

OCORRÊNCIA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* EM SECREÇÃO NASAL DE ESTUDANTES DA ÁREA DA SAÚDE NÃO-FREQUENTADORES DO AMBIENTE HOSPITALAR NO MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO.

Dafne Fuscaldi de Paula¹, Tatiana Maia Carvalho Pignataro², Rafael Santos de Aragão Pedroso³, Vanusa Guimarães Dutra⁴, Flávio Gimenes Fernandes⁵, Antonio Neres Norberg⁶.

¹ Graduanda em Medicina. Acadêmica participante do Programa de Iniciação Científica da Escola de Medicina da Fundação Técnico Educacional Souza Marques - FTESM, dafnefuscaldi@hotmail.com

² Graduanda em Medicina. Acadêmica participante do Programa de Iniciação Científica da Escola de Medicina da Fundação Técnico Educacional Souza Marques - FTESM, tatianapignataro@gmail.com

³ Graduando em Medicina. Acadêmico participante do Programa de Iniciação Científica da Escola de Medicina da Fundação Técnico Educacional Souza Marques - FTESM, marduk464@hotmail.com

⁴ Doutora em Microbiologia, Farmacêutica, Instituto de Biologia do Exército – IBEx, vanusagd@oi.com.br

⁵ Doutor em Microbiologia, Médico Veterinário, Escola de Medicina da Fundação Técnico Educacional Souza Marques - FTESM, flaviogimenes@micro.ufrj.br

⁶ Doutor em Doenças Parasitárias, Médico, Escola de Medicina da Fundação Técnico Educacional Souza Marques - FTESM, Centro Universitário UNIABEU/PROBIN, Faculdade de Ciências Gerenciais de Manhuaçu – FACIG, antonionorberg@gmail.com

Resumo- Investigou-se a ocorrência de *Staphylococcus aureus* nas narinas de estudantes do ensino básico do curso de medicina não-frequentedores do ambiente hospitalar. Foram coletadas amostras de secreção nasal de 120 estudantes voluntários entre março e julho de 2015. As amostras foram processadas no Laboratório de Microbiologia da Faculdade de Medicina da Fundação Técnico Educacional Souza Marques e na Seção de Bacteriologia do Instituto de Biologia do Exército – IBEx. Os resultados revelaram que dos 120 estudantes examinados, 31 estavam colonizados por *S. aureus* com a prevalência de 25,8%. Todas as cepas isoladas apresentaram sensibilidade aos antibióticos testados, exceto ao ácido nalidíxico e à penicilina, aos quais foi registrada 100% de resistência.

Palavras-chave: *Staphylococcus aureus*, Hospedeiros Humanos, Risco de Infecção.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde

1 INTRODUÇÃO

O gênero *Staphylococcus* é identificado por possuir bactérias Gram positivas imóveis, não-formadoras de esporos, dispostos em forma de cocos, geralmente agrupados com aspecto de cachos de uva, com cerca de 1 micron de diâmetro, capazes de produzir peróxido de hidrogênio na presença de oxigênio, sendo considerado como catalase positiva. A maioria das espécies são aeróbicas ou anaeróbicas facultativas, com multiplicação rápida na maioria dos meios de cultura a 37°C, mas indicam melhor formação de pigmento, que lhes é característico, em temperaturas entre 20 e 25°C. As colônias em meio de cultura sólido têm formas arredondadas e aparências rugosas elevadas e brilhantes, com coloração amarelo-ouro (BROOKS *et al.*, 2009; LEVINSON, 2010; VERONESI E FOCACCIA, 2015; MUZI-DIAS *et al.*, 2015). O gênero *Staphylococcus* possui 33 espécies, porém somente 17 delas foram isoladas de material biológico de seres humanos. A identificação da espécie *S. aureus* em muitos países é realizada pela pesquisa da enzima coagulase, porém, a confirmação da espécie é realizada pela combinação dos testes fenotípicos como os da catalase, coagulase e pelo crescimento e fermentação do manitol no meio de cultura ágar-hipertônico-manitol (KATEETE *et al.*, 2010; MUZI-DIAS *et al.*, 2015). Segundo Levinson (2010) e Young (2012) e Al-Humaidan (2015), *Staphylococcus aureus* está presente em aproximadamente 30% dos humanos como constituintes da biota normal e colonizam com maior prevalência as fossas nasais, axilas e períneo. Espécies do gênero *Staphylococcus* são encontradas no solo, na água em produtos derivados de animais como queijos, carne e leite. Habitam mais frequentemente a pele, glândulas da pele e regiões membrano-

mucosas de mamíferos e aves, sendo encontrado com frequência na boca, glândulas mamárias e no trato gastrointestinal, urinário e respiratório alto. Entre pessoas saudáveis, podem ser observados três modelos de interação com *S. aureus*: portador persistente, portador intermitente e não-portador. O gênero é classificado em duas categorias: coagulase-positiva e coagulase-negativa. Entre as cepas coagulase-positivas, *S. aureus* é a espécie relacionada com infecções humanas, tanto comunitárias quanto hospitalares. Embora sensível à ação de vários antibióticos, existem cepas com reconhecida resistência a grande parte deles, motivo pelo qual antibioticoterapia adequada deve ser baseada no teste de sensibilidade aos antimicrobianos (VERONESI, FOCACCIA, 2015). Esta bactéria pode agredir várias regiões do organismo desde as formas mais simples, como o furúnculo e acne, como até infecções mais severas, como pneumonias, meningite, sepse, endocardites, infecções do trato urinário, choque tóxico, infecções decorrentes com dispositivos intravasculares, corpos estranhos entre outros.

O mecanismo primário de transmissão do *S. aureus* é o contato direto, geralmente através da pele entre um indivíduo portador da bactéria e outro não-portador. Entretanto, objetos e superfícies contaminadas também podem apresentar fontes de disseminação da bactéria além de outras condições do hospedeiro como a perda da barreira normal da pele, indivíduos portadores de doenças crônicas como diabetes ou imunodeprimidos em consequência pela infecção pelo HIV, ou ainda a ineficiência dos neutrófilos polimorfonucleares. Estes fatores isolados ou em conjunto tornam os indivíduos predispostos a infecções (COURA, 2014; CHAMBERS, DELEO, 2009; MUZI-DIAS *et al.*, 2015).

Segundo Pendleton *et al.* (2013) citado por Fleck-Reinato (2015), uma das grandes preocupações na atualidade está relacionada com a resistência das bactérias aos antimicrobianos, constituindo um preocupante problema de saúde pública mundial. Dois principais fatores têm contribuído para o acentuado aumento desta resistência: em primeiro lugar destaca-se a antibioticoterapia desnecessária e em segundo lugar a disseminação de microrganismos que já adquiriram a resistência. Um grupo de bactérias patogênicas responsabilizadas pela maioria das infecções relacionadas à assistência à saúde, é conhecida como ESKAPE, e representadas por *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp. A ocorrência desses microrganismos torna-se cada vez mais presente nas dependências das instituições de assistência à saúde.

Com a descoberta da penicilina, vários estudos foram realizados para a comprovação e a toxicidade desse antibiótico. O tratamento com essa substância iniciou-se em 1942. Estudos realizados na época atestaram que logo após a introdução desse antimicrobiano na prática médica, foram registrados casos de resistência associadas a cepas produtoras de betalactamases, tanto entre pacientes hospitalizados como em comunidades. As betalactamases são enzimas capazes de quebrar os anéis betalactâmicos presentes nas penicilinas, inviabilizando assim a atividade desses antimicrobianos (LOWY, 2013; COURA, 2014).

Com o surgimento das penicilinas semissintéticas, como a metilina, tornou-se promissor o seu uso para o tratamento das doenças causadas por cepas produtoras de betalactamases. Porém, logo em seguida ao uso desses antibióticos, foram registradas cepas resistentes denominadas *S. aureus* resistentes à metilina (MRSA) (LEVINSON, 2010).

Cepas de *S. aureus* variedade MRSA, surgidas a partir de 1960, disseminaram-se por todo o mundo, e já são registradas em ambiente hospitalar e também na comunidade, e segundo Rudkin *et al.* (2012) e Hagihara *et al.* (2012), cepas de MRSA isoladas de infecções provenientes de comunidades são cada vez mais frequentes e são denominadas CA-MRSA, ou seja, MRSA associados à comunidade. Os profissionais de saúde, por ocasião do contato direto com pacientes, objetos e superfícies ambientais, estão incluídos na classe susceptível à colonização por patógenos resistentes e as mãos desses profissionais são consideradas como o principal veículo de transmissão das bactérias para os pacientes. A microbiota do nasofaringe representa o sítio primário de colonização por patógenos de importância clínica como o *S. aureus*. Sendo assim, o sítio mais indicado para a coleta de material destinado ao cultivo para a descoberta dos indivíduos colonizados.

Considerando a importância do *Staphylococcus aureus* como um potencial patógeno e com capacidade em adquirir resistência aos antimicrobianos, esta pesquisa teve como objetivo investigar a colonização desse microrganismo na secreção nasal de estudantes de medicina e testar a sensibilidade das cepas isoladas aos antimicrobianos. Os resultados poderão fornecer subsídios para a implantação de medidas de controle dos indivíduos colonizados.

2 METODOLOGIA

O delineamento da pesquisa foi de estudo do tipo transversal, descritivo e observacional, com amostra do tipo representativa, realizada com alunos do ciclo básico da Faculdade de Medicina Souza Marques ainda não-frequentadores do ambiente hospitalar.

A pesquisa foi realizada de fevereiro a julho de 2015. Adotou-se como critérios para inclusão no universo da pesquisa: estar matriculado no ciclo básico do curso de Medicina, não haver frequentado o ambiente hospitalar, não ser usuário de antibióticos, ser voluntário como integrante da pesquisa. O grupo foi formado por 120 estudantes com idades entre 17 e 24 anos. De cada aluno foi solicitada a autorização para recolhimento de material da nasofaringe e o uso dos resultados para a divulgação científica sem identificação pessoal, tendo sido informada a técnica, a importância do estudo e da doença, e a finalidade da pesquisa. As coletas das secreções foram realizadas com suabes estéreis. Cada unidade amostral recolhida foi imediatamente semeada em placas de Petri contendo os meios de cultura ágar-hipertônico-manitol e ágar-sangue de carneiro. Foi usado o método de esgotamento por estrias, e as placas semeadas foram incubadas em estufa bacteriológica a 37°C por 24 horas. A identificação primária foi realizada por meio das características morfológicas e tintoriais face ao método de coloração de Gram, prova de catalase, presença de hemólise, da fermentação do manitol, prova da coagulase em tubo e prova da desoxirribonuclease.

Como controle dos testes antimicrobianos, utilizou-se a cepa padrão *Staphylococcus aureus* ATCC 29523. Os testes de sensibilidade foram realizados pela técnica de difusão em ágar, conforme procedimento padronizado pelo “*National Committee for Clinical Laboratory Standards*” (NCCLS, 1993). A partir do crescimento das culturas de *S. aureus*, foram realizadas suspensões em solução de salina estéril com a densidade ajustada para 0,5 de turvação na escala de McFarland, que corresponde à concentração de aproximadamente 10⁸ Unidades Formadoras de Colônias/mL. Com o auxílio de suabes estéreis, as suspensões foram semeadas em placas de Petri contendo o meio de cultura ágar Mueller-Hinton, de modo a obter um crescimento confluyente. Os discos de papel de filtro impregnados com os antimicrobianos foram aplicados sobre a superfície semeada e as placas incubadas em temperatura de 37°C. Após o período de incubação, foi medido o diâmetro dos halos de inibição de crescimento. Discos de papel da marca Cefar impregnados com antibióticos foram colocados sobre a superfície semeada; as placas foram incubadas em temperatura de 37°C por 24 horas (KLOSS; ~~E~~ BANNERMAN, 1999). Após esse período, foi medido o diâmetro dos halos de inibição do crescimento. Foram testados os seguintes antibióticos: ampicilina, vancomicina, penicilina, eritromicina, clindamicina, oxacilina, rifampicina, gentamicina, ciprofloxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina, cefalotina, cefoclor, cefalexina e cefotaxima. Para interpretação das leituras, as amostras que apresentavam halos de inibição menores de 10mm foram consideradas resistentes, e a ocorrência de qualquer crescimento dentro do halo foi interpretada como evidência de uma subpopulação resistente.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 120 alunos examinados, 31 estavam colonizados por *Staphylococcus aureus*, com uma prevalência de 25,8%. Todas as cepas isoladas apresentaram boa sensibilidade aos antibióticos testados, exceto à penicilina e ao ácido nalidíxico, aos quais constatou-se 100% de resistência.

Tabela 1 – Perfil de sensibilidade/ resistência das cepas de *S. aureus* isoladas em secreção nasal de estudantes são e não-frequentadores do ambiente hospitalar

Antibióticos testados	Cepas sensíveis	% das cepas sensíveis	Cepas resistentes	% das cepas resistentes
Ampicilina	24	77,4	7	22,6
Cefalotina	31	100	0	0
Cefalexina	30	96,8	1	3,2
Cefoclor	31	100	0	0
Cefotaxima	28	90,3	3	9,7
Ciprofloxacina	30	96,8	1	3,2
Clindamicina	22	71	9	29
Eritromicina	26	83,9	5	16,1
Gentamicina	28	90,3	3	9,7
Ácido nalidíxico	0	0	31	100
Norfloxacina	31	100	0	0
Oxacilina	31	100	0	0
Penicilina	0	0	31	100
Rifampicina	29	93,5	2	6,5
Vancomicina	31	100	0	0

O estudo foi desenvolvido seguindo o protocolo de Koneman & Stephen (2001) e Levinson (2010), que utilizaram a caracterização morfofuncional das células bacterianas e provas clássicas no processo de diagnóstico e identificação do gênero e espécie da bactéria. *Staphylococcus aureus* já era conhecido como patógeno antes da era antibiótica, sendo uma das mais frequentes causadoras de infecções hospitalares, fato que sinaliza a importância de medidas profiláticas. Na visão epidemiológica e patogênica dessas infecções, os portadores saudáveis são considerados importantes elos da cadeia, existindo alta variação relativa à prevalência e à incidência entre eles, fato ratificado no nosso estudo.

Segundo Bastos *et al.* (2013), a presença de *S. aureus* em portadores adultos saudáveis destaca a possibilidade da bactéria colonizar outros sítios do organismo. Concordamos com os autores citados, assim como concordamos com Norberg *et al.* (2002) ao considerarem que portadores de *S. aureus* são mais propensos a se infectarem com as cepas existentes em suas narinas e de transmiti-las para outras pessoas, principalmente em hospitais.

Um estudo prévio para a investigação da importância e da prevalência de portadores nasais de *S. aureus* entre estudantes de medicina da *Namik Kemal University*, na Turquia, foi realizada por Güçlü *et al.* (2007). Esses autores estudaram a flora bacteriana da nasofaringe de 179 alunos do curso de medicina daquela universidade e verificaram que 50 entre eles (27,9%) eram portadores de *S. aureus*. Os autores citados alertaram as autoridades sanitárias e os responsáveis pelas comissões de controle de infecção hospitalar pela possibilidade de transmissão dessa bactéria para outras pessoas em clínicas médicas ou ambientes hospitalares. Neste sentido, corroboramos plenamente com os autores citados.

Estudos realizados com profissionais da área de saúde que atuam em ambientes hospitalares representaram um grupo mais vulnerável à colonização por microrganismos, considerando o contato frequente com pacientes potencialmente colonizados por diversas espécies de microrganismos, além do contato com materiais hospitalares contaminados. Alunos do curso de graduação em enfermagem com atividades práticas em hospital da cidade de Botucatu, estado de São Paulo, realizaram um inquérito para descoberta dos portadores assintomáticos de microrganismos na cavidade nasal. Os resultados demonstraram que dentre as amostras coletadas, 30 (27,5%) foram positivas para *S. aureus* (REINATO *et al.*, 2015; PEREIRA, E-CUNHA, 2009), resultado semelhante ao encontrado em nossa pesquisa.

Heshiki *et al.* (2004) comentaram que as fossas nasais são importantes reservatórios de espécies microbianas. Esses autores realizaram uma pesquisa que envolveu médicos residentes de um hospital da cidade de Londrina, estado do Paraná. Identificaram 21 espécies diferentes de bactérias, porém, *S. aureus* foi encontrado em 17,7% dos examinados. O resultado da pesquisa desses autores foi inferior ao encontrado entre acadêmicos de medicina do nosso estudo, principalmente por se tratar de médicos frequentadores do ambiente hospitalar.

Pesquisa realizada por Renato *et al.* (2013) em uma unidade de internação especializada para atendimento de pacientes HIV/AIDS apontou que a imunossupressão e o uso prolongado de antibióticos, associado a longos períodos de internação, podem favorecer a colonização destes pacientes por bactérias multidrogarresistentes nos indivíduos portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), e como consequência, os profissionais que prestam assistência direta a esses pacientes apresentam maior risco de contaminação e colonização por bactérias resistentes aos antimicrobianos. Estamos de acordo com as inferências desses autores, e acrescentamos que a falta de frequência dos alunos de medicina examinados não demonstrou características de multidrogarresistência, provavelmente em virtude da falta de contato com pacientes com essa característica, mais comuns em ambiente hospitalar.

Considerando a evolução biológica do *S. aureus* e em razão do surgimento de cepas resistentes aos antimicrobianos, entre estes a oxacilina (MRSA), Os pesquisadores Goulart *et al.* (2015) realizaram uma pesquisa para evidênciação de *S. aureus* em secreção nasal de pacientes internados no Hospital Militar da Força Aérea do Galeão, na cidade do Rio de Janeiro. O resultado revelou que 50 (14,3%) das amostras entre 348 analisados estavam positivas para *S. aureus*. Destas, 29 (42%) eram resistentes à oxacilina. O resultado da pesquisa desses autores demonstra a importância dessa bactéria como patogênica e constituinte da flora anfibiótica do organismo, e também pela facilidade de contaminar os ambientes hospitalares e disseminar-se na população.

Concordamos com as afirmações de Muzi-Dias *et al.* (2015) ao considerarem que a resistência antimicrobiana representa na atualidade uma ameaça crescente à saúde pública mundial. Os governos de todo o mundo representados pelos promotores de saúde já tomaram conhecimento da gravidade do problema que ameaça as recentes conquistas da medicina moderna. Na era pós-antibiótica, após décadas de tratamentos inadequados, infecções comuns e lesões menores podem levar ao óbito. Tal fato vem se tornando cada vez mais evidente com o surgimento de bactérias multidrogarresistentes que se disseminam com maior frequência na população. Identificar o escopo

do problema torna-se necessário para a formulação e acompanhamento de uma resposta eficiente no combate às infecções causadas por *S. aureus*.

4 CONCLUSÃO

Da análise dos resultados concluiu-se que: a pesquisa realizada em estudantes do curso básico de medicina ainda não-frequentadores do ambiente hospitalar mostrou que 25,8% dos indivíduos estavam infectados, e que as cepas isoladas foram sensíveis à quase totalidade dos antibióticos testados, exceto ao ácido nalidíxico e à penicilina, aos quais foi registrado 100% de resistência.

5 REFERÊNCIAS

AL-HUMMAIDAN, O.S.; EL-KERSH, T.A.; AL-AKEEL, R.A. Risk factors of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among health care staff in a teaching hospital in central Saudi Arabia. **Saudi Medical Journal**, v. 36, n. 9, p. 1084-1090, 2015.

BASTOS, V.M.P.; NORBERG, A.N.; MADEIRA-OLIVEIRA, J.T.; GUERRA-SANCHES, F.; BARRETO-JUNIOR, O.S.; SERRA-FREIRE, N.M. Comparação da incidência, da prevalência, da colonização e da resistência de *Staphylococcus aureus* em diferentes populações humanas. **Revista Uniabeu**, v.13, n. 6, p. 28-40, 2013.

BROOKS, G.F.; CAROL, K.C.; BUTEL, J.S.; MORSE, S.A. **Microbiologia Médica**. Rio de Janeiro: Ed McGraw Hill, 2009.

CHAMBERS, H.F.; DELEO, F.R. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. **Nature Reviews Microbiology**, v. 7, p. 629-641, 2009.

COURA, J.R. **Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. Rio de Janeiro: Ed Guanabara Koogan, 2014.

FLECK-REINATO, L.A.; PEREIRA, F.M.V.; LOPES, L.P.; PIO, D.P.M.; GIR, L. Colonização nasal em profissionais de enfermagem de unidades especializadas em HIV/AIDS. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 68, n. 2, p. 320-324, 2015.

GOULART, M.E.A.; PEREIRA, C.S.B.; MACHRY, L.; MORAES, S.R. *Staphylococcus aureus* isolado de suabe nasal em um hospital militar. **Revista Saúde**, v. 6, n. 1, p. 5-9, 2015.

HAGIHARA, M.; UMEMURA, T.; MORI, T.; MIKAMO, H. Daptomicin approved in Japan for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Therapeutic and Clinical Risk Management**, v. 8, p. 79-86, 2012.

HESHIKI, Z.; QUESADA, R.M.B.; HESHIKI, R.E.; JOAQUIM, D.M.; BRANDÃO, L.G. Nasal bacteriological flora: a study among medical residents of Londrina University Hospital – Paraná – Brazil. **Semina Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 23, n. 1 p. 3-10, 2002.

KATEETE, D.P.; KIMANI, C.N.; KATABAZI, F.A.; ORENG, A.; OKEE, M.S.; NANTEZA, A. Identification of *Staphylococcus aureus*: DNase and mannitol salt agar improve the efficiency of the tube coagulation test. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 9, p.23, 2010.

KLOSS, W.E.; BANNERMAN, T.L. *Staphylococcus and Micrococcus*. **Manual of Microbiology**. Washington: Ed. ASM, 1999.

KONEMAN, E.W.; STEPHEN, D.A. **Diagnóstico Microbiológico**. Rio de Janeiro: Médica Científica, 2008.

LEVINSON, W. **Microbiologia Médica e Imunologia**. Porto Alegre: Artmed, 2010.

LOWI, F.D. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 111, p. 1265-1273, 2003.

MUZI-DIAZ, A.L.; PINHEIRO, M.G.; ALVES, F.A. Características epidemiológicas e fatores de virulência em *Staphylococcus aureus*. **Acta Scientiae Technical**, v.3, n.1, p. 9-23, 2015.

NORBERG, A.N.; PILE, E.A; PAIVA, C.O.; GOMES, N.; RIBEIRO, P.C.; GUERRA-SANCHES, F. *Staphylococcus aureus* como agente etiológico de infecção hospitalar. **Revista de Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 3, n.1, p. 61-63, 2002.

PEREIRA, E.P.L.; CUNHA, M.L.R.S. Evaluation of nasal colonization for oxacilin resistant *Staphylococcus* spp in nursing students. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v.45, n.5, p. 361-319, 2009.

REINATO, L.A.F.; PEREIRA, F.M.V.; LOPES, L.T. PIO, D.P.M.; GIR, E. Colonização nasal em profissionais de enfermagem de unidades especializadas em HIV/AIDS. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 68, n.2, p. 320-324, 2015.

REINATO, L.A.F.; PIO, D.P.M.; LOPES, L.P.; PEREIRA, F.M.V.; LOPES, A.E.R.; GIR, E. Nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in individuals with HIV/AIDS attended in a brazilian teaching hospital. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 21, n. 6, p. 1233-1239, 2013.

RUDKIN, J.K.; EDWARDS, A.M.; BOWDEN, M.G.; BROWN, E.L.; POZZI, C.; WATERS, E.M. Methicillin resistance reduces the virulence of healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by interfering with the agr quórum sensing system. **Journal of Infectious Diseases**, v. 205, n. 5, p. 798-806, 2012.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Atheneu, 2015.

YOUNG, B.C. Evolutionary dynamics of *Staphylococcus aureus* during progression of carriage to disease. **Proceedings of the natural Academy of Science**, v. 109, p. 4550-4555, 2012.