, o qual foi notificado pela primeira vez em 2007, mas após sua descoberta, perceberam que já haviam presenciado este gene em outra cepa de MRSA, em 1975. É o mais semelhante ao *mecA* já descoberto, com cerca de 69% de semelhança, e a princípio foi denominado como *mecA*<sub>LGA251</sub>. Há também outros genes homólogos ao *mecA*, como o *mecB* com 60% de semelhança com o *mecA*, e o *mecD*, que tem cerca de 69% de semelhança com o *mecB*. (LAKHUNDI; ZHANG, 2018)



*Type I (1B):* classe B, *ccr* tipo 1; *Type II (2A):* classe A, *ccr* tipo 2; *Type III (3A):* classe A, *ccr* tipo 3; *Type IV (2B):* classe B, *ccr* tipo 2; *Type IV (2B&5):* classe B, *ccr* tipo 2 e tipo 5 (*ccrC*); *Type V (5C2):* classe C2, *ccr* tipo 5 (*ccrC*); *Type V (5C2&5):* classe C2, *ccr* tipo 5 (*ccrC*) alotipos 2 e 8; *Type VI (4B):* classe B, *ccr* tipo 4; *Type VII (5C1):* classe C1, *ccr* tipo 5 (*ccrC*); *Type VIII (4A):* classe A, *ccr* tipo 4 (REITER, 2009).

A baixa afinidade com  $\beta$ -lactâmicos, que são antibióticos produzidos para interferir na formação da parede celular bacteriana, causada pelo mecanismo do MRSA, resulta na resistência bacteriana de alguns antibióticos como penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídeos, lincomicinas, tetraciclina, rifampicina, vancomicina, metilina, nafcilina e oxacilina, ocasionando falha terapêutica. (LAKHUNDI; ZHANG, 2018; MAIA et al., 2009)

#### **2.4.2 Infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS)**

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são todas as infecções adquiridas em ambiente hospitalar, durante a hospitalização, podendo apresentar sintomas no período da internação ou depois. O Brasil tem uma alta taxa de IRAS de 22,8%, enquanto em outros países, como os da Europa, as taxas são menores que 9% (COSTA et al., 2019). *S. aureus* é um dos principais microrganismos associados às IRAS mundialmente (CORREAL et al., 2013). Um estudo de revisão de literatura mostrou como resultado que o *S. aureus* é o segundo microrganismo mais associado às IRAS no Brasil em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), entre 2000 e 2016, com 14,3%. (COSTA et al., 2019)

A transmissão dos microrganismos associados às IRAS ocorre normalmente através de contaminação cruzada, como por objetos contaminados, mãos dos profissionais da saúde, com luvas ou não. Também podem ser consideradas de alto risco de transmissão as superfícies do local onde o paciente permanece durante a hospitalização, caso não tenham passado por um processo de descontaminação adequado. (OLIVEIRA; DAMASCENO, 2010)

Há dois tipos de colonização por *S. aureus*, que são a colonização persistente, na qual o indivíduo carrega a mesma cepa de *S. aureus* indefinidamente, e a colonização intermitente, na qual o indivíduo é colonizado por diversas cepas de *S. aureus* durante um curto período de tempo, o que geralmente ocorre com profissionais da saúde, que podem adquirir uma cepa de *S. aureus* em um turno de trabalho, mas em pouco tempo eliminá-la do seu organismo, e isso se tornar um ciclo recorrente (DULON et al., 2014). Os principais locais de colonização de *S. aureus* são as fossas nasais, seguido pelas regiões faríngea, perineal e gastrointestinal. (LIMA et al., 2015)

A porcentagem de MRSA nos hospitais em todo o mundo é alta. Foi registrado durante epidemias de MRSA, uma taxa média de 47% nos hospitais dos Estados Unidos, entre pacientes alocados na UTI e fora dela, dos anos de 1998 a 2003, enquanto apenas alguns anos antes, em 1975, a taxa era de 2,4% (LAKHUNDI; ZHANG, 2018). Dados mais recentes indicam que a taxa de infecções causadas por *S. aureus* resistente à metilina oriundo do ambiente hospitalar (HA-MRSA) nos Estados Unidos, na América do Sul e em alguns países da Europa está acima de 50%, e na Ásia Oriental ultrapassa 70%. Em outros países da Europa, na Austrália, China e África a incidência de casos é superior a 20%. Entretanto, existem alguns países com baixas taxas de infecção por MRSA, como Dinamarca, Finlândia, Holanda, Islândia, Noruega e Suécia, que mantêm uma porcentagem menor do que 5% de infecções causadas por HA-MRSA, podendo ocorrer devido às estratégias utilizadas para prevenção, como maior frequência de higienização das mãos dos profissionais da saúde, das superfícies do hospital e dos objetos utilizados, e também rastrear as cepas, identificando-as através de suas características moleculares e mantendo um histórico de notificação (LINDSAY, 2013). Os locais de infecção mais frequentes, tanto de HA-MRSA e de CA-MRSA, são a pele e os tecidos moles, causando infecções mais leves até infecções mais severas e crônicas. As infecções cutâneas podem apresentar-se na forma de foliculite simples, impetigo, furúnculos e carbúnculos. Em indivíduos hospitalizados, principalmente alocados na UTI e em pós-operatório, é comum também casos de bacteremia, causando infecções como endocardites e meningites, podendo também atingir pulmões, fígado e rins. (SANTOS et al., 2007)

#### **2.4.3 *Staphylococcus aureus* resistente à metilina adquiridas na comunidade (CA-MRSA)**

Em 1959 começaram os tratamentos com metilina para infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistente à penicilina, e logo após, em 1961 apareceram os primeiros casos de cepas de *S. aureus* resistentes à metilina no Reino Unido, e outros casos foram sendo registrados a partir deste ano em outros países europeus, seguidos pelo Japão, Austrália e Estados Unidos. (ENRIGHT et al., 2002)

Até 1990 só havia registros de cepas de MRSA em ambientes hospitalares, mas a partir dessa época começaram a registrar o aparecimento de MRSA também na comunidade, conhecido como CA-MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a metilina adquiridas na

comunidade), em pacientes sem histórico de internação ou contato com pessoas que estiveram no ambiente hospitalar. (FELDHAUS et al., 2016)

Os registros de CA-MRSA começaram em pacientes saudáveis, sem fatores de risco, e as infecções se apresentam, na maioria dos casos, como infecções cutâneas leves. Já os casos de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina oriundo do ambiente hospitalar (HA-MRSA) são registrados em pacientes com histórico de hospitalização, hemodiálise ou cirurgia recente, e geralmente são infecções de trato respiratório ou sítio operatório (BATISTA, 2015). Outra diferença entre CA-MRSA e HA-MRSA é que este último normalmente é multirresistente, e as cepas de CA-MRSA são resistentes apenas aos  $\beta$ -lactâmicos, e por este motivo foi descartada a ideia inicial da origem do CA-MRSA ser hospitalar. (FELDHAUS et al., 2016)

#### **2.4.4 *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina associado a gado (LA-MRSA)**

Além de cepas de HA-MRSA e CA-MRSA, que são as mais frequentes e conhecidas, também existem cepas de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina associado a gado (LA-MRSA) que colonizam, além de gado, aves e porcos, principalmente, porém também podem colonizar ou causar infecções em outros animais selvagens ou domésticos, e humanos, embora seja menos frequente. (CUNY et al., 2013)

O complexo clonal CC398 é o mais comum das cepas de LA-MRSA, e também é o que mais causa infecção em humanos, seguido pelo CC9, embora este último não seja tão frequente em infecções em humanos. Outro complexo clonal importante é o CC130, ele é o principal colonizador em animais selvagens, e também é muito relatado em animais domésticos, mas são raros os casos em humanos. A cepa de CC398 começou a ser notificada em criação de porcos, em países da Europa, em seguida foram notificados casos de colonização em vitelos, aves, gado leiteiro e perus. (CUNY et al., 2015)

A transmissão de LA-MRSA para humanos ocorre por meio de contato físico e possivelmente por inalação de poeira contaminada de locais de criação de animais, como estábulos de porcos colonizados por LA-MRSA, mas também pode ser transmitido entre humanos, a partir de um que esteja colonizado. O tamanho da fazenda, o sistema de cultivo aplicado e a utilização de desinfetantes e zinco na ração são fatores que podem estar relacionados com a colonização de animais. Em fazendas orgânicas na Alemanha e Holanda a taxa de colonização por LA-MRSA foi menor do que em fazendas convencionais. (CUNY et al., 2015)

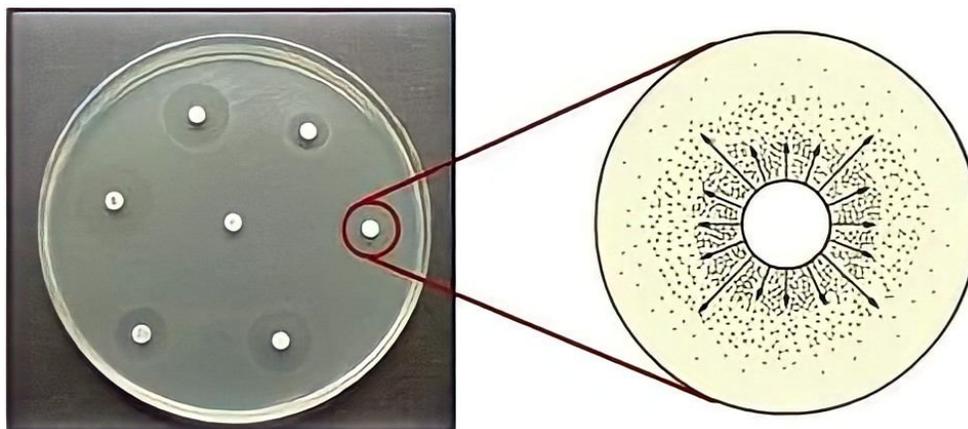
A contaminação de alimentos de origem animal por LA-MRSA também ocorre, principalmente em carne crua. Um estudo na Holanda indicou que a maior taxa de contaminação ocorreu em carne de peru, com 35,3%, seguido de carne bovina e vitela, ambas com 15,2%. A taxa mais baixa foi na carne de cordeiro com 6,2%, enquanto a carne suína teve uma taxa de contaminação de 10,7%. E em um estudo que ocorreu na Alemanha foi observado contaminação da carne suína em 2,8% da amostra (CUNY et al., 2015). Outro estudo de revisão de literatura fez um levantamento com 19 artigos sobre contaminação de alimentos de origem animal, e a taxa variou entre 0 e 37,2%, sendo o principal alimento contaminado o hambúrguer com 22,3%. Outros alimentos com as maiores prevalências foram leite, carne suína, de peru e de frango. (CERQUEIRA; ALMEIDA, 2013)

#### **2.4.5 Métodos de diagnóstico**

Para o diagnóstico de infecção por MRSA na rotina laboratorial é utilizado o teste de disco-difusão (Kirby-Bauer), após a realização de testes para identificação da bactéria. No teste de disco-difusão utiliza-se ágar Mueller-Hinton, o qual recebe uma solução diluída da bactéria em questão, e em seguida é colocado discos comerciais de papel filtro contendo cada um, um antimicrobiano diferente. Após incubação, o resultado se apresenta na forma de halos ao redor dos discos (Figura 2), e o tamanho do halo formado indica se a bactéria é sensível, intermediária ou resistente a este antimicrobiano, seguindo uma tabela que informa qual o tamanho em milímetros é considerado cada uma das categorias anteriores. As tabelas para consulta são elaboradas por órgãos responsáveis, como o *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) e o Comitê Brasileiro de teste de sensibilidade aos antimicrobianos (BrCAST), este último sendo composto pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Microbiologia e Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial e que produz o BrCAST-EUCAST, a versão brasileira do *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST), determinando pontos de corte para utilização nos testes de sensibilidade a antimicrobianos com finalidade clínica e epidemiológica. O BrCAST-EUCAST é de uso obrigatório nos laboratórios clínicos do Brasil, seguindo as recomendações da Portaria nº 64 do Ministério da Saúde de 2018, com atualizações anuais sendo disponibilizadas no site da organização (HUDZICKI, 2009; BrCAST, 2020). Este teste é utilizado para todas as bactérias, e cada bactéria é testada para vários antimicrobianos de uma vez, e a forma de identificar uma

infecção por MRSA é se a cepa de *Staphylococcus aureus* apresentar um halo que indique resistência ao disco de metilina. (DIOGO et al., 2010; MIMICA; MENDES, 2007)

Figura 2 – Método Disco-Difusão



Fonte: MACHADO; GALES, 2008.

Outro método para identificação de MRSA é a placa de *screening* com oxacilina, o teste é feito utilizando ágar Mueller-Hinton também, assim como o teste de discos-difusão, contendo 4% de NaCl e 25 µg/mL de oxacilina, no qual é semeado o inóculo diluído da bactéria. O resultado é positivo para resistência à oxacilina quando tem presença de crescimento. (ALMEIDA, 2016)

Alguns métodos utilizados para identificação e diferenciação das cepas de HA-MRSA e CA-MRSA são a eletroforese de isoenzimas (MLEE) e alguns utilizando reação em cadeia da polimerase (PCR), como *Random amplified polymorphic DNA* (RAPD), *Amplified fragment length polymorphism* (AFLP), *Amplified polymorphism - Polymerase chain reaction* (AP-PCR), *Repetitive element sequence-based PCR* (Rep-PCR) e *accessory gene regulator* (agr), e a identificação das diferentes cepas de MRSA possibilita a prevenção de surtos epidemiológicos, uma vez que é possível registrar os locais em que determinada cepa é notificada, conseguindo visualizar onde se iniciou e com essas informações começar com medidas de prevenção para delimitar seu avanço e suas conseqüências. (MEDIAVILLA et al., 2012; LAKHUNDI; ZHANG, 2018)

A eletroforese de isoenzimas (MLEE) é utilizada para determinar as semelhanças e diferenças genéticas de uma mesma espécie, através da extração das proteínas de interesse e separação das mesmas em um gel, de acordo com o tamanho e composição de aminoácidos. O

*Random amplified polymorphic DNA* (RAPD) é baseado na amplificação de polimorfismos aleatórios, criando um gel que possibilita a identificação de cepas iguais em surtos de MRSA, e apesar de ter uma baixa reprodutibilidade, por precisar de baixas temperaturas e ter alta sensibilidade em relação aos reagentes, é um método barato e simples. O *Amplified polymorphism - Polymerase chain reaction* (AP-PCR) tem um sistema parecido com o RAPD, diferenciando deste na amplificação, que no AP-PCR ocorre em três fases distintas. (AKIN-IDOWU et al., 2016; LAKHUNDI; ZHANG, 2018)

No *Amplified fragment length polymorphism* (AFLP) ocorre a digestão do DNA através das enzimas de restrição, o qual é amplificado através da PCR, os primers são marcados com fluorescência e permitem a amplificação de 50 a 100 fragmentos de restrição. A separação também ocorre no gel, de acordo com o tamanho do fragmento, que são visualizados em um sequenciador de DNA automatizado e por comparação assistida em um computador, e é possível realizar essa comparação através dos padrões das bandas geradas no gel. O *Repetitive element sequence-based PCR* (Rep-PCR) classifica as cepas bacterianas a partir dos padrões de impressão digital genômica, utilizando primers com sequências curtas de elementos repetitivos, geralmente com 35 a 38 pares de base (pb), e são esses padrões de impressão digital genômica que permite a comparação e identificação das mesmas cepas notificadas em um surto. Porém, esta técnica também tem baixa reprodutibilidade, já que é necessária a combinação da técnica de PCR com a eletroforese em gel, o que torna o processo lento. E o *accessory gene regulator* (*agr*) é um método de tipagem deste gene presente nas cepas de *S. aureus*, o qual tem a função de regular a virulência da cepa, assim como os outros métodos moleculares de diagnóstico e identificação, este método é capaz de identificar as diferentes cepas, e no caso deste método em específico, ele realiza isso de acordo com este gene, o *accessory gene regulator* (*agr*), que é diferente em cada cepa, através da PCR em tempo real. (LAKHUNDI; ZHANG, 2018)

#### **2.4.6 Epidemiologia**

O acompanhamento dos dados epidemiológicos de MRSA, tanto provenientes de ambiente hospitalar (HA-MRSA), quanto da comunidade (CA-MRSA), são importantes para verificar a evolução da bactéria e das infecções causadas por ela (MEJÍA et al., 2010). As maiores taxas de prevalência de HA-MRSA são da região Norte, da América do Sul, da Ásia e de Malta, com mais de 50% entre infecções causadas por *S. aureus*. Na China, Austrália, África e alguns países Europeus, como Portugal, Grécia, Itália e Romênia, as taxas ficam

entre 25 e 50%. E taxas mais baixas são registradas em outros países da Europa, como Escandinávia e Holanda. (STEFANI et al., 2012)

No final do século XX e começo do século XXI ocorreu um aumento considerável da taxa de MRSA, sendo 60% dos casos de infecção por *S. aureus* isolados em hospitais de diversos países, como Estados Unidos e Brasil, e há apenas três décadas a prevalência era de 2%. (FIGUEIREDO; FERREIRA, 2014)

A cepa de *S. aureus* USA300 é uma das mais conhecidas desde 2000, e além de causar infecções em diversos países, também causa infecções em diversos locais do corpo. Esta cepa se estabeleceu principalmente na América do Norte, mas uma variante dela, a USA300-LV (variante latino-americana) também causou uma epidemia de CA-MRSA na América do Sul. Outras cepas muito conhecidas são as ST22(CC22) e ST30 (CC30), que são predominantes no Reino Unido e na Europa como cepas de HA-MRSA. A cepa ST30 (CC30) também pode ser encontrada na Ásia e na América do Norte e do Sul, além de estar relacionada a uma alta taxa de infecções graves e mortalidade. (TURNER et al., 2019)

Estudos indicam que há um aumento de infecções causadas por CA-MRSA e uma diminuição de casos de HA-MRSA. Uma das possíveis causas para isso seria o aumento de infecções por MRSA na população indígena e comunidades remotas de diferentes países, que predominantemente são causadas por cepas de CA-MRSA. (LOEWEN et al., 2017)

Outra cepa que está se destacando é a ST80(CC80), encontrada em todo o mundo. A sua primeira notificação foi em 1998, na Grécia, e com o passar dos anos se espalhou e atualmente está presente no mínimo em 38 países, causando infecções na comunidade e hospitalares. Embora esta cepa esteja presente em 38 países, as taxas mais altas são em países da Europa. Na Ásia, apesar da baixa prevalência de ST80(CC80), existe uma alta prevalência de MRSA, em especial na Coreia, que ultrapassa 70% dos casos de infecção por *S. aureus*, sendo uma das possíveis causas a alta densidade populacional. Dois estudos que ocorreram na Tunísia encontraram apenas cepas de ST80(CC80), e em outros países do Norte da África cepas de ST80(CC80) causaram cerca de 18 a 96% das infecções por *S. aureus*. (MAIRI et al., 2020)

Nos Estados Unidos, em 2007, foi estipulado que o número de casos de MRSA por ano seria de 100.000, e cerca de 20% de mortalidade. E na Europa, em 2009, casos de MRSA

foram 44% de todas as infecções que ocorreram no continente, com mais de 170.000 casos de infecção por MRSA relatados. (FIGUEIREDO; FERREIRA, 2014)

Na América Latina, no período de 2004 a 2007, a prevalência de MRSA foi de 48,3% entre as infecções causadas por *S. aureus*, e dentre estes, 41% foram do Brasil. Um estudo de 2006 indica que o país da América Latina com maior prevalência de HA-MRSA em isolados nosocomiais de *S. aureus* é a Bolívia, com 55%, seguido pelo Brasil, com 54%. Sobre CA-MRSA, o primeiro caso notificado na América Latina foi no Uruguai, em 2001, e entre 2006 e 2007 o país com a maior taxa de prevalência de CA-MRSA na América Latina foi a Argentina, com 62% dos casos de *S. aureus* na área pediátrica, porém neste estudo não havia informações sobre a taxa no Brasil. (MEJÍA et al., 2010)

Realizou-se um estudo na Argentina para demonstrar a prevalência de MRSA de infecções em crianças, entre 2006 e 2007, com 447 amostras, dentre as quais 281 apresentavam os critérios para CA-MRSA, sendo 62,9% das amostras. Enquanto estudos realizados no Brasil, mostram resultados de 7,5% de prevalência de CA-MRSA no Rio Grande do Sul, entre todas as infecções registradas. (FELDHAUS et al., 2016)

Em um estudo realizado com a população indígena do Norte e Sudeste do Brasil, com 400 amostras nasais e da mucosa oral, observou-se uma prevalência de 43,1% em São Paulo, e 49,4% no Acre de *S. aureus*, sendo destes, apenas 0,7% de MRSA (ABRAÃO, 2017). Em Botucatu, uma cidade do Estado de São Paulo, foi feito um estudo na área urbana com 686 amostras de *swabs* nasais, dentre as quais um total de 32,7% foi positivo para *S. aureus*, e apenas 0,9% foi positivo para MRSA. (PIRES, 2012)

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem alguns genes envolvidos na resistência bacteriana adquirida à metilina, como o *mecA*, o mais conhecido e também utilizado no diagnóstico de infecção por MRSA, e está presente no cassete cromossômico estafilocócico *mec* (*SCCmec*, *StaphylococcalCassetteChromosomemec*), este que apresenta 13 tipos conhecidos até o momento, nomeados de I a XIII, utilizados para identificar as diferentes cepas e controlar possíveis epidemias.

*S. aureus* é um dos principais microrganismos associados às IRAS (infecções relacionadas à assistência à saúde) mundialmente, e sua forma resistente se torna preocupante, principalmente pelo fato dos casos de MRSA estarem aumentando. É possível observar que casos de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina adquiridas na comunidade (CA-MRSA) estão aumentando, mesmo com a falta de estudos realizados nessa área, porém a prevalência de *S. aureus* resistente à metilina oriundo do ambiente hospitalar (HA-MRSA) continua maior, e os estudos nessa área são mais comuns.

Em poucos anos após a descoberta da penicilina surgiram cepas de MRSA, e em apenas três décadas a prevalência passou de 2% para 60% em países como Estados Unidos e Brasil, decorrente provavelmente pelo uso indiscriminado e errôneo de antibióticos, acarretando na sobrevivência de apenas bactérias geneticamente resistentes, estas criando uma nova população de bactérias geneticamente modificadas e resistentes ao antibiótico. Existe também uma alta prevalência de MRSA em crianças infectadas por *S. aureus*, um dos grupos mais suscetíveis imunologicamente. E embora infecções por MRSA em sua maioria não sejam casos graves, os Estados Unidos notificaram 20% de mortalidade.

Outras cepas que estão surgindo são de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina associado a gado (LA-MRSA), embora não tão conhecidas como as CA-MRSA e HA-MRSA, são significantes para o cenário mundial de infecções por *S. aureus* e mesmo que os casos de infecção por LA-MRSA em humanos sejam raros, e em sua maioria causados pelo complexo clonal CC398, estas cepas afetam os animais ao nosso redor e que estão incluídos na alimentação do ser humano.

## REFERÊNCIAS

- ABRAÃO, L. M. **Carreamento nasal/oral de *Staphylococcus aureus* em populações indígenas do Norte e Sudeste do Brasil: resistência antimicrobiana, virulência, fatores de risco e epidemiologia molecular.** Tese (Doutorado em Doenças Tropicais) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2017.
- ALMEIDA, M. V. S. Perfil etiológico de Cocos Gram Positivos isolados de cultura de vigilância epidemiológica de resistência. 2016. 56 f. Monografia (Graduação em Biomedicina)-**Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte**, Natal, 2016.
- AKIN-IDOWU, P. E.; GBADEGESIN, M. A.; ORKPEH, U.; IBITOYE, D. O.; ODUNOLA, O. A. Characterization of grain amaranth (*Amaranthus spp.*) Germplasm in South West Nigeria using morphological, nutritional, and random amplified polymorphic DNA (RAPD) analysis. **Resources**, v. 5, n. 6, 2016.
- BATISTA, B. G. **Caracterização Molecular de Isolados Clínicos de *Staphylococcus aureus* Resistentes à Meticilina (MRSA) Isolados em um Hospital do Sul do Brasil.** Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, 2015.
- BAUER, A. W.; KIRBY, W. M. M.; SHERRIS, J. C.; TURCK, M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. **The American Journal of Clinical Pathology**, v. 45, n. 4, p. 493-496, 1966.
- Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Missão e Objetivo. **Brcast.org.br**, 2020. Disponível em: <http://brcast.org.br/missao-e-objetivo/>.
- BREVES, A.; MIRANDA, C. A. C.; FLORES, C.; FILIPPIS, I. de; CLEMENTINO, M. M. Methicillin- and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in health care workers and medical devices. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 51, n. 3, p. 143-152, 2015.
- CERQUEIRA, E. S.; ALMEIDA, R. C. de C. *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) em alimentos de origem animal: uma revisão sistemática. **RevInst Adolfo Lutz.**, v. 72, n. 4, p. 268-281, 2013.
- CORREAL, J. C. D.; MARQUES, E. de A. M.; GUILHERME, W. L., LEÃO, R. de S.; DAMASCO, P. V. Infecções por *Staphylococcus aureus*: mudança do perfil epidemiológico no Hospital Universitário Pedro Ernesto. **Revista HUPE**, v.12, n. 3, p. 31-46, 2013.
- COSTA, M.; RODRIGUES, G. M. C.; GOMES, W. M.; REZENDE JÚNIOR., A. A.; CARDOSO, F. M. N. Principais micro-organismos responsáveis por infecções relacionadas à assistência em saúde (IRAS) em UTIs: Uma revisão integrativa. **Rev. Eletrônica da Faculdade Evangélica de Ceres**, v. 8, n. 1, 2019.

CUNY, C.; KÖCK, R.; WITTE, W. Livestock-associated MRSA (LA-MRSA) and its relevance for humans in Germany. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 303, p. 331-337, 2013.

CUNY, C.; WIELER, L. H.; WITTE, W. Livestock-Associated MRSA: The impact on humans. **Antibiotics**, v. 4, n. 4, p. 521-543, 2015.

DIOGO, H. C.; MELHEM, M.; SARPIERI, A.; PIRES, M. C. Avaliação do método de disco-difusão para determinação da eficácia da terbinafina in vitro em agentes de micoses superficiais e subcutâneas. **An. Bras. Dermatol.**, v. 85, n. 3, p. 324-330, 2010.

DULON, M.; PETERS, C.; SCHABLON, A.; NIENHAUS, A. MRSA carriage among healthcare workers in non-outbreak settings in Europe and the United States: a systematic review. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, p. 363, 2014.

ENRIGHT, M. C.; ROBINSON, D. A.; RANDLE, G.; FEIL, E. J.; GRUNDMANN, H.; SPRATT, B. G. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 99, n. 11, p. 7687-7692, 2002.

FELDHAUS, J. C.; BOTELHO, T. K. R.; YAMANAKA, C. N.; OILIVEIRA, A. C. S.; DA SILVEIRA, J. G. C.; CORDOVA, C. M. M. de. Colonização por MRSA no projeto piloto do estudo SHIP-Brasil. **Rev. Brasileira de Análises Clínicas**, v. 48, n. 1, p. 27-32, 2016.

FIGUEIREDO, A. M. S.; FERREIRA, F. A. The multifaceted resources and microevolution of the successful human and animal pathogen methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 109, n. 3, p. 265-278, 2014.

GUACA-GONZÁLES, Y. M.; JOSÉ, I. M.-O.; JORGE, J. S.-I.; ÁLVAREZ-ALDANA, A. Comparación de métodos fenotípico y genotípico en la detección de *Staphylococcus aureus* metilino resistente en centros hospitalarios de Pereira. **Revista médica de Risaralda**, v. 4, n. 2, p. 85-89, 2018.

KLEIN, G.; GOULART, L. S. Prevalência de *Staphylococcus aureus* multirresistentes em amostras biológicas do Laboratório Oswaldo Cruz, Uruguaiana-RS. *Rev. Bras. Farm.*, v. 89, n. 2, p. 121-124, 2008.

GELATTI, L. C.; BONAMIGO, R. R.; BECKER, A. P.; D'AZEVEDO, P. A. *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina: disseminação emergente na comunidade. **An. Bras. Dermatol.**, v. 84, n. 5, p. 501-506, 2009.

HUDZICKI, J. Kirby-Bauer disk diffusion susceptibility test protocol. **American society of microbiology**, 2009. Disponível em:  
<https://www.asmscience.org/content/education/protocol/protocol.3189?crawler=true>.

International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC). Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome mec (SCCmec): Guidelines for Reporting Novel SCCmec Elements. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 53, n. 12, p. 4961-4967, 2009, il.

LAKHUNDI, S.; ZHANG, K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 31, n. 4, 2018.

LIMA, M. F. P.; BORGES, M. A.; PARENTE, R. S.; JÚNIOR, R. C. V.; OLIVEIRA, M. E. *Staphylococcus aureus* e as infecções hospitalares – Revisão de literatura. **Revista UNINGÁ Review**, v. 21, n. 1, p. 32-39, 2015.

LINDSAY, J. A. Hospital-associated MRSA and antibiotic resistance—What have we learned from genomics? **International Journal of Medical Microbiology**, v. 303, p. 318-323, 2013.

LOEWEN, K.; SCHREIBER, Y.; KIRLEW, M.; BOCKING, N.; KELLY, L. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. **Can. Fam. Physician.**, v. 63, n. 7, p. 512-520, 2017.

MACHADO, A. M. de O.; GALES, A. C. Interpretação de dados microbiológicos.

**Anvisa.gov.br**, 2008. Disponível em:

[http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede\\_rm/cursos/atm\\_racional/modulo2/objetivos.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo2/objetivos.htm).

MAIA, R. R.; PEREIRA, M. do S. V.; ALBUQUERQUE, A. C. L.; PEREIRA, L. F.; MACEDO-COSTA, M. R. Estudo do efeito antimicrobiano do extrato da goiabeira (*Psidium guajava* Linn) sobre *Staphylococcus aureus* multirresistentes. **Agropecuária Científica no Semi-Árido**, v.5, p. 36-40, 2009.

MAIRI, A.; TOUATI, A.; LAVIGNE, J-P. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* ST80 Clone: A Systematic Review. **Toxins**, v. 12, n. 2, 2020.

MEDIAVILLA, J. R.; CHEN, L.; MATHEMA, B.; KREISWIRTH, B. N. Global epidemiology of community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). **Current Opinion in Microbiology**, v. 15, n. 5, p. 588-595, 2012.

MEJÍA, C.; ZURITA, J.; GUZMÁN-BLANCO, M. Epidemiology and surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Latin America. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 14, n. 2, p. 79-86, 2010.

MIMICA, M. J.; MENDES, C. M. F. Diagnóstico laboratorial da resistência à oxacilina em *Staphylococcus aureus*. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 43, n. 6, p. 399-406, 2016.

OLIVEIRA, A. C. de; DAMASCENO, Q. S. Superfícies do ambiente hospitalar como possíveis reservatórios de bactérias resistentes: uma revisão. **Rev. esc. enferm. USP**, v. 44, n. 4, p. 1118-1123, 2010.

OLIVEIRA, A. C. de; SILVA, R. S. da. Desafios do cuidar em saúde frente à resistência bacteriana: uma revisão. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 10, n. 1, p. 189-197, 2008.

PIRES, F. V. **Carreamento nasal de *Staphylococcus aureus* na população de Botucatu, São Paulo: prevalência, fatores de risco, resistência a antimicrobianos e epidemiologia molecular**. Dissertação (Mestrado em Doenças Tropicais) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2012.

QUEIROZ, G. M. de; SILVA, L. M. da; PIETRO, R. C. L. R.; SALGADO, H. R. N. Multirresistência microbiana e opções terapêuticas disponíveis. **Rev. Bras. Clin. Med.**, v. 10, n. 2, p. 132-138, 2012.

- REITER, K. C. **Distribuição dos SCCmec tipos I, II, III e IV em Staphylococcus aureus meticilina-resistente isolados de pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.** Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009.
- SANTOS, A. L.; SANTOS, D. O.; FREITAS, C. C.; FERREIRA, B. L. A.; AFONSO, I. F.; RODRIGUES, C. R.; CASTRO, H. C. *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, vol. 43, n. 6, p. 413-423, 2007.
- STEFANI, S.; CHUNG, D. R.; LINDSAY, J. A.; FRIEDRICH, A. W.; KEARNS, A. M.; WESTH, H.; MACKENZIE, F. M. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): global epidemiology and harmonisation of typing methods. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 39, p. 273-282, 2012.
- TURNER, N. A.; SHARMA-KUINKEL, B. K.; MASKARINEC, S. A.; EICHENBERGER, E. M.; SHAH, P. P.; CARUGATI, M.; HOLLAND, T. L.; FOWLER JR. V. G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. **Nat. Rev. Microbiol.**, v. 17, n. 4, p. 203-218, 2019.