

---

## REVISÃO SOBRE A AQUISIÇÃO GRADUAL DE RESISTÊNCIA DE *Staphylococcus aureus* AOS ANTIMICROBIANOS <sup>1</sup>

---

Marshal Vieira Souza, <sup>2</sup> Cleômenes Reis <sup>3</sup> e Fabiana Cristina Pimenta <sup>3</sup>

### RESUMO

*Staphylococcus aureus* é considerado um dos principais patógenos causadores de infecções no ambiente hospitalar. As manifestações clínicas vão desde infecções traumáticas até septicemias. Com a introdução da meticilina na terapêutica de infecções estafilocócicas, no início da década de 1960, ocorreu um aumento constante de isolados denominados MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*). Essa resistência não se limita à meticilina, pois recentemente isolaram-se estafilococos resistentes também à vancomicina, até mesmo no Brasil. Com o desenvolvimento de técnicas moleculares de diagnóstico, tornou-se possível identificar os mecanismos de resistência dos estafilococos aos antibióticos beta-lactâmicos, incluindo a meticilina. Houve também uma evolução na terapêutica das estafilococias com o surgimento de novos antibióticos como a linezolida e a quinupristina-dalfopristina.

DESCRITORES: *Staphylococcus aureus* Resistência a antimicrobianos. Antibióticos.

### HISTÓRICO

Após descobrir a penicilina, Fleming foi também o primeiro a observar a resistência natural de microorganismos aos antibióticos, descrevendo que bactérias do grupo coli-tifóide não eram inibidas pela penicilina. A causa dessa resistência foi descoberta por Abraham e Chain, que demonstraram em culturas de

---

1 Trabalho de revisão realizado em junho de 2003, como monografia apresentada ao curso de Especialização em Microbiologia do Departamento de Microbiologia, Imunologia, Parasitologia e Patologia (DMIPP) do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás (UFG).

2 Biomédico. Especialista em Microbiologia.

3 DMIPP, IPTSP, UFG.

Endereço para correspondência: Marshal Vieira Souza. Segunda Avenida, n.º 69, Ed. Jordana, ap. 403, Setor Leste Vila Nova. CEP: 74643-040, Goiânia, Goiás. Tel.: (62) 3261-8502. E-mail: souzashal@yahoo.com.br

Recebido para publicação em 31/5/2004. Revisto em 6/6/2005. Aceito em 10/6/2005.

*Escherichia coli* uma enzima capaz de bloquear a ação da penicilina, denominada penicilinase pelos pesquisadores (Bush 1989). Na década de 1940, a grande maioria dos *Staphylococcus aureus* era sensível à penicilina. No fim dos anos 50, a espécie *Staphylococcus aureus* tinha adquirido resistência a praticamente todos os antibióticos de uso parenteral, incluindo a eritromicina e a tetraciclina (Chambers 1988). A introdução das penicilinas resistentes a penicilinas, na década de 1960, possibilitou um avanço na terapêutica antiestafilocócica. Com o uso das penicilinas semi-sintéticas, como a meticilina empregada no tratamento de infecções estafilocócicas, surgiram cepas resistentes à meticilina denominadas MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), cujo padrão de resistência se estende a outros antibióticos beta-lactâmicos (Voss et al. 1994). Em 1997, foram descobertas amostras de *S. aureus* resistentes aos glicopeptídeos denominadas VRSA (Vancomycin Resistant *Staphylococcus aureus*).

## MECANISMOS DE RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS

A resistência aos antimicrobianos em *S. aureus* pode ser codificada cromossomicamente ou mediada por plasmídios. *Staphylococcus aureus* possui três mecanismos distintos de resistência à meticilina: a) hiperprodução de beta-lactamases; b) presença de uma proteína ligadora de penicilina (PBP *protein binding penicilin*) alterada denominada PBP 2a; c) modificações na capacidade de ligação das PBPs (Tomasz et al. 1989). De Lencastre et al. (1991) sugerem que os três mecanismos podem estar presentes numa mesma amostra, inclusive interagindo entre si.

*Staphylococcus aureus* possui cinco PBPs. As PBPs são enzimas que catalisam a etapa terminal da síntese da parede bacteriana e se localizam na membrana celular da bactéria. As PBP 1, 2 e 3 são essenciais e têm alta afinidade (sítios-alvo) com os antibióticos beta-lactâmicos, unindo-se a esses por ligações covalentes. A resistência à meticilina em estafilococos é devida à produção de uma PBP adicional, anômala, denominada PBP 2a, que apresenta baixa afinidade com os antibióticos beta-lactâmicos. Esta proteína alterada é codificada por um gene cromossômico denominado *mecA*, que é responsável pela resistência intrínseca dos estafilococos meticilina a todos os antibióticos beta-lactâmicos (Chambers 1997).

A frequência de *S. aureus* resistente à oxacilina (meticilina) varia conforme a região ou o hospital analisado. A título de exemplo, na cidade do Rio de Janeiro, no ano de 1998, a resistência à oxacilina foi de 27% entre amostras de *S. aureus* isoladas em um hospital (sem serviço de emergência), enquanto em outro hospital (com serviço de emergência) atingiu 58%. Felizmente, esses microorganismos ainda mantêm boa sensibilidade à oxacilina e às cefalosporinas da primeira geração na maioria dos isolados do meio extra-hospitalar no Brasil, o que possibilita o uso destes antimicrobianos nas infecções estafilocócicas comunitárias (Oliveira 1999).

Desde a década de 1970, estafilococos meticilina resistentes tornaram-se a principal causa de infecções hospitalares no mundo. A vancomicina era o único

antibiótico efetivo contra os mesmos, mas, em 1997, foram descritos *Staphylococcus aureus* com resistência à vancomicina e à teicoplanina. Tais estafilococos receberam a sigla VISA (*Staphylococcus aureus* com resistência intermediária à vancomicina) e atualmente são denominados simplesmente de VRSA (vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*). Seu mecanismo de resistência está associado a uma ativação da síntese da parede celular. Em virtude da produção elevada de componentes da parede celular (resíduos de mucopeptídeo) que reduzem a quantidade de antibiótico que chega ao seu local de ação (membrana citoplasmática) (Boyle-Vavra et al., 2001), ocorre hiperprodução das proteínas ligadoras de penicilinas PBP2 e PBP2<sup>3</sup>, espessamento da parede celular e aprisionamento das drogas.

Estafilococos com resistência aos glicopeptídeos foram recentemente encontrados no Brasil. Registrou-se o isolamento de *Staphylococcus aureus* com resistência intermediária à vancomicina no Rio de Janeiro, em São Paulo e Porto Alegre e de estafilococos coagulase negativos resistentes à vancomicina e à teicoplanina em São Paulo (Otilia Santos 1999; Mamizuka e Oliveira 2000).

## AVALIAÇÃO LABORATORIAL DA SUSCETIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS

Suscetibilidade aos antibióticos pelo teste de difusão em discos

O teste de suscetibilidade aos antimicrobianos para amostras de *Staphylococcus aureus* é realizado em placas de Petri contendo ágar Mueller-Hinton (MH) acrescido de 2% de cloreto de sódio. A suscetibilidade dos estafilococos é verificada com a utilização de antimicrobianos ativos sobre estes germes e sua escolha depende do sítio da infecção por eles causada (Reis 2003).

As placas de ágar Mueller-Hinton são incubadas a 37<sup>o</sup> C durante 24 horas. A leitura é realizada medindo-se os diâmetros dos halos de inibição formados ao redor dos discos; a interpretação é feita de acordo com a tabela de halos padronizada pelo NCCLS (NCCLS 2000). Em geral, o resultado é assim expresso: sensível, moderadamente resistente (intermediário) e resistente. No antibiograma bem feito, é possível relacionar o diâmetro do halo de inibição e a CIM ou Concentração Inibitória Mínima (Murray 2000).

E-test

A detecção de resistência do *S. aureus* à meticilina (oxacilina), entre outros antibióticos, pode ser realizada por métodos tradicionais, como a difusão em disco, ou pelo uso de equipamentos automatizados que forneçam o valor da concentração inibitória mínima (CIM) (Frebourg et al. 1998).

Uma nova técnica disponível para detecção da suscetibilidade antimicrobiana bastante prática, rápida e que não requer equipamentos é o E-test.

Este recurso consiste em uma fita estreita de material plástico que contém um gradiente com concentrações crescentes de antibiótico, que é colocada em placas de Petri contendo ágar Mueller-Hinton de maneira semelhante ao teste de difusão em disco (Ferreira 1996).

A fita de E-test é utilizada na mesma temperatura aplicada aos testes de difusão em discos e sua principal vantagem é fornecer o valor da concentração inibitória mínima diretamente (NCCLS 2003).

A utilização do antibiograma pela automação é também muito freqüente, porém necessita de uma observação clínica mais particularizada quanto ao emprego das drogas, cuja seleção requer o conhecimento da ação fármaco-cinética dos antimicrobianos (Reis 2003).

#### PCR (Reação em Cadeia da Polimerase)

A resistência intrínseca dos estafilococos à meticilina/oxacilina resulta de suas PBPs, presentes na parede celular, as quais passam a ser expressas por um gene cromossômico adquirido, *mecA*, que codifica as PBP2' ou 2a, cuja afinidade com os antibióticos beta-lactâmicos é muito baixa. Esta resistência dos estafilococos aos antibióticos beta-lactâmicos pode depender de alguns fatores ambientais como pH, temperatura e osmolaridade (Ryffel et al. 1992).

Alguns genes, denominados genes auxiliares ou fatores essenciais gene *fem* (*factor essential for methicilin resistance*), auxiliam o gene *mecA* a expressar um alto nível de resistência aos beta-lactâmicos. Foram identificados muitos desses genes *fem*, denominados *femA*, *femB*, *femC*, *femD*, *femE* e *femF* (Vannuffel et al., 1995). O gene *femA* é essencial para a expressão da resistência dos MRSA e parece ser uma característica peculiar de *S. aureus*, não sendo encontrado em outras espécies de estafilococos. Os genes *femA* e *mecA* têm sido detectados em cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina/oxacilina por meio de técnicas moleculares como a reação de polimerase em cadeia (PCR). Esta técnica apresenta vantagens em relação às outras, pois oferece elevada eficácia e segurança, além de ser um método rápido e sensível (Oliveira et al. 2002). Senna et al. (1996) relataram que esse método oferece maior eficácia e segurança quando comparado aos métodos tradicionais de identificação bacteriana empregados na rotina laboratorial. Além disso, com a PCR é possível identificar MRSA em 18 horas aproximadamente (Louie et al. 2002).

#### Eletroforese em campo pulsado (PFGE)

Outro método utilizado para a genotipagem de estafilococos é o PFGE (*pulsed-field gel electrophoresis*). Indicado para estudos com finalidade epidemiológica (Chang et al. 2000) é particularmente útil na investigação de surtos hospitalares (Teixeira et al. 1995).

No PFGE as enzimas de restrição reconhecem sítios pouco frequentes, o que resulta em fragmentos de DNA grandes. O número de fragmentos varia de um isolado para outro. A combinação desses fatores possibilita a formação de padrões eletroforéticos de fácil análise e comparação (Sader et al. 1994; Bannerman 1995).

O PFGE tem sido considerado um método *gold standard* para a tipagem de estafilococos meticilina-resistentes em razão de seu elevado poder discriminatório, sua alta reprodutibilidade e sua boa correlação com dados epidemiológicos (Senna et al., 2002). Seu uso, no entanto, tem sido limitado por ser uma metodologia trabalhosa e que requer equipamentos caros (Schmitz et al. 1998).

## DROGAS QUE FORAM EMPREGADAS NO TRATAMENTO DE ESTAFILOCOCCIAS

A amoxicilina, ou penicilina BRL 2333, é uma penicilina semi-sintética, introduzida em 1970, cujo mecanismo de ação é semelhante ao da penicilina G. Entretanto é comum ocorrer resistência à amoxicilina causada pela produção de beta-lactamases pelos estafilococos. Com a finalidade de minimizar a ação das beta-lactamases, a amoxicilina é disponível em associação com o ácido clavulânico, que é um inibidor das beta-lactamases (Nicolas 1997). A associação da amoxicilina com o ácido-clavulânico ainda é utilizada para o tratamento de infecções urinárias, respiratórias e da pele provocadas por estafilococos produtores de beta-lactamases (Reed, 1996).

A gentamicina pertencente ao grupo dos aminoglicosídeos apresenta amplo espectro de ação, que se estende até mesmo contra estafilococos. Entretanto outros antibióticos são utilizados de maneira mais eficaz para o tratamento de infecções estafilocócicas; logo, contra tais bactérias, a gentamicina não é empregada como droga de primeira escolha. Este antibiótico apresenta ação sinérgica com a oxacilina e a vancomicina, sendo ainda empregado na terapêutica de septicemias e endocardites estafilocócicas (Leclercq 1999).

### Drogas atualmente empregadas no tratamento de infecções estafilocócicas

Pesquisas laboratoriais foram desenvolvidas com o fim de se obter cefalosporinas que fossem resistentes à inativação por beta-lactamases, que apresentassem ação contra bactérias gram-negativas e que tivessem elevada potência contra os gram-positivos, especialmente contra os estafilococos. A obtenção de substâncias com estas características deu origem às cefalosporinas de quarta geração. A ceftiproma é o primeiro representante do grupo (Tavares 2002).

A ceftiproma é bastante ativa contra os cocos gram-positivos, incluindo *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* sensíveis e resistentes à penicilina, entretanto é pouco ativa contra os estafilococos meticilina resistentes. A ceftiproma é indicada para tratamento de infecções urinárias, respiratórias e da pele (Norby 1993).

## Antibióticos glicopeptídeos

Outro grupo de antibióticos utilizado no tratamento de infecções estafilocócicas é o dos glicopeptídeos, cujos principais representantes são a vancomicina e a teicoplanina. Desde seu surgimento, a vancomicina tem representado a alternativa terapêutica para as infecções causadas por estafilococos produtores de penicilinase e resistentes à oxacilina (Schwalbe et al. 1987).

Embora seja um antibiótico ativo sobre microrganismos gram-positivos, a vancomicina é especificamente indicada para o tratamento de infecções estafilocócicas sistêmicas em pacientes alérgicos às penicilinas ou para as infecções por estafilococos resistentes à meticilina (MRSA) e, conseqüentemente, às isoxazolilpenicilinas e às cefalosporinas. Em razão disso, a vancomicina é indicada para o tratamento de pneumonias, osteomielites, septicemias, endocardites estafilocócicas e meningoencefalites como uma alternativa às penicilinas e às cefalosporinas (Albanese 2000). As indicações da teicoplanina são as mesmas da vancomicina, exceto nas infecções meníngeas contra as quais a teicoplanina não é indicada por não atravessar a barreira hematoencefálica (Woode 1996).

## Novos antibióticos para o tratamento de estafilococos

As estreptograminas constituem um grupo de antibióticos formados por uma mistura de duas classes de componentes quimicamente distintos, designados estreptograminas A e B. Quinupristina-dalfopristina é uma estreptogramina semi-sintética injetável, resultante da mistura de quinupristina e dalfopristina (na proporção 30:70), que, por sua vez, são derivados semi-sintéticos de pristinamicina IA (PIA: estreptogramina B) e pristinamicina IIA (PIIA: estreptogramina A), segundo Tavares (2002).

A ligação desses componentes à subunidade 50S do ribossomo bacteriano causa inibição da síntese de proteínas. Isoladamente, cada componente apresenta moderada atividade bacteriostática, mas a combinação demonstra efeito sinérgico bactericida, que tem sido atribuído à ligação sinérgica desses componentes com seu sítio de ação localizado no ribossomo (Beyer et al. 1998).

Quinupristina-dalfopristina é ativa contra uma ampla variedade de microrganismos gram-positivos, incluindo estafilococos meticilina-resistentes e *Enterococcus faecium* vancomicina resistentes VRE (Low 1995).

Uma vez que as estreptograminas A e B são quimicamente distintas e têm diferentes sítios de ligação, os mecanismos de resistência dessas duas estreptograminas são diferentes. Tem sido relatada a existência, em estafilococos, de resistência a cada componente das estreptograminas (Lina et al. 1999)

O tipo mais comum de resistência a estreptogramina B está relacionado com a produção de metilases ribossomais codificadas pelo gene *erm*. A resistência resulta na diminuição da ligação da estreptogramina B com o ribossomo bacteriano.

A atividade sinérgica inibitória dos dois componentes das estreptograminas é conservada mesmo quando o RNAr 23S é modificado pela ação de metilases *erm*, no entanto a atividade bactericida resultante da combinação das duas estreptograminas é alterada. Em contraste com essa situação, a resistência a estreptogramina A aparenta suprimir, pelo menos em parte, o sinergismo mostrado pela combinação das estreptograminas (Allignet et al., 1996). A resistência à estreptogramina A é geralmente causada por genes que codificam acetiltransferases (*vatA*, *vatB* e *vatC*) ou genes que codificam bombas de efluxo (*vgaA* e *vgaB*) (Allignet et al. 1995, 1997).

A resistência à estreptogramina A é frequentemente associada à inativação da estreptogramina B por liases codificadas pelos genes *vgb*, o que resulta em um alto nível de resistência à mistura de estreptograminas (Mukhtar et al. 2001).

A detecção de resistência em *Staphylococcus aureus* durante a terapia com quinupristina-dalfopristina tem sido raramente relatada. Em um caso de falha após o tratamento com quinupristina-dalfopristina, a resistência se deu em virtude da aquisição do gene *vat* (Kehoe et al. 2003).

Outro grupo de novos antibióticos utilizados para o tratamento de infecções causadas por bactérias gram-positivas é o das oxazolidinonas. As oxazolidinonas são substâncias antibacterianas sintéticas e não apresentam relação com outras classes de antimicrobianos. Sua estrutura química caracteriza-se pela presença de um anel oxazolidinona, formado por um anel pentagonal contendo um átomo de nitrogênio na posição 5 e uma função cetona ligada ao carbono 2. O principal representante dessa nova classe de antimicrobianos é a linezolida (Tavares, 2002).

O mecanismo de ação da linezolida consiste em inibir a síntese protéica ao ligar-se à subunidade 50S do ribossomo, deformando o RNA transportador e inibindo sua ligação ao ribossomo. Dessa forma, impede o início da formação do complexo peptídico. A linezolida não apresenta resistência cruzada com outros agentes antimicrobianos existentes (Dresser et al. 1998).

A linezolida apresenta amplo espectro de atividade contra microorganismos gram-positivos. Evidencia ação bacteriostática contra os estafilococos e enterococos e bactericida para os estreptococos. Age inclusive contra *Staphylococcus aureus* metilina resistentes MRSA e *Enterococcus faecium* vancomicina resistentes VRE (Plouffe 2000).

## CONCLUSÕES

*Staphylococcus aureus* é considerado um dos principais patógenos causadores de um grande número de manifestações clínicas que compreendem: infecções em ferimentos, pneumonias, endocardites e até septicemias. Com a introdução da metilina na terapêutica dessas infecções, ocorreu um aumento constante de cepas MRSA, especialmente em hospitais, o que se tornou um problema sério no mundo inteiro (Lowy 1998).

Várias técnicas foram desenvolvidas com o objetivo de determinar, com maior precisão, a suscetibilidade do agente etiológico. Hoje são utilizadas metodologias preconizadas pelo NCCLS para a determinação da resistência em amostras de estafilococos, entre as quais o antibiograma. Atualmente todos os antibiogramas pelo método de difusão dos discos devem obedecer às normas do NCCLS. Há também as técnicas moleculares que permitem determinar a causa da resistência de determinadas cepas de estafilococos aos antibióticos beta-lactâmicos (presença do gene *mecA*). A metodologia utilizada é a PCR (reação de polimerase em cadeia) que permite detectar a presença desse gene (Tokue et al. 2001).

Houve uma considerável evolução na terapêutica dos estafilococos com o surgimento de novos antibióticos como a linezolida e a quinupristina-dalfopristina. Eles apresentam potente atividade contra estafilococos meticilina-resistentes e também contra enterococos vancomicina resistentes (Livermore 2000).

O surgimento dos antimicrobianos produziu no passado uma acentuada redução na mortalidade por inúmeras doenças infecciosas. A administração dos antibióticos à população humana e seu uso com outras finalidades favoreceram e ainda favorecem a seleção de microrganismos resistentes, assim muitos antibióticos perderam e ainda perdem sua eficácia. Esse fato era observado somente em hospitais, mas agora também pode ser detectado na comunidade.

Torna-se necessário, então, um controle da disseminação da resistência bacteriana que pode ser realizado de várias maneiras: uso de altas concentrações do antibiótico para superar o mecanismo de inativação que o microorganismo dispõe; rodízio no uso de antibióticos em hospitais; uso da associação de antibióticos; desenvolvimento de novos antimicrobianos que não sofram ação dos mecanismos de resistência dos microrganismos e restrição ao uso dos antibióticos, isto é, os antibióticos devem ser limitados a casos para os quais a indicação clínica seja precisa.

## ABSTRACT

Review about the gradual acquisition of *Staphylococcus aureus* resistance to antimicrobians

*Staphylococcus aureus* is considered one of the most important pathogens responsible for hospital infections. The clinical manifestations vary from traumatic infections to sepsis. The therapeutical introduction of methicillin for the treatment of staphylococcal infections, in the sixties, caused a constant increase of strains denominated MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*). This resistance is not limited to methicillin, recently staphylococci resistant also to vancomycin were isolated, including in Brazil. The development of molecular techniques of diagnosis made it possible to identify the mechanisms of resistance of the staphylococci to the beta-lactamic antibiotics including methicillin. There was also

a therapeutic evolution of the staphylococcal infections with the introduction of new antibiotics such as linezolid and the quinupristin-dalfopristin.

KEYWORDS: *Staphylococcus aureus*. Antimicrobial resistance. Antibiotics.

## REFERÊNCIAS

1. Albanese J. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 1356-1358, 2000.
2. Allignet J, Solh NE. Diversity among the gram-positive acetyltransferases inactivating streptogramin A and structurally related compounds and characterization of a new staphylococcal determinant, vatB. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 2027-2036, 1995.
3. Allignet J, Aubert S, Morvan A, Solh NE. Distribution of genes encoding resistance to streptogramin A and related compounds among staphylococci resistant to these antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 2523-2528, 1996.
4. Allignet J, Solh NE. Characterization of a new staphylococcal gene, *vgaB*, encoding a putative ABC transporter conferring resistance to streptogramin A and related compounds. *Gene* 202: 133-138, 1997.
5. Bannerman TL, Hancock GA, Tenover FC, Miller M. Pulsed-field gel electrophoresis as a replacement for bacteriophage typing of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 33: 551-555, 1995.
6. Beyer D, Pepper K. The streptogramin antibiotics: up-date on their mechanism of action. *Expert Opin Investig Drugs* 7: 591-599, 1998.
7. Boyle-Vavra S, Labischinski H, Ebert CC, Ehlert K, Daum RS. A spectrum of changes occurs in peptidoglycan composition of glycopeptide-intermediate clinical *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 280-287, 2001.
8. Bush K. Characterization of  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 259-276, 1989.
9. Chambers HF. Methicillin-resistant staphylococci. *Clin Microbiol Rev* 1: 173-186, 1988.
10. Chang HR, Lian JD, Shu KH, Ching CH, Wu MJ, Lau YJ, Hu BS, Chin CH. Use of pulsed-field gel electrophoresis in the analysis of recurrent *Staphylococcus aureus* infections in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 20: 463-467, 2000.
11. De Lencastre HSA, Figueiredo AS, Urban C, Tomasz A. Multiple mechanisms of methicillin-resistance and improved methods for detection in clinical isolates of *S. aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 632-639, 1991.
12. Dresser LD, Ryback MJ. The pharmacologic and bacteriologic properties of oxazolidinones, a new class of synthetic antimicrobials. *Pharmacotherapy* 18: 456-462, 1998.
13. Ferreira WA, Ávila MLS. *Diagnóstico Laboratorial das principais doenças infecciosas e auto-imunes*, 1ª ed., Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1996. 302 pp.
14. Frebourg NB, Nouet D, Lemée L, Martin E, Lemeland JF. Comparison of ATB Staph, Rapid ATB Staph, Vitek and E-test methods for detection of oxacillin heteroresistance in staphylococci possessing *mecA*. *J Clin Microbiol* 36: 52-57, 1998.
15. Kehoe LE, Snidwongse J, Courvalin P, Rafferty JB, Murray IA. Structural basis of quinupristin-dalfopristin resistance in gram-positive bacterial pathogens. *J Biol Chem* 278: 29963-29970, 2003.
16. Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: activity and resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 727-737, 1999.
17. Lina G, Quaglia A, Reverdy ME, Leclercq R, Vandenesch F, Etienne J. Distribution of genes encoding resistance to macrolides, lincosamides and streptogramins among staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 1062-1066, 1999.
18. Livermore DM. Quinupristin-dalfopristin and linezolid: where, when, which and wheter to use? *J Antimicrob Chemother* 46: 347-350, 2000.
19. Louie L, Goodfellow J, Mathieu P, Glatz A, Louie M, Simon AE. Rapid detection of methicillin-resistant staphylococci from blood culture bottles by using a multiplex PCR assay. *J Clin Microbiol* 40: 2786-2790, 2002.
20. Low DE. Quinupristin-dalfopristin: spectrum of activity, pharmacokinetics and initial clinical experience. *Microb Drug Resist* 1: 223-234, 1995.
21. Mamizuka EM, Oliveira GA. Isolamento de cepas de *Staphylococcus aureus* com sensibilidade reduzida a vancomicina em hospital brasileiro. *Pharm Bras* 6: 7-8, 2000.

22. Mukhtar TA, Koteva KP, Hugher DW, Wright GD. *VgB* from *Staphylococcus aureus* inactivates streptogramin B antibiotics by an elimination mechanism not hydrolysis. *Biochemistry* 40: 8877-8886, 2001.
23. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Microbiologia Médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
24. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A5. *NCCLS* 2000.
25. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disks susceptibility tests. Approved Standard- 8<sup>th</sup> edition M2-A8 v. 23, n. 1 replaces M2-A7 v. 20, n.1, 2003.
26. Nicolas-Chanoine MH. Inhibitor resistant beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 40: 1-3, 1997.
27. Norrby SR. Cefpirome: efficacy in the treatment of urinary and respiratory tract infections and safety profile. *Scand J Infect Dis (suppl 91)*: 41-50, 1993.
28. Oliveira DC, Lencastre H. Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the *mec* element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 2155-2161, 2002.
29. Otilia SHLR. Perfil de sensibilidade do *S. aureus* e *S. epidermidis* no Hospital Municipal Souza Aguiar, 1<sup>o</sup> semestre de 1998. *Rev Soc Bras Med Trop* 32 (sup 1): 423, 1999.
30. Plouffe JF. Emerging therapies for serious gram-positive bacterial infections: a focus on linezolid. *Clin Infect Dis* 31(suppl 4): 144-149, 2000.
31. Reed MD. Clinical pharmacokinetics of amoxicillin and clavulanate. *Pediatr Infect Dis J* 15: 949-954, 1996.
32. Reis C. Comunicação pessoal. IPTSP/UFG Aulas do curso de Pós-Graduação, 2003.
33. Ryffel C, Kayser FH, Berger-Bachi B. Correlation between regulation of *mecA* transcription and expression of methicillin resistance in staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 25-31, 1992.
34. Sader HS, Pignatari AC, Hollis RJ, Jones RN. Evaluation of interhospital spread of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* in São Paulo, Brazil using pulsed-field gel electrophoresis of chromosomal DNA. *Infect Control Hosp Epidemiol* 15: 320-323, 1994.
35. Schmitz FJ, Steiert M, Tichy HV, Hofmann B, Verhoef J, Heinz HP, Köhrer K, Jones ME. Typing of methicillin-resistant *S. aureus* isolates from Düsseldorf by six genotypic methods. *J Med Microbiol* 47: 341-351, 1998.
36. Schwalbe RS. Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. *New Engl J Med* 316: 925-930, 1987.
37. Senna JPM, Sukiennik TCT, Gottardo IR, DeDadid SMM, Santos DS. Identificação dos genes *mecA* e *femA* em amostras de *S. aureus* resistentes à meticilina/oxacilina de pacientes da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre In: Congresso Brasileiro de Controle de Infecção Hospitalar, 1996, Rio de Janeiro. Programa e Resumo: Associação Brasileira dos Profissionais em Controle de Infecções Hospitalares, 1996. p. 85
38. Senna JPM, Pinto CA, Carvalho LPS, Santos DS. Comparison of pulsed-field gel electrophoresis and PCR analysis of polymorphisms on the *mec* hypervariable region for typing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 40: 2254-2256, 2002.
39. Tavares W. *Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos*, 3 ed. São Paulo: Atheneu, 2002.
40. Teixeira LA, Resende CA, Ormonde LR, Rosenbaum R, Figueiredo AM, Lencastre H, Tomasz A. Geographic spread of epidemic multiresistant *S. aureus* clone in Brazil. *J Clin Microbiol* 33: 2400-2404, 1995.
41. Tokue Y, Shoji S, Satok K, Watanabe A, Motomiya A. Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) using polymerase chain reaction amplification. *J Exp Med* 163: 31-37, 2001.
42. Tomasz A, Drugeon HB, Lencastre HM, Jabes D, McDougal L, Bille J. New mechanism for methicillin-resistance in *S. aureus*: clinical isolates that lack the *PBP2a* gene and contain normal penicillin-binding proteins with modified penicillin-binding capacity. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1869-1874, 1989.
43. Vannuffel P, Gigi J, Ezzedine H, Vandercam B, Delmee M, Wauters G, Gala JL. Especific detection of methicillin-resistant *Staphylococcus* species by multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 33: 2864-2867, 1995.
44. Voss A, Milatovic D, Wallrauch SC, Rosdahl VT, Braveny I. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13: 50-55, 1994.
45. Woode MJ. The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 37: 209-222, 1996.