

STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTES À METICILINA UMA CEPA DE IMPORTÂNCIA HOSPITALAR E COMUNITÁRIA

METHICILLIN RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS A STRAIN OF COMMUNITY HOSPITAL IMPORTANCE

STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A LA METICILINA UNA CEPA DE IMPORTANCIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA

Monique Vieira Rodrigues das Chagas¹
Emílio Conceição de Siqueira²

RESUMO: O *Staphylococcus aureus* é uma bactéria que faz parte da microbiota da pele em grande parte da população. Colonizam principalmente as narinas, geralmente as pessoas portadoras desta bactéria são assintomáticas podendo transmitir para outros indivíduos, sendo assim de fácil propagação e difícil controle. O *Staphylococcus aureus* desenvolveu mecanismos de resistência, na qual resultou na modificação das proteínas de sua parede celular, resultando em uma proteína com alterações a PBP2a, responsável por conferir resistência ao *S. aureus* contra todos os antibióticos beta-lactâmicos. Nos dias atuais esta bactéria se encontra entre uma das mais importantes causadoras de infecções no ambiente hospitalar, devido sua grande capacidade de resistência às diferentes classes de antibióticos. Apesar de frequente nas instituições de saúde, hoje se tem relatos de infecções por MRSA também na comunidade (CA-MRSA) em pessoas sem nenhum contato prévio com o ambiente hospitalar. A vancomicina está entre os fármacos orais mais utilizados, sendo está a medicação padrão. Entretanto hoje já existem cepas com resistência à vancomicina, motivo de grande preocupação o fato de se tornarem cada vez mais resistentes aos antibióticos, assim é de extrema importância que novos fármacos sejam fabricados com mecanismos de ação distintos dos que já estão em uso.

5686

Palavras-Chave: *Staphylococcus aureus*. MRSA. Vancomicina.

ABSTRACT: *Staphylococcus aureus* is a bacteria that is part of the skin microbiota in a large part of the population. They mainly colonize the nostrils, generally people carrying this bacteria are asymptomatic and can transmit to other individuals, therefore it is easy to spread and difficult to control. *Staphylococcus aureus* developed resistance mechanisms which resulted in the modification of proteins in its cell wall, resulting in a protein with changes to PBP2a, responsible for conferring resistance to *S.aureus* against all beta lactam antibiotics. Nowadays, this bacterium is one of the most important causes of infections in the hospital environment. Vancomycin is among the most used oral drugs, being the standard medication. However, today there are already strains resistant to vancomycin, which is a cause for great concern as they become increasingly resistant to antibiotics, Therefore, it is extremely important that new drugs are manufactured with different mechanisms of action than those already in use.

Keywords: *Staphylococcus aureus*. MRSA. Vancomycin.

¹Discente da Universidade Severino Sombra - Universidade de Vassouras.

²Docente da Universidade Severino Sombra- Universidade de Vassouras. Professor e orientador.

RESUMEN: *Staphylococcus aureus* es una bacteria que forma parte de la microbiota cutánea de gran parte de la población. Colonizan principalmente las fosas nasales, las personas portadoras de esta bacteria generalmente son asintomáticas y pueden transmitir a otros individuos, por lo que es fácil de propagar y difícil de controlar. *Staphylococcus aureus* desarrolló mecanismos de resistencia, lo que resultó en la modificación de las proteínas de su pared celular, dando como resultado una proteína con cambios en PBP2a, responsable de conferir resistencia a *S. aureus* contra todos los antibióticos betalactámicos. Hoy en día, esta bacteria es una de las causas más importantes de infecciones en el ambiente hospitalario, debido a su gran resistencia a diferentes clases de antibióticos. Aunque es común en las instituciones de salud, hoy en día existen reportes de infecciones por MRSA también en la comunidad (CA-MRSA) en personas sin contacto previo con el ambiente hospitalario. La vancomicina se encuentra entre los fármacos orales más utilizados y es el medicamento estándar. Sin embargo, hoy en día ya existen cepas resistentes a la vancomicina, lo que es motivo de gran preocupación ya que cada vez son más resistentes a los antibióticos. Por lo tanto, es sumamente importante que se fabriquen nuevos fármacos con mecanismos de acción diferentes a los que ya se utilizan.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*. MRSA. Vancomicina.

INTRODUÇÃO

O gênero *Staphylococcus* é constituído por bactérias esféricas do grupo cocos gram-positivos, fazendo parte da flora bacteriana humana. São catalase positivo, não esporulados, imóveis com aproximadamente 0,5 a 1,5 micrômetros de diâmetro, não encapsulados podem apresentar-se de forma agrupados dando um aspecto semelhante a cachos de uva. Crescem tanto na presença de oxigênio como em ambiente anaeróbico. Quando crescem em meio de cultura a coloração de suas colônias apresentam tom que varia de acinzentado até o amarelo-ouro devido aos pigmentos carotenoides formados em seu crescimento, o que confere o nome da sua espécie. (SANTOS *et al.*, 2007).

O *Staphylococcus aureus* é uma bactéria perigosa para o homem devido ao seu potencial patogênico e virulência, com grande capacidade de adquirir resistência a diferentes classes de antibióticos. O surgimento e disseminação de microrganismos resistentes tem ocorrido tanto nos hospitais como na comunidade, devido a interação de muitos fatores, dos quais talvez o mais importante seja as mutações. O *Staphylococcus aureus* é capaz de produzir diferentes substâncias que conferem a ele virulência. Possui grande capacidade de causar infecções como abscessos de tecidos moles, infecções neonatais e pós-cirúrgicas, furúnculos e carbúnculos, miosite, ou infecções mais graves ocasionadas pela liberação de suas toxinas como, enterocolite, síndrome da pele escaldada e síndrome do choque tóxico. (LORIGA *et al.*, 2018).

O *S. aureus* faz parte da microbiota da pele em até um terço da população, de onde poderá ocorrer transmissão. Por estar presente na pele e no nariz locais expostos a transmissão

de uma pessoa para outra ocorre facilmente, fazendo assim com que grande parte das pessoas venha a ter alguma infecção causada por *S. aureus* durante a vida, que pode variar desde uma infecção mais simples como uma intoxicação alimentar até infecções mais graves e até a morte. (BROOKS *et al.*, 2014). É uma bactéria de alta transmissibilidade, grande parte dessa transmissão ocorre através das mãos ou pela exposição à objetos contaminados como roupas de cama e vestimentas em geral. (DELGADO *et al.*, 2015).

As infecções causadas pelo *Staphylococcus aureus* eram tratadas no passado com penicilina antibióticos da classe dos beta-lactâmicos, anos mais tarde surgiram cepas resistentes no ambiente hospitalar, que produzem penicilinase tornando-se assim resistentes a essa classe de antibiótico. Algum tempo depois, o mesmo ocorreu com as cepas presente na comunidade, exigindo o uso de antibióticos diferentes para conseguir tratar de forma efetiva as infecções causadas por *S. aureus*. (BONESSO *et al.*, 2011). O *Staphylococcus aureus* é uma bactéria que possui grande capacidade de resistência, podem causar infecções em pacientes no ambiente hospitalar que fazem uso de aparelhos implantados e dispositivos invasivos, imunocomprometidos e nos extremos de idade crianças pequenas e idosos. O indivíduo pode ser apenas portador do *S. aureus*, funcionando apenas como um reservatório ou desenvolver doenças com apresentação clínica dos sintomas. (CALVACANTI *et al.*, 2006).

5688

As infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina são um grande problema de saúde pública por serem reconhecidos como importante causador de infecções de pele e tecidos moles, tanto na comunidade quanto em instituições de saúde. Atualmente, há muitos esforços para prevenir infecções, como protocolos de descolonização para assim impedir o transporte do *S. aureus*. Porém, se as cepas que apenas colonizam e as cepas causam doenças forem distintas, a descolonização pode não ser eficaz na prevenção de infecções no futuro. Saiba-se que o uso indiscriminado de antibióticos de amplo espectro é um dos principais problemas do aumento da resistência das bactérias aos antibióticos. (RODRIGUEZ *et al.*, 2013; PAONESSA *et al.*, 2019).

Desta forma, o objetivo do presente artigo é discutir sobre o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, angariando informações sobre este patógeno muito frequente e de alta virulência, que pode causar infecções em crianças e adultos mesmo fora do ambiente hospitalar, sendo este considerado um problema de saúde em todo o mundo, devido a sua grande capacidade de se tornar resistente aos antibióticos usados em sua terapêutica.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de abordagem retrospectiva realizado através de uma revisão integrativa da literatura, nos respectivos bancos de dados SCIELO, PUBMED. Foram incluídos artigos de 12 anos, sendo estes publicados entre 2009 e 2021 nos idiomas português, inglês, espanhol de acesso livre na qual os estudos eram do tipo ensaio clínico randomizado ou relato de caso. Foram excluídos da presente revisão de literatura os artigos que não abordavam como estudo o tema *staphylococcus aureus* e sua resistência a meticilina bem como suas características fisiopatológicas e terapêutica.

RESULTADOS

Estudos observaram que as infecções causadas pelo MRSA são de fácil disseminação, difícil tratamento e controle devido a sua habilidade de se tornar resistente aos antibióticos de escolha para a terapêutica de suas infecções e que apesar da crescente resistência desse patógeno, a vancomicina ainda é a medicação oral padrão para o tratamento, apesar de estudos terem mostrado que há crescente resistência a essa classe de antibiótico. Estudos demonstraram que a associação de clorexidina e mupirocina são eficazes na descolonização do paciente portador mais que o uso de monoterapia com mupirocina, assim observamos que estratégias de prevenção como os protocolos de descolonização possuem grande relevância, a fim de reduzir as infecções por MRSA. Outros trabalhos observaram que nas infecções de pele e tecidos moles encontradas na comunidade o CA-MRSA tem sido a bactéria mais frequente, devendo assim ser utilizado tratamento específico para esse microorganismo.

5689

DISCUSSÃO

STAPHYLOCOCCUS AUREUS E SEUS FATORES DE VIRULÊNCIA

Staphylococcus foi descrito pela primeira vez em 1880, pelo cirurgião escocês Alexander Ogston, que descobriu estes microrganismos em pus de abscessos cirúrgicos. Hoje é uma das bactérias mais comuns nas infecções de pele em todo o mundo. Pessoas assintomáticas podem ser reservatório de *S. aureus*, ou seja, serem colonizados, porém sem infecção estando este patógeno presente principalmente nas narinas e na pele, causando infecções caso ocorra a queda do sistema imune ou o rompimento da barreira da pele. (GELATTI *et al.*, 2009; SANTOS *et al.*, 2007).

O *Staphylococcus aureus* tem alta virulência com capacidade de produzir diversos mecanismos para escapar do sistema imunológico humano. Após se fixar nos tecidos ele produz, diversas proteínas e toxinas que irão danificar a estrutura da membrana da célula por ação citolítica, sobrevivendo assim ao sistema imune do hospedeiro e então levando a infecção. Um de seus mecanismos é a capacidade de formar biofilmes, que são polímeros extracelulares que dão a ele proteção contra as ações do sistema imunológico e dos antibióticos. O *S. aureus* para se fixar aos tecidos utiliza uma variedade de proteínas de superfície as chamadas moléculas adesivas da matriz reconhecedoras de componentes da superfície (microbial surface components recognizing matrix molecules - MSCRAMMS). (CORREL *et al.*,2013).

RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS

Os antibióticos beta-lactâmicos se ligam as PBPs proteínas da parede celular bacteriana, inibindo a formação dos peptidoglicano componente estrutural da parede celular das bactérias, resultando então na morte da bactéria. O *S. aureus* desenvolveu um mecanismo de resistência ocasionando uma modificação na estrutura das PBPs, resultando em uma proteína com alterações, chamada de PBP 2a codificada pelo gene *mecA* que faz parte de um elemento genético móvel detectado nas cepas de MRSA. Esse gene é parte de um elemento genômico denominado “cassete cromossômico estafilocócico *mec*” (SCC*mec*). Este gene é o responsável pela resistência do MRSA contra todos os antibióticos beta-lactâmicos. (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER ;2010).

5690

STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTES À METICILINA

O MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) foi descrito pela primeira vez na Europa por Jevons em 1961 no Reino Unido, sendo nos dias atuais um dos mais importantes patógenos de difícil controle e tratamento em todo o mundo responsável por infecções graves e até fatais. As infecções por MRSA eram encontradas apenas no ambiente hospitalar, no entanto hoje já são encontradas em indivíduos na comunidade. (MRSA-CA). (PIO *et al.*,2016; OKADO *et al.*,2016).

O *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina coloniza diversas regiões do corpo humano. As medidas de descolonização diminuem a incidência de infecções em indivíduos colonizados assintomáticos, existem vários protocolos de acordo com diferentes regiões do corpo. O vestíbulo nasal é considerado o principal local colonizado pelo *S. aureus*, porém

também pode colonizar o períneo, virilha, axila e faringe. (POYRAZ et al.,2022). Portadores nasais de grandes números de *Staphylococcus aureus* têm um risco de infecção associada a cuidados de saúde com este patógeno, que é três a seis vezes maior do que o risco entre os não colonizados. As infecções por *S. aureus* em sítios cirúrgicos adquiridas no hospital podem ser reduzidas por meio de descolonização de portadores nasais de *S. aureus* na admissão. (Bode et al.,2010). A bacteremia causada pelo *Staphylococcus aureus* resistente à metilina é um grande problema de saúde a nível mundial, principalmente pelas infecções persistente e frequentes. Suas infecções possuem uma taxa de mortalidade elevada, em torno de 13% a 30%, sendo assim uma questão de grande preocupação. (PUJOL et al., 2021).

O MRSA possui grande patogenicidade, estando presente com grande frequência na população em geral, isso permite que esse micro-organismo cause doenças em indivíduos imunocomprometidos e saudáveis. As infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina impedem que o tratamento seja feito com antibióticos beta-lactâmicos. A resistência a metilina diminuiu de forma significativa as opções de antibióticos como terapêutica para infecções por *S. aureus* multirresistente o que agravou sua evolução clínica. (NAZATETH et al., 2011).

O *Staphylococcus aureus* estão entre as bactérias que causam doenças no homem mais comuns e responsáveis por grande número de infecções em toda a população. O MRSA hoje é resistente a vários antibióticos isso torna restrita as opções terapêuticas eficazes, assim o tratamento de infecções por *S. aureus* tem se tornado cada vez mais difícil pelo surgimento de cepas de MRSA com grande capacidade de virulência. (KALIMUDDIN et al.,2018). A resistência bacteriana é o mecanismo adquirido por esses microrganismos de sobreviverem à ação letal de diversas classes de antibióticos. Uma série de fatores podem predispor o aumento da resistência bacteriana, dentre eles o uso indiscriminado de antibióticos. (OLIVEIRA et al.,2012).

STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTES À METICILINA ADQUIRIDO NA COMUNIDADE

Infecções causadas pelo MRSA antes eram encontradas apenas nos indivíduos hospitalizados. Porém por volta de 1990, o *S. aureus* resistente à metilina adquirido na comunidade (CA-MRSA) foi descrito como patógeno presente em indivíduos sem nenhum fator de risco, ou seja, sem contato prévio com o ambiente de saúde. O CA-MRSA possui

características distantes das cepas encontradas no ambiente hospitalar, pois apresenta menor resistência aos antimicrobianos. (CHOAPPA *et al.*, 2021). Estas cepas, são cada vez mais comuns em pacientes, sem fatores de risco. Estudos recentes mostram que 75% das infecções de pele e tecidos moles são as infecções mais comuns causadas pelo CA-MRSA e que se manifestam como celulite, abscesso e miosite, muitas vezes relacionadas a história de trauma local. Entretanto, pode causar infecções sistêmicas com características clínicas de maior virulência. Portanto deve-se considerar a cobertura para CA-MRSA, em regiões com relatos de alta prevalência de infecções por esse patógeno. (DURAN *et al.*, 2021)

VANCOMICINA

A vancomicina foi descoberta em 1956 sendo o primeiro antibiótico glicopeptídeo introduzido na prática clínica, desde então tem sido o antimicrobiano principal no tratamento de infecções graves causadas por MRSA. Formado por uma molécula grande, obtido a partir de *Nocardia orientalis* (*Streptomyces orientalis*, *Amycolaptosis orientalis*) (GUIMARÃES *et al.*, 2010). A vancomicina atua por meio de diferentes mecanismos, como inibição da síntese da parede das células e alteração da permeabilidade da membrana plasmática. Quando comparada aos β -lactâmicos, a vancomicina leva a morte bacteriana de forma mais lenta, possui penetração nos tecidos reduzida, além da possibilidade causar toxicidade. Apesar do aumento da resistência dessa bactéria a vancomicina, ela ainda é o antibiótico para o qual a maior experiência clínica está disponível para o tratamento das infecções por MRSA. O uso constante da vancomicina nos ambientes de saúde, associado à falta de controle do uso desse fármaco, acabam por levar o surgimento de cepas com resistência a esse antibiótico, o que torna o as infecções por MRSA de difícil tratamento. (SHAW *et al.*, 2015; BREVES *et al.*, 2015).

Agentes alternativos à vancomicina tornaram-se disponíveis para o tratamento de MRSA, incluindo linezolida, daptomicina e ceftarolina. Estudos observaram que estes não foram considerados com ação reduzida se comparados à vancomicina, e também não demonstraram serem mais eficazes que a vancomicina contra infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina e todos estão possuem alto custo e a um risco considerável de reações adversas, assim a vancomicina hoje continua a ser recomendada como o antibiótico de primeira linha para infecções por MRSA. (TONG *et al.*, 2016). A vancomicina e daptomicina são antimicrobianos aprovados para tratamento das infeções por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. A associação terapêutica de daptomicina mais ceftarolina

mostrou efeito promissor em séries de casos publicadas de terapia de resgate contra MRSA, mas não existem dados comparativos entre a terapia inicial de Vancomicina mais daptomicina em relação a monoterapia padrão usada no tratamento inicial. (GERIAK *et al.*,2019).

O tratamento padrão para infecções por MRSA hoje ainda é a vancomicina, no entanto é aconselhado que os médicos considerem o uso alternativos de outros antimicrobianos para infecções por MRSA quando houver suspeita de falha terapêutica com o uso da vancomicina. (KALIMUDDIN *et al.*,2018).

ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO

A disseminação do MRSA pode ser difícil de controlar, já que os portadores nasais assintomáticos são a fonte mais comum destes organismos. A adoção de certas estratégias pode ajudar a evitar a disseminação como a higiene adequada das lesões com um desinfetante apropriado. Já no ambiente hospitalar é necessário, assepsia e antisepsia de regiões exposta da pele e a lavagem adequada das mãos seguindo o protocolo de higienização, assim como a limpeza das superfícies e medidas de precaução de contato para pacientes com alto risco de desenvolver infecções por MRSA, como por exemplo imunossuprimidos e também para os colonizados com MRSA. (ALVAREZ *et al.*,2010). Nos pacientes colonizados e assintomáticos, as terapias de descolonização são possíveis medidas de controle e de prevenção das infecções causadas por esse micro-organismo. A descolonização consiste em eliminar a bactéria de pessoas que são portadoras assintomáticas ou infectadas. A mupirocina tem sido o fármaco tópico mais utilizado na descolonização nasal devido a sua ação bactericida, sendo utilizada isolada ou combinada com outros medicamentos (OLIVEIRA *et al.*, 2012).

5693

Estudos observaram que a descontaminação nasal com mupirocina isolada pode não ser tão eficaz devido à colonização desta bactéria em outros locais do corpo humano além das narinas e que a lavagem de todo o corpo com clorexidina (CHG) também pode reduzir notavelmente as cargas de MRSA em locais extranasais, especialmente na área da virilha e outras áreas do corpo humano que estejam colonizados. (CAMUS *et al.*,2014). Assim banho diário com toalhas impregnadas com CHG é uma medida preventiva simples de adotar nas práticas de banho do paciente hospitalizado. (CLIMO *et al.*,2013).

Hoje ainda não há, nenhuma vacina considerada eficaz contra MRSA, apesar de estudos prévios de vacinas conjugadas de polissacarídeo capsular meningocócicas e pneumocócicas

mostrarem ação ao afetaram o transporte bacteriano, ao impedir a aquisição dessa bactéria. (MARSHALL *et al.*, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O *Staphylococcus aureus* é um micro-organismo com grande capacidade de transmissão, alta virulência e crescente resistência, causador de infecções das mais simples as mais graves, com capacidade de levar a morte tanto na comunidade como no ambiente hospitalar. A crescente capacidade do MRSA em adquirir resistência é um motivo que leva a grande preocupação, já que este tem se tornado resistente ao longo do tempo a uma gama de antibióticos utilizados no tratamento de suas infecções. Sendo assim, há grande necessidade na descoberta de novos antimicrobianos, bem como adoção de medidas preventivas e de controle para impedir sua propagação e reduzir o número de infecções, como por exemplo os protocolos de descolonização, eficazes nos portadores assintomáticos. Hoje a escolha do antibiótico adequado é um grande problema na saúde, devendo ser observados diferentes aspectos antes da escolha do antibiótico, como o uso sem a devida necessidade, o tempo de tratamento além do recomendado e principalmente o crescente aumento da resistência desta cepa os antimicrobianos utilizados. Assim concluímos que é de extrema importância que os antibióticos sejam utilizados de maneira responsável e com cautela, buscando reduzir a resistência bacteriana.

5694

REFERÊNCIAS

- 1 ALVAREZ *et al.*, Estratégias de prevenção de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) na América Latina. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*; Vol 14. 2010.
- 2 BODE, *et al.*, Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *The new england journal of medicine*. vol. 362 no. 1. jan/ 2010.
- 3 BONESSO, *et al.*, Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CAMRSA): molecular background, virulence, and relevance for public health. *The Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, volume 17. 2011.
- 4 BREVES *et al.*, Methicillin- and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in health care workers and medical devices *J Brasileiro de Patologia Medicina Laboratorial*, v. 51, n. 3, p. 143-152, June 2015.
- 5 BROOKS, *et al.*, *Microbiologia Médica*. 26ª edição. AMGH editora. p.200.2014.

- 6 CALVACANT, S.M.M. et al., Estudo comparativo da prevalência de *Staphylococcus aureus* importado para as unidades de terapia intensiva de hospital universitário, Pernambuco, Brasil. *Rev. Brasileira de Epidemiologia*. Recife, p. 436-446.2009.
- 7 CAMUS, et al., Mupirocin/chlorexidine to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: post hoc analysis of a placebo-controlled, randomized trial using mupirocin/chlorhexidine and polymyxin/tobramycin for the prevention of acquired infections in intubated patients. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. p.494-502, jan.25/2014.
- 8 CHOAPPA, et al., Brote familiar de piodermitis por *Staphylococcus aureus* metilino-resistente adquirido en la comunidad Family outbr. *CES Med*. vol.35 no.2 Medellín Maio/Agosto. 2021.
- 9 CLIMO et al., Daily Chlorhexidine Bathing-Effect on Healthcare-associated BSI and MDRO Acquisition. *N Engl J Med*. February 2013.
- 10 CORREAL, J.C.D. et al., Infecções por *Staphylococcus aureus*: mudança do perfil epidemiológico no Hospital Universitário Pedro Ernesto. *Rev.HUPE*, Rio de Janeiro. v. 12.p. 31-46, jul./setembro.2013.
- 11 DELGADO, L.C.A; LOPÉZ, Y.E; VIVAS. M.C. Prevalencia de *Staphylococcus aureus* que coloniza el personal de salud de un hospital de la ciudad de Cali. *Rev.de Ciências Salud*. Cali, p. 9-19. 2016.
- 12 DURÁN, et al., infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina en niños adquirida en la comunidad. Reporte de casos. Fundación Cardiovascular de Colombia. Floridablanca. Outubro/2021.
- 13 GELATTI L.C. et al., *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina: disseminação emergente na comunidade. *Anais... Dermatologia da UFCSPA – Porto Alegre*, p.501-506.2009.
- 14 GERIAK, et al., Clinical Data on Daptomycin plus Ceftaroline versus Standard of Care Monotherapy in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Volume 63, May/ 2019.
- 15 HUANG, et al., Decolonization to Reduce Postdischarge Infection Risk among MRSA Carriers. *The new england journal o f medicine*, 2019.
- 16 KALIMUDDIN, et al., A randomized phase 2B trial of vancomycin versus daptomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia due to isolates with high vancomycin minimum inhibitory concentrations – results of a prematurely terminated study. Department of Infectious Diseases, Singapore General Hospital, 20 College.2018.
- 17 LORIGA, et al., Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Revista Cubana de Medicina Tropical*. 2018.

- 18 MARSHALL et al., *S. aureus* colonization in healthy Australian adults receiving an investigational *S. aureus* 3-antigen vaccine. *Journal of Infection* / 2019.
- 19 MURRAY, P.R; ROSENTHAL, K.S; PFALLER. *Microbiologia Médica*. 6ª edição. Elsevier. p. 206. 2010.
- 20 NAZARETH, R. et al., Infecção por *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente da comunidade em Portugal. *Rev. Portuguesa de Pneumologia*. Espanha, p.34-38, fev./maio.2011.
- 21 OLIVEIRA, A.C & PAULA, A.O. Descolonização de portadores de *Staphylococcus aureus*: indicações, vantagens e limitações. *Texto Contexto Enfermagem*, Florianópolis. p. 448-57. abr./jun.2012.
- 22 OKADO, J.B. et al. Molecular analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* dissemination among healthcare professionals and/or HIV patients from a tertiary hospital. *Rev. da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. São Paulo, p. 51-56, jan./fev.2016.
- 23 PAONESSA et al., Rapid Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in BAL A Pilot Randomized Controlled Trial. *Chestjournal.org/* fevereiro de 2019.
- 24 PIO et al., *Staphylococcus aureus* e o perfil de sensibilidade à oxacilina em pessoas vivendo com HIV/aids hospitalizadas. *Rev. Escola Enfermagem USP*. Ribeirão Preto, SP. p.617-621.
- 25 PUJOL et al., 2021. Daptomycin Plus Fosfomycin Versus Daptomycin Alone for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Endocarditis: A Randomized Clinical Trial. *Infectious Diseases Society of America*. Pages 1517-1525. May 2021.
- 26 RODRIGUEZ, et al., Molecular Epidemiology of *Staphylococcus aureus* in Households of Children with Community-Associated *S. aureus* Skin and Soft Tissue Infections. *J Pediatr*. January/2014.
- 27 SANTOS, A.L. et al., *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar. *J Brasileiro de Patologia Médica Lab*. v. 43. p. 413-423. dezembro 2007.
- 28 SHAW et al., Daptomycin plus fosfomycin versus daptomycin monotherapy in treating MRSA: protocol of a multicentre, randomised, phase III trial, *BMJ Open* 2015.
- 29 TONG, et al., Effect of Vancomycin or Daptomycin With vs Without an Antistaphylococcal β -Lactam on Mortality, Bacteremia, Relapse, or Treatment Failure in Patients With MRSA Bacteremia. *Jama network* 11 de fevereiro de 2020.