

## CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E FATORES DE VIRULÊNCIA EM *Staphylococcus aureus*

Aline Peçanha Muzy Dias<sup>1,2,3\*</sup>, Marcos Gabriel Pinheiro<sup>1,2</sup>, Fábio Aguiar Alves<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratório de Epidemiologia Molecular Rodolfo Albino, Universidade Federal Fluminense; Rua Mário Viana, 523- Santa Rosa- Niterói- Rio de Janeiro- Brasil- CEP: 24241-000

<sup>2</sup> Programa de Pós Graduação em Patologia, Universidade Federal Fluminense. Hospital Universitário Antônio Pedro. Rua Marques de Paraná, 303 - Centro - Niterói - Rio de Janeiro - Brasil - CEP: 24033-900

<sup>3</sup> Departamento de Ciências Básicas, Campus Nova Friburgo, Universidade Federal Fluminense. Rua Doutor Sílvio Henrique Braune, 22- Centro- Nova Friburgo – Rio de Janeiro- Brasil CEP: 28625-650

### ABSTRACT:

*Staphylococcus aureus* is present in about 30% of asymptomatic human and so the most prevalent sites are the nasal cavity, armpits and perineum. This microorganism can cause various pathological processes from the simplest to boil and acne to the more complex such as pneumonia, meningitis, toxic shock syndrome, endocarditis, urinary tract infections, infections associated with intravascular devices and foreign bodies and sepsis. Several studies have been conducted to improve the understanding of the transmission mechanisms and control the spread of this pathogen, describing the strains found in different environments. Among the many virulence factors responsible for infections, include the  $\alpha$ -hemolysin,  $\beta$ -toxin, PSM- $\alpha$ , protein A and Pantone-Valentine leukocidin, demonstrating an important role in the pathogenesis of *S. aureus*. The rational use of antibiotics for MRSA should be done knowing that the correct therapy for the treatment of this infection of great importance in the scientific community. A quick assessment of etiology of infection is also relevant to the application of appropriate treatment, as in cases of MRSA is essential in the empirical treatment, not only start with beta-lactam antibiotics. Increasingly, governments around the world are beginning to pay attention to a serious problem that threatens the achievements of modern medicine. The post-antibiotic era, in which common infections and minor injuries can kill, far from being a fantasy, can become a very real possibility for the 21st century.

Key-words

### RESUMO:

*Staphylococcus aureus* está presente em cerca de 30% dos humanos de maneira assintomática e os sítios de maior prevalência são as fossas nasais, axilas e perineo. Este microrganismo pode causar diversos processos patológicos desde os mais simples como furúnculo e acne até mais os mais complexos como pneumonias, meningite, síndrome de choque tóxico, endocardites, infecções no trato urinário, infecções associadas com dispositivos intravasculares e corpos estranhos e sepse. Diversos estudos têm sido realizados a fim de aprimorar o entendimento dos mecanismos de transmissão e controle da disseminação deste patógeno, descrevendo as cepas encontradas em diferentes ambientes. Dentre os diversos fatores de virulência responsáveis pelas infecções, destacam-se a  $\alpha$ -hemolisina,  $\beta$ -toxina, PSM- $\alpha$ , proteína A e a leucocidina Pantone-Valentine, demonstrando um importante papel na patogênese por *S. aureus*. O uso racional de antimicrobianos para MRSA deve ser feito sabendo-se a terapia correta para o tratamento desta infecção de grande importância na comunidade científica. Uma rápida avaliação da etiologia da infecção é também relevante para a aplicação do tratamento adequado, pois nos casos de MRSA é fundamental no tratamento empírico, não começar somente com antibióticos betalactâmicos. Cada vez mais, os governos de todo o mundo estão começando a prestar atenção a um problema tão grave que ameaça as conquistas da medicina moderna. A era pós-antibiótico, em que infecções comuns e lesões menores podem matar, longe de ser uma fantasia, pode se tornar uma possibilidade muito real para o século 21.

Palavras-chave: Abelha nativa, jataí, pólen, Unidade de Conservação.

### INTRODUÇÃO

O gênero *Staphylococcus* é descrito por possuir bactérias Gram positivas dispostas em forma de cocos, geralmente agrupadas em formato de cachos de uva, capazes de produzir peróxido de hidrogênio na presença de oxigênio sendo caracterizado como catalase

positiva. (Kateete et al. 2010, Santos et al, 2007) Este gênero possui 33 espécies, porém 17 delas são provenientes de material biológico humano (Santos et al, 2007) A identificação correta da espécie *Staphylococcus aureus* em inúmeros países é realizada pela prova da coagulase. A confirmação da espécie *S. aureus* ocorre através de uma combinação dos testes

fenotípicos como os da catalase, coagulase e da fermentação do manitol no meio ágar manitol salgado. (Kateete et al. 2010; Murray et al, 2003)

*S. aureus* está presente em cerca de 30% dos humanos de maneira assintomática (Young et al., 2012) e os sítios de maior prevalência são as fossas nasais, axilas e períneo. (Giarola et al., 2012) Este microrganismo pode causar diversos processos patológicos desde os mais simples como furúnculo e acne até mais os mais complexos como pneumonias, meningite, síndrome de choque tóxico, endocardites, infecções no trato urinário, infecções associadas com dispositivos intravasculares e corpos estranhos e septicemia. (Hagihara et al. 2012; Rudkin et al. 2012; Santos et al, 2007)

As infecções de pele e tecido mole podem ser divididas em três categorias. (Rammelkamp & Maxon, 1942)

- 1) Primárias que incluem celulite, impetigo bolhoso, erisipela, foliculite, furúnculo e carbúnculo.
- 2) Infecções complicadas ou secundárias decorrentes de feridas cirúrgicas, traumas, úlceras relacionadas a decúbitos e de pés diabéticos
- 3) Infecções necrosantes como fascite necrosante.

O modo primário de transmissão de *S. aureus* é o contato direto, normalmente através da pele entre um indivíduo colonizado e outro não. Entretanto objetos e superfícies contaminados também podem representar fontes de disseminação da bactéria. Vários fatores do hospedeiro, como perda da barreira normal da pele, presença de doenças crônicas como diabetes ou AIDS ou defeitos na função dos neutrófilos tornam o indivíduo predisposto à infecção. (Chambers & DeLeo, 2009)

*S. aureus* é um importante patógeno causador de infecções relacionadas ao ambiente hospitalar, possui diversos fatores de

virulência dentre eles destaca-se a sua capacidade de sobreviver à grande variedade de condições ambientais. Além disso, este microrganismo apresenta uma importante capacidade de resistir aos mecanismos da imunidade inata do organismo e de resistência aos antimicrobianos. Desta forma, é de grande importância os estudos referentes aos seus fatores de virulência, características epidemiológicas, processos patológicos e tratamento. (Falord et al. 2012)

O presente estudo tem como objetivo fazer uma revisão da literatura das principais características da bactéria *S. aureus*, assim como sua história evolutiva, fatores de virulência e processos patológicos envolvidos, e apresentar os antimicrobianos mais utilizados na prática clínica. As informações apresentadas foram obtidas através da coleta de dados feita por levantamento bibliográfico, utilizando as palavras chaves, *Staphylococcus aureus*, infecção, fator de virulência, biofilme e tratamento.

## HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA

Antes da introdução de antimicrobianos na prática clínica, as infecções causadas por *S. aureus* eram responsáveis por cerca de 80% dos óbitos da população e pelo desenvolvimento de infecções metastáticas em cerca de 70% dos indivíduos infectados. (Lowy, 2003)

O tratamento para doenças bacterianas teve início com o surgimento das penicilinas, em 1940. Logo após o uso desse antimicrobiano na prática clínica, em 1942, surgiram relatos de resistência associadas a cepas produtoras de betalactamases, inicialmente em hospitais e em seguida em comunidades. As betalactamases são enzimas capazes de quebrar os anéis betalactâmicos presentes nas penicilinas, inviabilizando assim a atividade destes medicamentos (Lowy, 2003; Rammelkamp & Maxon, 1942)

O uso de penicilinas semissintéticas como a metecilina se tornou promissor para o tratamento de doenças infecciosas causadas

por cepas produtoras de betalactamases. Um ano após o início da terapia por estes antimicrobianos surgiram cepas resistentes denominadas *Staphylococcus aureus* Resistentes a Meticilina (MRSA). (Ippolito et al. 2010; Jevons, 1961; Lowy, 2003; Rammelkamp & Maxon, 1942)

O gene que confere a resistência a penicilinas é o *blaZ*, gene responsável pela síntese de betalactamases. As betalactamases são enzimas extracelulares responsáveis pela hidrólise dos anéis betalactâmicos, estruturas químicas essenciais para a atividade das penicilinas. (Rammelkamp and Maxon, 1942) O gene *blaZ* é regulado por dois genes reguladores adjacentes, o antirepressor *blaR1* e o repressor *blaI*. A via de sinalização responsável pela síntese de betalactamase requer clivagem sequencial das proteínas regulatórias *BlaR1* e *BlaI*. (Rammelkamp & Maxon, 1942)

O gene *mecA* é responsável pela resistência à meticilina. Ele faz parte de um elemento genético móvel, denominado *Staphylococcal Cassette Chromosome mec* (SCCmec), presente em todas as cepas de MRSA. Estes elementos variam de tamanho (20-70kb), e até o presente momento, foram descritos 11 de SCCmec, sendo os SCCmec III e SCCmec IV os de maior importância em infecções em humanos. Estes elementos móveis podem transportar outros genes de resistência e virulência, transferindo estes genes para outros isolados de *S. aureus* e espécies de *Staphylococcus* coagulase negativa, portanto é um importante atributo de virulência deste organismo. (Lowy, 2003; Mehndiratta & Bhalla, 2012; Shore et al. 2011)

O gene *mecA* codifica uma proteína alternativa chamada *Penicilin-Binding Protein 2a* (PBP2a). As PBPs estão normalmente envolvidas na síntese da parede celular bacteriana e são enzimas que catalizam a transpeptidação e transglicosilação de peptidoglicano. Os antimicrobianos

betalactâmicos se ligam irreversivelmente às PBPs da membrana impedindo a realização da função da mesma, desestruturando assim a parede celular bacteriana. MRSA são resistentes a estes antimicrobianos porque sintetizam uma proteína ligadora de penicilina (PBP2a) que tem baixa afinidade aos antibióticos betalactâmicos, permitindo que realizem suas atividades catalíticas mesmo na presença destes antimicrobianos. (Rudkin et al. 2012)

Contudo, a expressão de PBP2a sozinha em certos casos não é suficiente para conferir resistência, estudos sugerem a participação de outras proteínas de membrana e da parede celular (Rudkin et al. 2012). Fatores de riscos associados ao desenvolvimento de uma bacteremia por MRSA são: idade, internação hospitalar prolongada, tratamento prévio com antimicrobianos, cateterismo, colocação de sonda nasogástrica (Butterly et al. 2010; Dhand & Sakoulas, 2012; Hagihara et al. 2012; Rudkin et al. 2012)

*S. aureus* está presente em 27% dos humanos de maneira assintomática. (Young et al. 2012) Porém, um estudo prospectivo demonstrou que colonização foi um fator de risco em pós-operatórios. (Mest et al. 1994) Os fatores que determinam porque alguns pacientes colonizados desenvolvem infecções e outros não, precisam ser mais estudados. (Butterly et al. 2010)

Cepas de MRSA têm se espalhado desde os anos de 1960, sendo disseminadas por todo o mundo e já não são mais exclusivas do ambiente hospitalar. Estirpes de MRSA isolados de infecções provenientes de comunidade são cada vez mais comuns e são denominadas CA-MRSA (MRSA associados à comunidade). (Hagihara et al. 2012; Rudkin et al. 2012)

A análise genética de HA-MRSA (MRSA associados ao ambiente hospitalar) e CA-MRSA demonstram que HA-MRSA

tendem a carregar os SCCmec, tipos I, II e III, que são maiores, enquanto CA-MRSA tendem a carregar SCCmec do tipo menor, IV e V. (Rudkin et al. 2012)

Cepas CA-MRSA são conhecidas por causar graves infecções invasivas, sendo consideradas causas importantes de doenças crônicas como endocardite infecciosa, osteomielite e infecções de corpo estranho. (Kiedrowski et al. 2011)

Se a patogenicidade for considerada dependente de fatores ambientais, as cepas HA-MRSA são mais patogênicas no ambiente hospitalar uma vez que podem sobreviver apesar da intensa pressão seletiva provocada pelo uso de antibióticos. Entretanto, na comunidade, HA-MRSA são menos patogênicos, pois sua capacidade diminuída de expressar toxinas não é compensada pelos benefícios de ser resistente a diversos antibióticos. (Rudkin et al. 2012) A virulência, no entanto, se mostra independente do meio ambiente e Rudkin et al (2012) mostraram que cepas HA-MRSA são menos virulentas como uma consequência direta da expressão do gene *mecA* em níveis elevados. Cepas de HA-MRSA tinham uma CMI (concentração mínima inibitória) de oxacilina mais elevada (> 256 g/mL), alta expressão de PBP2a no entanto a sobrevivência de células T à ação citolítica de *S. aureus* foi entre 28,6% e 88%. Já as cepas de CA-MRSA tiveram um CMI menor (12-32 g/mL), menor expressão de PBP2a e alta toxicidade (células T com sobrevivência de 0%-13%).

#### SURGIMENTO DE CA-MRSA EM TODO O MUNDO

A grande maioria das doenças provocadas por CA-MRSA em todo o mundo é normalmente causada por cinco linhagens clonais (Udo et al. 1993), geograficamente distintas e não relacionadas geneticamente (Hamilton et al. 2007). A maioria destas cinco cepas CA-MRSA têm em comum a produção

de Leucocidina Panton Valentina (PVL). Na região Sudoeste do Pacífico, a cepa predominante de CA-MRSA pertence ao tipo sequência 30 (ST30) (Aires de Sousa et al. 2003; Diep et al, 2004; Nimmo et al. 2000; Pan et al. 2005; Robinson et al. 2005; Velazquez-Meza et al. 2004). Esta linhagem é descendente do tipo de fago 80/81 PVL positivo, *S. aureus* sensível à meticilina da década de 1950 que causaram sepse em 30% daqueles que foram colonizados. Na Ásia e na Europa, as cepas CA-MRSA predominantes pertencem às linhagens clonais ST59 e ST80, que têm sido associados às doenças endêmicas. (Aires de Sousa et al. 2003; Huang et al. 2006) Nos Estados Unidos, as duas cepas de CA-MRSA predominantes são USA400 e USA300, embora o USA300 seja mais prevalente. Nunca relatado antes do ano 2000, USA300 já foi descrito nas comunidades do Estados Unidos, Canadá, e mais nove países europeus. (Miller & Diep, 2008) A pandemia do clone USA300 tem sido implicada em doenças humanas excepcionalmente graves, incluindo endocardite, sepse, fascite necrosante, e pneumonia necrosante. (Francis et al. 2005) Em muitas localidades, o clone USA300 responde sozinho por mais de 50% de todas as doenças causadas pela espécie *S. aureus*, apontando assim para a capacidade única deste clone de se espalhar facilmente entre humanos (Moran et al. 2006).

Infecções por MRSA acarretam maior mortalidade (Hagihara et al. 2012), maior tempo de hospitalização e aumento dos custos quando comparados a infecções por *Staphylococcus aureus* sensíveis à meticilina (MSSA).

Houve uma rápida disseminação das cepas MRSA pelos hospitais, restringindo o tratamento destas, aos antimicrobianos glicopeptídeos vancomicina e teicoplanina (Santos et al. 2007). Entretanto, uma diminuição na sensibilidade de *S. aureus* para vancomicina vem sendo observada. Casos de

resistência intermediária foram detectados e um aumento crescente da CMI de vancomicina vem sendo verificado (Hagihara et al. 2012).

#### FATORES DE VIRULÊNCIA E PROCESSOS PATOGENICOS

Para estabelecer uma infecção, as bactérias precisam expressar uma série de moléculas que determinam sua patogenicidade. Estas moléculas são conhecidas coletivamente como fatores de virulência. (Kong et al. 2006) A dificuldade em tratar com sucesso algumas infecções causadas por MRSA os caracteriza como microrganismos altamente virulentos ou patogênicos. (Rudkin et al. 2012)

*S. aureus* produz uma variedade de determinantes de virulência que permitem provocar infecções em humanos que variam em gravidade de abscessos cutâneos, pneumonia necrosante à sepse com risco de morte. Entre os fatores de virulência, a  $\alpha$ -hemolisina (HLA),  $\beta$ -toxina, PSM- $\alpha$  (Phenol-soluble modulins) e proteína A apresentam um potencial altamente agressivo (Bubeck Wardenburg et al. 2007).

A toxina mais caracterizada é a toxina  $\alpha$ , uma proteína de 34kDa, produzida pela maioria das amostras de *S. aureus*. Conhecida como  $\alpha$ -hemolisina, ela lisa hemácias de algumas espécies animais. A toxina  $\alpha$  liga-se à membrana da célula alvo (plaquetas e mastócitos), induzindo a formação de poros na membrana. Estudos da patogênese de pneumonia por estafilococos em modelos de pneumonia em rato demonstraram que HLA foi essencial para o *S. aureus* causar infecção letal neste modelo. (Bubeck Wardenburg et al. 2007). A imunização ativa com HLA, ou imunização passiva com anticorpos anti  $\alpha$ -hemolisina, protege contra pneumonia letal (Ragle & Wardenburg, 2009; Wardenburg & Schneewind, 2008).

A  $\beta$ -toxina, uma esfingomielinase, hidrolisa esfingomielina na membrana de células hospedeiras. Estudos de lesão pulmonar

aguda em um modelo de pneumonia em rato demonstraram que a  $\beta$ -toxina foi determinante na infiltração de neutrófilos levando a destruição tecidual (Hayashida et al. 2009)

Já a proteína A, tem o seu papel na mediação da clássica evasão imune através de sua ligação à porção Fc de IgG humana. Além disso, promove a lesão pulmonar aguda e inflamação pulmonar através da ativação do receptor de fator de necrose tumoral 1 (TNFR1) de sinalização em células de vias aéreas epiteliais (Gómez et al. 2004). Cabe ressaltar que  $\alpha$ -hemolisina e a proteína A, e em menor grau a  $\beta$ -toxina, estão largamente distribuídas entre isolados de *S. aureus*, e elas não têm sido associados a estirpes específicas de *S. aureus* patogênicos (por exemplo, as estirpes CA-MRSA) ou doença clínica específica (por exemplo, pneumonia necrosante hemorrágica).

Dos fatores de virulência estafilocócicos conhecidos, apenas a PVL tem a distinção de ser produzida pelas principais cepas CA-MRSA e amplamente postulada como a causa da pneumonia necrosante e pneumonia hemorrágica em humanos (Frazee et al. 2005; Gilbert et al. 2006; Gillet et al. 2002; Gonzalez et al. 2005; Jones et al, 2006; Palavecino, 2004).

#### a. Leucocidina Pantón Valentine (PVL)

A epidemia e propagação de CA-MRSA é um problema grave de doença infecciosa, perdendo apenas para o HIV / AIDS no impacto em serviços de saúde. Como não é possível definir virulência fora do contexto de uma interação hospedeiro-patógeno, foi proposto experiências num modelo animal relevante e in vitro para determinar o mecanismo da indução da pneumonia necrosante por CA-MRSA causada por USA300. O coelho pode ser justificado como a espécie de escolha para o modelo porque ele é sensível a PVL. (Gravet et al.

1998; Kaneko & Kamio, 2004) A susceptibilidade do coelho para *S. aureus* tornou extremamente útil na modelagem de uma ampla variedade de infecções por *S. aureus* (por exemplo, endocardite, osteomielite, abscessos e bacteremia) por causa da semelhança destas infecções experimentais às infecções nos seres humanos. (Diep et al. 2008) Entendendo os mecanismos de patogênese envolvendo a PVL, os mesmos irão proporcionar uma base para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos que podem ser implantados contra estirpes altamente virulentas e resistentes de MRSA associado à comunidade.

#### b. Formação de biofilme

*S. aureus* é um patógeno humano que forma biofilme em cateteres e implantes médicos, sendo considerada esta habilidade outra forma de virulência e uma grave condição em doenças crônicas. (Lin et al. 2012; Revdiwala et al. 2012) O biofilme é inicialmente formado por uma monocamada de bactérias que se fixa e acumula células bacterianas, levando à formação de uma matriz polimérica contendo bactérias e polissacarídeos extracelulares sobre uma superfície sólida (Atshan et al. 2012; Lin et al. 2012; Revdiwala et al. 2012).

Quando um dispositivo médico está contaminado por um microrganismo, diversas variáveis determinam se ocorrerá formação de biofilme. Primeiramente, o microrganismo deve aderir à superfície exposta do dispositivo com tempo suficiente para tornar esta ligação irreversível. Segundo, a quantidade e os tipos de células presentes no líquido que passará pelo dispositivo determinam a taxa de ligação do microrganismo e terceiro as características físico-químicas da superfície (Revdwala et al. 2012).

A presença e expressão do operon *icaADBC* que codifica enzimas necessárias

para a produção do Polissacarídeo Adesina Intercelular (PIA) e poli-N-acetilglucosamina (PNAG) é essencial para a adesão célula-célula e formação do biofilme. (Atshan et al. 2012) Outras proteínas de superfície são necessárias para a fixação e formação de biofilme. (Atshan et al. 2012; Lin et al. 2012; Pozzi et al. 2012) O operon é composto pelo gene *iCar* (função reguladora) e dos genes *icaADBC* (função de biossíntese). A expressão do gene *iCar* regula negativamente a produção de PIA. Condições de anóxia aumentam a transcrição do operon *ica* e, conseqüentemente, a produção de PIA em cepas de *S. aureus* e *Staphylococcus epidermidis*.

Cepas de *S. aureus* são especialmente capazes de aderir a uma grande variedade de componentes da matriz extracelular e não apenas a dispositivos médicos, mas também aos tecidos do hospedeiro como os do coração, da cartilagem e tecido de feridas para iniciar a colonização. Esta adesão ocorre por meio de adesinas (MSCRAMM- microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules) que em muitos casos estão ligadas covalentemente ao peptidoglicano da parede celular. Estas proteínas são capazes de aderir a uma grande variedade de componentes da matriz extracelular. (Götz, 2002)

A proteína fibronectina de ligação A e B (FnBPA e FnBPB), a proteína de colágeno ligante (Cna) e proteínas de ligação e aglomeração de fibrinogênio A e B (ClfA e ClfB) pertencem a esta família MSCRAMM (Götz, 2002).

*S. aureus* produz múltiplas proteases extracelulares com atividade catalítica causando dano tecidual, expondo a matriz extracelular, favorecendo assim a adesão das células bacteriana, iniciando a formação do biofilme. (Kiedrowski et al. 2011) Outras proteínas também identificadas envolvidas na síntese de biofilme são proteína de superfície estafilocócica (SSP1) e proteína de biofilme associado (BAP) (Götz, 2002).

*S. aureus* produz múltiplas proteases extracelulares com atividade catalítica

causando dano tecidual, expondo a matriz extracelular, favorecendo assim a adesão das células bacteriana, iniciando a formação do biofilme. (Kiedrowski et al. 2011) Outras proteínas também identificadas envolvidas na síntese de biofilme são proteína de superfície estafilocócica (SSP1) e proteína de biofilme associado (BAP). (Götz, 2002)

### c. Quorum sensing (QS)

Bactérias Gram-positivas e Gram-negativas evoluem e tornam-se capazes de biossintetizar moléculas sinalizadoras chamadas autoindutores (AI). Com o crescimento da bactéria, estas moléculas sinalizadoras acumulam-se no meio extracelular e atingem uma densidade celular específica ou “quorum” capaz de ativar uma cascata reguladora que controla um tipo de processo celular específico. Este fenômeno, denominado Quorum sensing (QS), é um sistema de regulação capaz de induzir AI para comunicação entre as células (Kong et al. 2006; Rutherford & Bassler, 2012).

O sistema QS controla processos como bioluminescência, esporulação, produção de antibiótico, formação de biofilme e expressão de fatores de virulência e toxinas (Kiedrowski et al. 2011; Thoendel et al. 2011). Apesar das diferenças nos componentes regulatórios e nos mecanismos moleculares dos QS de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, todos os sistemas QS conhecidos dependem de três princípios básicos: (Rutherford & Bassler, 2012)

1- Todos os componentes da comunidade bacteriana produzem AIs. Quando a densidade celular é baixa (LCD), AIs se difundem no meio e as concentrações destas moléculas acabam se tornando inferiores às necessárias para a detecção das outras células. Quando a densidade celular é alta (HCD), a produção cumulativa de AIs torna a concentração local

alta, permitindo a detecção das destas moléculas e consequente resposta.

2- AIs são detectadas pelos receptores existentes na membrana ou no citoplasma.

3- Além de ativar a expressão de genes necessários para comportamentos cooperativos, as moléculas de AIs atuam na própria ativação da produção de AI.

Bactérias Gram-positivas usam peptídeos, denominados peptídeos auto-indutores (PAI) como moléculas sinalizadoras. Uma vez produzidas na célula, PAI é secretado e processado. Quando a concentração extracelular de PAI é alta, o que ocorre em HCD, a molécula se liga à receptores de membrana histidina quinase formados por dois componentes. Normalmente, esta ligação ativa a o receptor-quinase, que se auto-fosforila e transfere um fosfato à um regulador citoplasmático. A fosforilação deste regulador ativa a transcrição de genes do sistema QS. Em alguns casos, PAIs são novamente transportados para o citoplasma onde interagem com fatores de transcrição, modulando a atividade da transcrição e com isso, a mudança da expressão gênica. (Kong et al. 2006; Rutherford & Bassler, 2012)

*S. aureus* apresentam dois sistemas de QS codificados pelo locus agr. (Kong et al. 2006) O locus agr está localizado no cromossomo da célula de *S. aureus* e é considerado como parte do genoma do núcleo e não como uma ilha de patogenicidade. O locus apresenta dois diferentes fatores de transcrição RNAII e RNAIII. A transcrição de RNAII é um operon de quatro genes *agrB*, *agrD*, *agrC* e *agrA* que codificam fatores para a síntese de PAI (Thoendel et al. 2011).

O promotor P2 é responsável pela expressão do transcrito RNAII. *agrD* codifica pro-PAI que é processado a PAI e secretado pela proteína transportadora transmembrana-AgrB. Quando PAI se acumula, ele se liga à proteína de ligação transmembrana proteína-

-quinase, AgrC, que se autofosforila em uma histidina conservada e transfere um fosfato para o grupo aspartato na resposta ao regulador AgrA. O AgrA fosforilado se liga na região upstream do promotor P2 e auto-induz o operon agr. (Kong et al. 2006; Rutherford & Bassler, 2012)

Além disso, o AgrA fosforilado ativa de modo divergente o promotor P3, que controla a expressão de RNAlII. RNAlII tem a dupla função de ativação da produção de  $\alpha$ -toxina e repressão da expressão de rot, proteínas A e B de ligação à fibronectina, proteína A, coagulase e outras proteínas de superfície. Desta forma, a cascata regulatória formada pelo sistema QS reprime fatores de virulência de superfície (como a proteína A) e estimula a secreção de fatores de virulência (como a  $\alpha$ -toxina). (Kong et al. 2006; Rutherford & Bassler, 2012)

A maioria dos efeitos da regulação de QS na virulência de *S. aureus* é mediada através da regulação direta, ou indireta, de RNAlII, entretanto AgrA fosforilado também ativa, pelo menos, dois genes de virulência adicionais que codificam modulinas solúveis em fenol. (Rutherford & Bassler, 2012)

Em *S. aureus*, o sistema agr inibe a formação de biofilme. Quando um biofilme é estabelecido em LCD de *S. aureus* há a proliferação celular, gerando um ambiente HLC, e nesse momento há a secreção dos fatores de virulência. Desta forma, para facilitar a sua dispersão, *S. aureus* interrompe a formação de biofilme e diminui a produção de proteínas de superfície e adesão. (Kong et al. 2006)

Esta capacidade de formar biofilmes incorpora às células uma proteção contra o sistema imune do hospedeiro e tratamento com antimicrobianos, sendo então necessária a busca de novos materiais biocompatíveis que dificultem a proliferação e formação de biofilme (Götz, 2002).

O controle dos sistemas de Quorum Sensing em estafilococos é um importante alvo

para o desenvolvimento de novos antimicrobianos. (Kong et al. 2006).

## TRATAMENTO

O tratamento para infecções bacterianas deve ser orientado por fatores locais, prováveis fontes de infecção e fatores de risco relacionados com os pacientes de um hospital ou o meio em que eles vivem. Dados epidemiológicos sobre a incidência local e cepas resistentes devem ser adotados para auxiliar na escolha da terapia inicial. Para a escolha da terapia definitiva, exames laboratoriais de identificação do patógeno e exames fenotípicos de resistência são necessários. (Luna et al. 2010)

A dificuldade dos recursos necessários para identificação correta do microrganismo causador da infecção e indisponibilidade dos antimicrobianos em hospitais públicos são fatores que contribuem para um uso indevido do medicamento. Colaborações com grandes laboratórios devem ser feitas para a escolha do medicamento específico para os diferentes clones de MRSA (Luna et al. 2010).

Erros na prescrição de antimicrobianos estão associados ao aumento da mortalidade e morbidade. O uso de medicamentos por mais tempo desnecessariamente por conta da falta de resultado é um fator relevante que aumenta o custo do hospital e eleva a prevalência de organismos resistentes. Desta maneira, o uso racional de antimicrobianos deve ser realizado afim da melhora do prognóstico dos pacientes, melhorando benefícios e diminuição de custos. (Luna et al. 2010)

O uso racional de antimicrobianos para MRSA deve ser feito sabendo-se a terapia correta para o tratamento desta infecção de grande importância na comunidade científica (Luna et al. 2010).

Para uma terapia eficaz deve-se aplicar o medicamento de acordo com as necessidades e tipo de desenvolvimento do processo patológico, adequando-se a quantidade de



medicamento, forma posológica e vias de administração (Luna et al. 2010).

A Mupirocina é um agente antimicrobiano de uso tópico, inicialmente isolado de *Pseudomonas fluorescens* e utilizado para o tratamento de infecções de pele e feridas de pós operatório (Park et al. 2012). A mupirocina também é empregada para descolonização da mucosa nasal por cepas de *S. aureus*. Entretanto, o uso extensivo deste medicamento é denominado como fator de risco para a resistência bacteriana à mupirocina, já detectada por alguns autores (Luna et al. 2010; Shittu et al. 2009). Em 2009, foram identificados altos índices de resistência de *S. aureus* à mupirocina na Nigéria e África do Sul (Shittu et al. 2009).

Um estudo revelou que isolados de MRSA resistentes à mupirocina eram sensíveis à vancomicina e rifampicina, porém eram resistentes a ciprofloxacina, tetraciclina e clindamicina (Park et al. 2012).

Cepas de mupirocina resistentes classificam-se em dois grupos quando analisamos o CMI (Park et al., 2012):

- Baixo nível de resistência (CMI=8, aproximadamente 256 µg/mL).
- Alto nível de resistência (CMI > 256 µg/mL).

Estas cepas ditas de alto nível de resistência são de grande importância clínica visto que são capazes de conferir resistência a outras cepas bacterianas por conjugação de plasmídeo (Shittu et al. 2009).

Antimicrobianos beta-lactâmicos como oxacilina e outros quimioterápicos utilizados para tratamento de doenças infecciosas relacionadas a dispositivos médicos com formação de biofilme são limitados (Pozzi et al. 2012).

A vancomicina é um glicopeptídeo tricíclico complexo que foi isolado pela primeira vez por meados dos anos de 1950, demonstrando atividade contra cepas de bactérias Gram positivas. Em 1958, foi

introduzida na prática clínica como opção de tratamento para MRSA. Após 25 anos da introdução da mesma, seu uso passou a ser limitado devido aos seus efeitos nefrotóxicos e ototóxicos (Dhand & Sakoulas, 2012).

Casos de *Staphylococcus aureus* Resistente a Vancomicina (VRSA) não são comuns. Fatores como colonização por MRSA, infecções causadas por enterococos resistente a vancomicina e longo tratamento com vancomicina são fatores de risco para o desenvolvimento da resistência a este antimicrobiano (Dhand & Sakoulas, 2012).

Cepas de *S. aureus* com CMI de 4-8 µg/mL são denominados como *Staphylococcus aureus* com Sensibilidade Intermediária (VISA). Esta definição foi excluída e CMI  $\geq$  4µg/mL determinam resistência. Mais prevalente do que VISA e VRSA são cepas de *S. aureus* com heteroresistência à vancomicina (hVISA). Estas cepas hVISA são definidas como sensíveis e após a subcultura, produzem subcolônias com CMI na faixa VISA/VRSA. (Dhand & Sakoulas, 2012) O primeiro caso de hVISA foi identificado no Japão em 1996 (Dhand & Sakoulas, 2012).

A vancomicina é praticamente aceita por todo o mundo como opção de tratamento para MRSA, porém demonstra algumas deficiências como, ação bactericida menor que a de alguns beta-lactâmicos, pouco poder invasivo intracelular, falta de atividade contra organismos que formam biofilme, falta de interferência com a produção de toxinas (Hagihara et al. 2012).

Com a diminuição da sensibilidade a vancomicina e o aumento do CMI, novas alternativas de tratamento devem existir, sendo elas oxazolidinona, linezolida, daptomicina, arbecacina (Dhand & Sakoulas, 2012). E para casos não invasivos de infecções por *S. aureus*, usa-se quinupristina-dalfopristina, trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicina, eritromicina, tetraciclina, rifampicina e as fluoroquinolonas (Hagihara et al. 2012).

A teicoplanina tem espectro de ação semelhante à vancomicina e também o mecanismo de ação similar. A teicoplanina tem tempo de meia vida maior que o da vancomicina, porém tem menor taxa de penetração no tecido. A vantagem do uso da teicoplanina é que ela é menos nefrotóxica que a vancomicina. (Hagihara et al. 2012)

A linezolida tem boa penetração nos tecidos, não precisa de monitoração terapêutica e pode ser usada via intravenosa ou via oral. O principal evento adverso associado com o tratamento com linezolida é a mielossupressão reversível e mais comumente a trombocitopenia. (Hagihara et al. 2012)

Daptomicina é uma droga lipoglicopeptídica que possui ação bactericida para MRSA e para outras bactérias Gram positivas. Foi aprovada pelo Ministério de Saúde, Trabalho e Bem-estar do Japão para o tratamento de bacteremia, endocardite do lado direito e infecções de pele causadas por MRSA desde julho de 2011. A terapêutica ocorre no seguinte esquema posológico: 4mg/Kg e 6mg/Kg em uma única dose por dia. Os efeitos adversos ainda estão sendo avaliados. (Hagihara et al. 2012)

O tratamento de infecções crônicas com formação de biofilme é dificultado. A resistência aos antimicrobianos permanece desconhecida (Götz, 2002), entretanto moléculas como o 1,2,3,4,6-penta-O-galoil-bD-glucopirose (PGG), um ativo de plantas, tem sido testadas e se mostrado capazes de inibir a formação de biofilme por cepas de *S. aureus*. (Lin et al. 2012)

Os compostos que contêm a porção quinona são amplamente encontrados em produtos naturais e, na sua grande maioria, estão associados a diferentes atividades farmacológicas como atividade antibacteriana, antifúngica, antimalarial, anticancerígena, antiviral, antitumoral, antiúlceral e tripanossomicida. (Nicolaou et al. 2009; Pandurangan et al. 2011; Pereira et al. 2006;

; Socha et al. 2006;)

Nos últimos anos, o interesse por essas substâncias aumentou consideravelmente, não apenas devido a sua grande importância em processos bioquímicos vitais, mas também por seu destaque cada vez maior. Na maior parte dos casos, essa atividade farmacológica está associada à habilidade das porções quinona aceitarem um ou dois elétrons, formando assim, uma espécie radicalar aniônica ou dianiônica, logo um ciclo redox. Muitas quinonas já foram descritas com atividade bactericida e esta ação pode estar correlacionada com a capacidade de se ligarem irreversivelmente a proteínas. Desta forma ligam-se às paredes das bactérias e estruturas importantes da membrana, impedindo que as bactérias se liguem a um substrato no hospedeiro (Cardoso et al. 2008; Kouidhi et al. 2011).

A atividade antimicrobiana e citostática das quinonas está relacionada com a inibição de transporte de elétrons, com a interrupção da fosforilação oxidativa mitocondrial (Zhang et al. 2011), da atuação como agentes intercalantes de DNA e, em condições anaeróbicas, são capazes de formar um ciclo redox, gerando espécies radioativas de oxigênio chamadas radicais livres. A tudo isto é comum a biorredução das quinonas como primeiro passo do seu mecanismo de ação, promovendo sua ativação. Existem outros mecanismos de ação das quinonas não baseados na transferência de elétrons, como: arilação sulfidrílica e o envolvimento de topoisomerase 8 (Nadja et al. 2002). Eliezer e colaboradores demonstraram que o mecanismo de ação de derivados quinônicos induz a célula a morte por stress oxidativo (Pereira et al. 2006).

Em geral, os derivados quinônicos apresentam atividade principalmente contra *S. aureus*, incluindo cepas MRSA e outras bactérias estafilocócicas coagulase negativas, porém contra bactérias Gram-negativas sua

ação não é bem evidenciada (Pereira et al. 2006). Em um estudo realizado com derivados quinônicos, observou-se a ação antimicrobiana dos mesmos frente a cepas padrão de MRSA, MSSA e *S. epidermidis*. Foi verificada também a capacidade destes compostos em dispersar o biofilme formado com 30 minutos de ação. (Abreu. Dados não publicados)

A grande variedade das quinonas de origem natural desperta interesse da comunidade científica, com isso estudos destes compostos são de grande relevância (Fedoryshyn et al. 2007; Nicolaou et al. 2009).

Uma importante questão, do ponto de vista terapêutico e epidemiológico, é a identificação dos portadores de HA-MRSA e CA-MRSA. A identificação dos indivíduos colonizados é um ponto crítico para o controle da dispersão de cepas multirresistentes e redução do risco de desenvolvimento de infecção. Uma rápida avaliação da etiologia da infecção é também relevante para a aplicação do tratamento adequado, pois nos casos de MRSA é fundamental no tratamento empírico, não começar somente com antibióticos betalactâmicos.

A resistência antimicrobiana é uma ameaça crescente à saúde pública e motivo de grande preocupação para os países. Cada vez mais, os governos de todo o mundo estão começando a prestar atenção a um problema tão grave que ameaça as conquistas da medicina moderna. A era pós-antibiótico, em que infecções comuns e lesões menores podem matar, longe de ser uma fantasia, pode se tornar uma possibilidade muito real para o século 21. Determinar o escopo do problema se torna imprescindível para a formulação e acompanhamento de uma resposta eficaz às infecções causadas por *S. aureus*.

## REFERÊNCIAS

AIRES DE SOUSA M, BARTZAVALI C, SPILIOPOULOU I, SANTOS SANCHES I,

CRISÓSTOMO MI, DE LENCASTRE. 2003. Two International Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clones Endemic in a University Hospital in Patras, Greece. *J. Clin. Microbiol.* 41: 2027–2032.

ATSHAN SS, SHAMSUDIN MN, THIAN LUNG LT, SEKAWI Z, GHAZNAVI-RAD E, PEI PEI C. 2012. Comparative Characterisation of Genotypically Different Clones of MRSA in the Production of Biofilms. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012.

BUBECK WARDENBURG J, BAE T, OTTO M, DELEO FR, SCHNEEWIND O. 2007. Poring over pores: alpha-hemolysin and Panton-Valentine leukocidin in *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Nat. Med.* 13: 1405–1406.

BUTTERLY A, SCHMIDT U, WIENER-KRONISH J. 2010. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization, its relationship to nosocomial infection, and efficacy of control methods. *Anesthesiology* 113: 1453–1459.

CARDOSO FL, et al. 2008. Análise sazonal do potencial antimicrobiano e teores de flavonoides e quinonas de extratos foliares de *Aloe arborescens* Mill., Xanthorrhoeaceae. *Brazil J Pharmacog* 20: 35-34.

CHAMBERS HF, DELEO FR. 2009. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat. Rev. Microbiol.* 7: 629–641.

DHAND A, SAKOULAS G. 2012. Reduced vancomycin susceptibility among clinical *Staphylococcus aureus* isolates (“the MIC Creep”): implications for therapy. *F1000 Med. Rep.* 4: 4.

DIEP BA, et al. 2008. Emergence of Multidrug-Resistant, Community-Associated,

Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clone USA300 in Men Who Have Sex with Men. *Ann. Intern. Med.* 148: 249–257.

DIEP BA, SENSABAUGH GF, SOMBOONA NS, CARLETON HA, PERDREAU-REMYINGTON F. 2004. Widespread Skin and Soft-Tissue Infections Due to Two Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains Harboring the Genes for Panton-Valentine Leucocidin. *J. Clin. Microbiol.* 42: 2080–2084.

FALORD M, KARIMOVA G, HIRON A, MSADEK T. 2012. GraXSR Proteins Interact with the *VraFG* ABC Transporter To Form a Five-Component System Required for Cationic Antimicrobial Peptide Sensing and Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 56, 1047–1058.

FEDORYSHYN M, et al. 2007. Surprising Production Of A New Urdamycin Derivative By *S. Fradiae* Δurdq/R. *J Biotechnol* 130: 32–38.

FRANCIS JS, et al. 2005. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 40: 100–107.

FRAZEE BW, SALZ TO, LAMBERT L, PERDREAU-REMYINGTON F. 2005. Fatal Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Pneumonia in an Immunocompetent Young Adult. *Ann. Emerg. Med.* 46: 401–404.

GIAROLA LB, DOS SANTOS RR, BEDENDO J, DA SILVA JÚNIOR WV, BORELLI SD. 2012. HLA molecules and nasal carriage of *Staphylococcus aureus* isolated from dialysis and kidney transplant patients at a hospital in Southern Brazil. *BMC*

*Res. Notes* 5: 90.

GILBERT M, et al. 2006. Outbreak in Alberta of community-acquired (USA300) methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in people with a history of drug use, homelessness or incarceration. *Cmaj* 175:149-54.

GILLET Y, et al. 2002. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 359:753-9.

GÓMEZ MI, LEE A, REDDY B, MUIR A, SOONG G, PITT A, CHEUNG A, PRINCE A. 2004. *Staphylococcus aureus* protein A induces airway epithelial inflammatory responses by activating TNFR1. *Nat. Med.* 10: 842–848.

GONZALEZ BE, et al. 2005. Pulmonary manifestations in children with invasive community-acquired *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 41:583-90.

GÖTZ F. 2002. *Staphylococcus* and biofilms. *Mol. Microbiol.* 43: 1367–1378.

GRAVET A, COLIN DA, KELLER D, GIRARDOT R, MONTEIL H, PRÉVOST G, GIRADOT R. 1998. Characterization of a novel structural member, LukE-LukD, of the bi-component staphylococcal leucotoxins family. *FEBS Lett.* 436: 202–208.

HAGIHARA M, UMEMURA T, MORI T, MIKAMO H. 2012. Daptomycin approved in Japan for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ther. Clin. Risk Manag.* 8: 79–86.

HAMILTON S.M et al. 2007. In Vitro Production of Panton-Valentine Leukocidin among Strains of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Causing Diverse

Infections. Clin. Infect. Dis. 45: 1550–1558.

HAYASHIDA A, BARTLETT AH, FOSTER TJ, PARK PW. 2009. Staphylococcus aureus Beta-Toxin Induces Lung Injury through Syndecan-1. Am. J. Pathol. 174: 509–518.

HUANG YC, SU LH, WU TL, LIN TY. 2006. Changing Molecular Epidemiology of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bloodstream Isolates from a Teaching Hospital in Northern Taiwan. J. Clin. Microbiol. 44: 2268–2270.

IPPOLITO G, LEONE S, LAURIA FN, NICASTRI E, WENZEL RP. 2010. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: the superbug. Int. J. Infect. Dis., 14: S7-S11.

JEVONS MP. 1961. "Celbenin "-resistant Staphylococci. British Med J 14: 124-125.

JONES TF, CREECH CB, ERWIN P, BAIRD SG, WORON AM, SCHAFFNER W. 2006. Family outbreaks of invasive community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection. Clin Infect Dis 42:e76-8.

KANEKO J, KAMIO Y. 2004. Bacterial two-component and hetero-heptameric pore-forming cytolytic toxins: structures, pore-forming mechanism, and organization of the genes. Biosci Biotechnol Biochem 68: 981-1003.

KATEETE DP, KIMANI CN, KATABAZI FA, OKENG A, OKEE MS, NANTEZA A, JOLOBA ML, NAJUKA FC. 2010. Identification of Staphylococcus aureus: DNase and Mannitol salt agar improve the efficiency of the tube coagulase test. Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 9: 23.

KIEDROWSKI MR, KAVANAUGH JS, MALONE CL, MOOTZ JM, VOYICH JM,

SMELTZER MS, BAYLES KW, HORSWILL AR. 2011. Nuclease Modulates Biofilm Formation in Community-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. PLoS ONE 6: e26714.

KONG KF, VUONG C, OTTO M. 2006. Staphylococcus quorum sensing in biofilm formation and infection. Int. J. Med. Microbiol., 296: 133–139.

KOUIDHI B, et al. 2011. Antibacterial and resistance-modifying activities of thymoquinone against oral pathogens. Ann Clin Microbiol Antimicrob 10: 29.

LIN MH, SHU JC., HUANG HY, CHENG YC. 2012. Involvement of Iron in Biofilm Formation by Staphylococcus aureus. PLoS ONE 7: e34388.

LOWY FD. 2003. Antimicrobial resistance: the example of Staphylococcus aureus. J. Clin. Invest. 111: 1265–1273.

LUNA CM, RODRÍGUEZ-NORIEGA E, BAVESTRELLO L, GOTUZZO E. 2010. Treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Latin America. Braz. J. Infect. Dis. 14: 119–127.

MEHNDIRATTA P, BHALLA P. 2012. Typing of Methicillin resistant Staphylococcus aureus: A technical review. Indian J. Med. Microbiol. 30: 16.

MEST DR, WONG DH, SHIMODA KJ, MULLIGAN ME, WILSON SE. 1994. Nasal colonization with methicillin-resistant Staphylococcus aureus on admission to the surgical intensive care unit increases the risk of infection. Anesth. Analg. 78: 644–650.

MILLER LG, DIEP BA. 2008. Colonization, Fomites, and Virulence: Rethinking the

Pathogenesis of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *Clin. Infect. Dis.* 46: 752–760.

MORAN GJ, KRISHNADASAN A, GORWITZ RJ, FOSHEIM GE, MCDUGAL LK, CAREY RB, TALAN DA. 2006. Methicillin-Resistant *S. aureus* Infections among Patients in the Emergency Department. *N. Engl. J. Med.* 355: 666–674.

MURRAY PR, BARON EJ, JORGENSEN JH, PFALLER MA, YOLKEN RH, 2003. *Staphylococcus; Micrococcus; and Other Catalase-Positive Cocci that Grow Aerobically.* In: BALOWS A, HAUSLER Jr WJ, HERRMANN KL, ISENBERG HD, SHADOMY HJ, *Manual of Clinical Microbiology*, Washington : ASM Press, Washington D.C., USA, p. 384-404.

NADJA MFL, et al. 2002. Molluscicidal Hydroxynaphthoquinones and Derivatives: Correlation Between their Redox Potentials and Activity Against *Biomphalaria glabrata*. *J Braz Chem Soc* 13: 822-829.

NICOLAOU KC, et al. 2009. Total synthesis and biological evaluation of (+)- and (-)-bisanthraquinone antibiotic BE-43472B and related compounds. *J Am Chem Soc* 131: 14812-14826.

NIMMO GR, SCHOONEVELDT J, O'KANE G, MCCALL B, VICKERY A. 2000. Community Acquisition of Gentamicin-Sensitive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Southeast Queensland, Australia. *J. Clin. Microbiol.* 38: 3926–3931.

PALAVECINO E. 2004. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin. Lab. Med.*, 24: 403–418.

PAN ES, DIEP BA, CHARLEBOIS ED,

AUERSWALD C, CARLETON HA, SENSABAUGH GF, PERDREAU-REMINGTON F. 2005. Population Dynamics of Nasal Strains of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*—and Their Relation to Community-Associated Disease Activity. *J. Infect. Dis.* 192: 811–818.

PANDURANGAN K, et al. 2011. Design, synthesis and structure of novel para-quinones and their antibacterial activity. *Chem Biol Drug Des* 78: 787-799.

PARK SY, KIM SM, PARK SD. 2012. The Prevalence, Genotype and Antimicrobial Susceptibility of High- and Low-Level Mupirocin Resistant Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann. Dermatol.* 24: 32–38.

PEREIRA EM, et al. 2006. Tabebuia avellanedae naphthoquinones: activity against methicillin-resistant staphylococcal strains, cytotoxic activity and in vivo dermal irritability analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 5: 5.

POZZI C, et al. 2012. Methicillin Resistance Alters the Biofilm Phenotype and Attenuates Virulence in *Staphylococcus aureus* Device-Associated Infections. *PLoS Pathog.* 8: e1002626.

RAGLE BE, WARDENBURG JB. 2009. Anti-Alpha-Hemolysin Monoclonal Antibodies Mediate Protection against *Staphylococcus aureus* Pneumonia. *Infect. Immun.* 77: 2712–2718.

RAMMELKAMP CH, MAXON T. 1942. Resistance of *Staphylococcus aureus* to the Action of Penicillin. *Exp. Biol. Med.* 51: 386–389.

REVDIWALA S, RAJDEV BM, MULLA S.

2012. Characterization of Bacterial Etiologic Agents of Biofilm Formation in Medical Devices in Critical Care Setup. *Crit. Care Res. Pract.* e945805.
- ROBINSON DA, et al. 2005. Re-emergence of early pandemic *Staphylococcus aureus* as a community-acquired methicillin-resistant clone. *The Lancet* 365: 1256–1258.
- RUDKIN JK, EDWARDS AM, BOWDEN MG, BROWN EL, POZZI C, WATERS, EM, CHAN WC, WILLIAMS P, O’GARA JP, MASSEY RC. 2012. Methicillin Resistance Reduces the Virulence of Healthcare-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* by Interfering With the agr Quorum Sensing System. *J. Infect. Dis.* 205: 798–806.
- RUTHERFORD ST, BASSLER BL. 2012. Bacterial Quorum Sensing: Its Role in Virulence and Possibilities for Its Control. *Cold. Spring. Harb. Perspect. Med.* 2:a012427.
- SANTOS AL, et al. 2007. *Staphylococcus aureus*: Visitando uma cepa de importância hospitalar. *J Bras Patol Med Lab* 43: 413-423.
- SHITTU AO, UDO EE, Lin J. 2009. Phenotypic and molecular characterization of *Staphylococcus aureus* isolates expressing low- and high-level mupirocin resistance in Nigeria and South Africa. *BMC Infect Dis* 9: 10.
- SHORE AC, DEASY EC, SLICKERS P, BRENNAN G, O’CONNELL B, MONECKE S, EHRLICH R, COLEMAN DC. 2011. Detection of Staphylococcal Cassette Chromosome mec Type XI Carrying Highly Divergent mecA, mecI, mecR1, blaZ, and ccr Genes in Human Clinical Isolates of Clonal Complex 130 Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 55: 3765–3773.
- SOCHA A M, et al. 2006. New bisanthraquinone antibiotics and semi-synthetic derivatives with potent activity against clinical *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecium* isolates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 14: 8446-8454.
- THOENDEL M, KAVANAUGH JS, FLACK CE, HORSWILL AR. 2011. Peptide signaling in the Staphylococci. *Chem. Rev.* 111: 117–151.
- UDO EE, PEARMAN JW, GRUBB WB, 1993. Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia. *J. Hosp. Infect.* 25: 97–108.
- VELAZQUEZ-MEZA ME, AIRES DE SOUSA M, ECHANIZ-AVILES G, SOLÓRZANO-SANTOS F, MIRANDA-NOVALES G, SILVA-SANCHEZ J, DE LENCASTRE H, 2004. Surveillance of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in a Pediatric Hospital in Mexico City during a 7-Year Period (1997 to 2003): Clonal Evolution and Impact of Infection Control. *J. Clin. Microbiol.* 42: 3877–3880.
- WARDENBURG BJ, SCHNEEWIND O. 2008. Vaccine protection against *Staphylococcus aureus* pneumonia. *J Exp Med* 205:287-94.
- YOUNG BC. 2012. Evolutionary dynamics of *Staphylococcus aureus* during progression from carriage to disease. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 109: 4550–4555.
- ZHANG J, et al. 2011. Synthesis and antibacterial activity study of a novel class of cationic anthraquinone analogs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 19: 498-503.