

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**OCORRÊNCIA DE *Staphylococcus aureus* RESISTENTE A METICILINA EM
SUÍNOS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

DANIEL SANTOS PAIM

PORTO ALEGRE

2013

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**OCORRÊNCIA DE *Staphylococcus aureus* RESISTENTE A METICILINA EM
SUÍNOS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Autor: Daniel Santos Paim

**Monografia apresentada à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para
obtenção da graduação em Medicina
Veterinária**

**Orientadora: Professora Dra. Marisa
Ribeiro de Itapema Cardoso**

Co-orientadora: Thais de Campos

PORTO ALEGRE

2013

Resumo

A produção de suínos é um dos setores agropecuários do Brasil que contribuem significativamente para a economia do país, atualmente o Brasil encontra-se como quarto maior produtor e exportador de carne suína, por este motivo é essencial manter um bom nível sanitário do rebanho suíno. Alguns patógenos podem acometer os suínos e ao mesmo tempo os seres humanos, além disso, alguns destes podem apresentar elevados níveis de resistência a antimicrobianos dificultando o tratamento de enfermidades tanto em humanos quanto em animais. Atualmente diversos estudos têm relatado a ocorrência de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) em humanos e animais, e de acordo com suas características fenotípicas e genotípicas podem ser divididos em três grupos: os associados à produção animal (LA MRSA), os associados à comunidade (CA MRSA) e os associados a ambientes da área da saúde (HÁ MRSA). Os LA-MRSA têm sido cada vez mais relatados em diversas partes do mundo e a produção de suínos é fortemente associada à transmissão deste patógeno para os seres humanos e outros animais. Estudos têm relatado que o simples contato entre familiares ou amigos e profissionais da suinocultura é suficiente para a aquisição deste microrganismo. Outro problema é que geralmente este microrganismo possui genes de resistência para mais de um antimicrobiano ou até mesmo para metais pesados como compostos de zinco, que são bastante utilizados em criações de suínos na forma de promotores de crescimento ou como prevenção a ocorrência de diarreias. A ocorrência de LA MRSA mostra que é necessário uma reavaliação do uso indiscriminado de antimicrobianos tanto em medicina humana como em medicina veterinária, além disso, são necessários estudos para verificar a prevalência deste microrganismo no Brasil com a finalidade de auxiliar a criação de programas de prevenção e controle de infecções.

Palavras-chave: MRSA, suínos, resistência a antimicrobianos.

Abstract

The pig is one of Brazil's agricultural sectors that contribute significantly to the country's economy, Brazil currently finds itself as the fourth largest producer and exporter of pork, for this reason it is essential to maintain a good level of health of the swine herd. Some pathogens may infect pigs and simultaneously humans, in addition, some of these may have elevated levels of antimicrobial resistance hindering the treatment of diseases in both humans and animals. Currently, several studies have reported the occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in humans and animals, and according to their phenotypic and genotypic characteristics can be divided into three groups: those associated with animal production (LA MRSA), the associated community (CA MRSA) and associated health care environments (HA MRSA). The LA MRSA has been increasingly reported in various parts of the world and pig production is strongly associated with the transmission of this pathogen to humans and other animals. Studies have reported that the simple contact between family members or friends and professionals swine is sufficient for the acquisition of this microorganism. Another problem is that generally this microorganism has resistance genes for more than one antimicrobial or even to heavy metals such as zinc compounds which are widely used in swine farms as growth promoters or as preventing the occurrence of diarrhea. The occurrence of MRSA LA makes it necessary a reassessment of the indiscriminate use of antibiotics in both human medicine and veterinary medicine, further studies are needed to determine the prevalence of this microorganism in Brazil with the purpose of assisting the creation of prevention programs and infection control.

Key-words: MRSA, swine, antimicrobial resistance.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. DESENVOLVIMENTO.....	8
2.1 Revisão bibliográfica	8
2.1.1 <i>Staphylococcus aureus</i>	8
2.1.2 Resistência a antimicrobianos	9
2.1.2.1 Resistência à penicilina	11
2.1.2.2 Resistência a meticilina	11
2.1.3 <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (MRSA)	12
2.1.3.1 Hospital acquired MRSA (HA-MRSA)	13
2.1.3.2 Community acquired MRSA (CA-MRSA)	14
2.1.3.3 Livestock associated MRSA (LA-MRSA)	15
2.2 Discussão	18
3. CONCLUSÃO.....	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23

1. INTRODUÇÃO

A suinocultura é um dos principais setores da agropecuária brasileira. Neste contexto, o Brasil é o quarto maior produtor mundial de carne suína, produzindo um total de 3.227 toneladas (ABIEPCS, 2011), sendo também o quarto maior exportador, tendo comercializado, em 2012, cerca de 540 toneladas, o que rendeu um montante de 1,4 bilhões de dólares (ABIEPCS, 2012).

Os países que importam carne suína do Brasil exigem que este produto atenda a diversos requisitos de qualidade, garantidos através das boas práticas de produção, alto nível de biossegurança nas granjas e do uso de tecnologia tanto na produção quanto no abate dos animais. Devido à importância desta cadeia produtiva para a economia do Brasil, torna-se essencial um bom nível técnico e sanitário das granjas produtoras aqui existentes.

Um dos maiores problemas na produção animal, o qual acarreta sérios problemas de saúde pública, é a resistência aos antimicrobianos. Esse problema reflete-se tanto em prejuízos aos produtores, devido a tratamentos de doenças sem sucesso que resultam em maiores gastos com medicamentos e perdas na produção, quanto no risco de transmissão de microrganismos resistentes ao homem.

Staphylococcus aureus é um dos principais patógenos envolvidos nas infecções em humanos e animais. Devido aos métodos intensivos de produção animal, adotados atualmente, a transmissão deste microrganismo tem sido reportada com frequência (PANTOSTI, 2012). O uso indiscriminado de antimicrobianos contribui para seleção de bactérias resistentes (SCHWARZ, 2001) e a possível transferência da resistência antimicrobiana de cepas bacterianas originadas de animais para o homem tem mobilizado a atenção de diversas instituições internacionais. O primeiro antimicrobiano utilizado em tratamentos de infecções foi a penicilina, mas logo após o início de seu uso já surgiram as primeiras cepas resistentes. Em contrapartida, desenvolveu-se a meticilina como alternativa ao tratamento de infecções causadas por *S. aureus* resistente à penicilina; o que não se esperava é que poucos anos após surgiriam também as primeiras estirpes resistentes à meticilina, denominadas *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina-MRSA.

Com o surgimento dos MRSA, diversos estudos têm demonstrado as diferentes formas como este microrganismo consegue colonizar diferentes hospedeiros. Atualmente são conhecidos três tipos de MRSA: os associados a ambientes da área da saúde, à comunidade e, à produção animal. Os MRSA associados à produção animal tem adquirido notável importância devido à sua capacidade de transmissão entre pessoas e animais de produção,

como os suínos. Estudos relatam o simples contato de pessoas envolvidas na cadeia produtiva de suínos pode ser suficiente para a aquisição deste microrganismo (AYLIFFE, 1997).

Os MRSA podem ser portadores de genes de resistência para mais de uma classe de antimicrobianos e a coexistência de resistência aos compostos de zinco, bastante utilizados na produção animal, como promotores de crescimento, pode agravar as infecções causadas por este microrganismo (AARESTRUP, 2009). Em estudo de Duijkeren (2007), foram isolados MRSA de lesões de suínos com epidermite exudativa, indicando que este patógeno pode estar assumindo um novo papel na epidemiologia desta enfermidade causada por outra espécie de estafilococos. Porém, são necessários mais estudos para comprovar a real importância do isolamento deste patógeno na epidemiologia desta doença em suínos.

Devido à relevância das infecções causadas por este microrganismo, além da sua capacidade de colonizar diferentes hospedeiros e a facilidade com que consegue se difundir em diversos ambientes, torna-se importante conhecer melhor sua cadeia epidemiológica.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 Revisão bibliográfica

2.1.1 *Staphylococcus aureus*

O gênero *Staphylococcus* (do grego “*staphyle*” = cacho de uvas, e “*cocos*” = grão) pertence à família Micrococcaceae juntamente com outros três gêneros: *Planococcus*, *Micrococcus* e *Stomatococcus* (HOLT, 1994), este gênero possui atualmente 42 espécies registradas (NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2012).

A primeira descrição deste microrganismo ocorreu em 1878, isolado a partir de uma ferida purulenta, por Robert Koch. Em 1880, o médico escocês, Alexander Ogston, descreveu cocos em formato de cacho de uva como sendo responsáveis por grande número de doenças piogênicas.

As bactérias pertencentes a este gênero apresentam-se como cocos Gram positivos, não são formadores de esporos, são imóveis e seu diâmetro pode variar de 0,5 a 1,5 μm , e quando visualizadas em microscópio podem aparecer isoladas, aos pares, em cadeias curtas ou em forma de cachos. As colônias deste gênero apresentam-se pigmentadas, podendo ser brancas, creme, amarelo ou laranja, sendo geralmente opacas. A produção de cápsula é rara nas espécies isoladas de homem e animais. São capazes de produzir a catalase, que é uma enzima que catalisa a conversão do peróxido de hidrogênio em água e oxigênio. Possuem ainda como características a capacidade de fermentar glicose em atmosfera de anaerobiose e ser oxidase negativa (HOLT, 1994).

Algumas espécies de *Staphylococcus* são coagulase positivas, ou seja, são capazes de produzir uma enzima que converte o fibrinogênio em fibrina. A formação de fibrina próxima à região onde está ocorrendo à infecção é importante, pois impede a ação de fagócitos. Estes microrganismos quando inoculados em meio de cultura ágar sangue, pode ou não apresentar hemólise. A maior parte dos *Staphylococcus* é negativa para a prova da coagulase, sendo chamados de *Staphylococcus* coagulase negativa, mas *S. aureus*, *S. delphini*, *S. intermedius*, *S. pseudintermedius*, *S. lutrae*, *S. schleiferi* subsp. *coagulans* e alguns dos isolados de *S. hyicus* são positivos (QUINN, 2011).

A faixa de temperatura em que *S. aureus* podem se multiplicar varia de 7°C a 48,5°C, sendo a temperatura ótima entre 35°C e 37°C, além de ser tolerantes a concentrações de 10% a

20% de cloreto de sódio e nitratos. A variação de pH em que são capazes de se desenvolver situa-se entre 4,0 e 9,8; com pH ótimo entre 6,0 e 7,0 (HOLT, 1994).

Bactérias do gênero *Staphylococcus* figuram, mundialmente, entre as principais causadoras de infecções hospitalares e comunitárias, sendo que as infecções hospitalares representam maior risco de vida aos pacientes. (CDC, 1997). *S. aureus* é um dos principais patógenos deste gênero, sendo capaz de colonizar uma extensa variedade de animais e os seres humanos, além de ser bastante resistente em ambientes não fisiológicos e sobreviver por meses sem condições adequadas ao seu desenvolvimento. O nome desta espécie foi dado devido à coloração amarelada de suas colônias, entretanto é sabido que algumas podem apresentar coloração branca.

No homem, *S. aureus* podem causar diversas enfermidades na pele, como furunculoses, impetigo e abscessos, além de afetar tecidos moles e ósseos, também podem causar bacteremias, além de intoxicações como gastroenterites, síndrome da pele escaldada estafilocócica e do choque tóxico, sendo estas três últimas mediadas por toxinas produzidas por este microrganismo. (CDC, 1997). Nos animais *S. aureus* podem causar mastites, lesões supurativas em bovinos, piodermites e infecções urinárias em cães, lesões de pele e artrites em aves e lesões supurativas em suínos. Diversos estudos têm apontado a presença deste microrganismo em granjas de suínos, e o fato deste patógeno apresentar multirresistência a antimicrobianos confere grande importância em saúde pública (PANTOSTI, 2012; BILDORFF, 2012; GRAELLS, 2012).

2.1.2 Resistência a antimicrobianos

O uso descontrolado de antimicrobianos e as características próprias das bactérias favorecem o surgimento de cepas resistentes. O surgimento destas cepas pode ocorrer por mecanismos que envolvem troca de material genético entre bactérias, tempo de geração curto e a seleção de bactérias resistentes, além disso, a ampla utilização de antimicrobianos pode favorecer a seleção de bactérias resistentes que se tornam predominantes em uma população ou transferem material genético para bactérias que não são resistentes (VAZ, 2009).

A resistência a antimicrobianos pode ser codificada pelo cromossomo bacteriano ou por plasmídeos e isso facilita a difusão dos genes de resistência. Geralmente a resistência a um agente antimicrobiano resulta em resistência cruzada com agentes da mesma classe, além do fato de que plasmídeos e transposons geralmente são mediadores de múltipla resistência,

ou seja, carregam genes de resistência antimicrobiana de diferentes classes, tornando os microrganismos multirresistentes (QUINN, 2011).

Quando os microrganismos são naturalmente resistentes à determinada droga se diz que a resistência é do tipo constitutiva, um exemplo desta forma de resistência é a utilização de drogas que agem em sítios de ação que não existe na bactéria. Por outro lado, quando ocorrem mutações no DNA cromossômico ou troca de material genético chamamos essa resistência de adquirida. As mutações ocorrem de forma espontânea. A troca de material genético pode ocorrer de diversas maneiras: por transformação, transdução, conjugação e transposição. A transformação é a transferência genética onde o DNA livre passa de uma bactéria para outra, alterando o genótipo da bactéria receptora. A transdução ocorre quando o DNA bacteriano é incorporado a um vírus bacteriano e é transferido para outra bactéria. Já a conjugação ocorre quando a bactéria doadora e a receptora se ligam através de um pili e a doadora transfere cópias de genes plasmidiais para a bactéria receptora. Finalmente, a transposição ocorre quando sequências curtas de DNA podem transferir-se de um plasmídeo para um cromossomo ou vice-versa, mas uma cópia do transposon permanece no sítio original (VAZ, 2009).

Os mecanismos bacterianos de resistência incluem modificação da membrana externa, no caso de Gram negativas, inativação enzimática dos antimicrobianos, refluxo de antimicrobianos e modificações no sítio alvo (MOTA, 2005). A modificação da membrana externa se dá através da modificação de porinas, proteínas que permitem a passagem de substâncias para o meio intracelular bacteriano, que sofrem mutação e, acabam bloqueando a entrada de fármacos antimicrobianos que atuam dentro da célula bacteriana. Já na inativação enzimática dos antimicrobianos, o principal mecanismo é a produção de enzimas, como as β -lactamases que destroem o anel β -lactâmico das penicilinas fazendo com que elas percam a sua função. Por outro lado, a resistência aos aminoglicosídeos ocorre quando há a adição enzimática de grupos fosforil, adenil e acetil levando a redução do transporte e atividade deste antimicrobiano.

O refluxo de antimicrobianos é uma estratégia encontrada por algumas bactérias quando o antimicrobiano é bombeado do citoplasma para o meio extracelular com gasto de energia, esta técnica é utilizada pelos *Staphylococcus* resistentes aos macrolídeos. Nas modificações no sítio alvo, ocorre a alteração da especificidade das proteínas ligadoras, como é o caso da meticilina e de outras classes de antimicrobianos, em que os mecanismos atuam sempre impedindo que o fármaco se ligue em seu sítio de atuação (SCHITO, 2006).

2.1.2.1 Resistência à penicilina

Em 1928 Alexander Fleming descobriu, acidentalmente, a primeira droga antimicrobiana, ao esquecer placas com cultivo de *Staphylococcus* sobre uma bancada. Tempos depois, verificou a presença de bolor nas mesmas; e ao redor do crescimento fúngico não havia desenvolvimento bacteriano. Identificou que o fungo, da espécie *Penicillium notatum*, produzia uma substância bactericida: a penicilina.

A utilização da penicilina em humanos só ocorreu em 1941 e, durante a Segunda Guerra Mundial, foi utilizada em larga escala pelos combatentes que lutavam pelo lado aliado. Porém, três anos após já eram observadas cepas resistentes a este antimicrobiano e, em 1948, mais de 50 % das cepas encontradas em hospitais eram resistentes, chegando a um nível de 80% de resistência em 1957 (SCHITO, 2006). A resistência à penicilina resulta da habilidade que os *Staphylococcus* adquirem de produzir a enzima β -lactamase ou penicilinase, que atua hidrolisando o anel β -lactâmico da penicilina impedindo sua ação sobre a parede celular da bactéria (LOWY, 2003).

2.1.2.2 Resistência a meticilina

Com o surgimento de microrganismos resistentes à penicilina, buscou-se o desenvolvimento de novas drogas antimicrobianas, surgindo, em 1961, a meticilina. Essa atua ligando-se às enzimas que participam da síntese da parede celular, conhecidas por PBPs, desta forma a parede celular bacteriana não se forma e o microrganismo entra em ciclo lítico e morre (AYLIFEE, 1997).

Pouco depois do desenvolvimento da meticilina, surgiram os primeiros microrganismos resistentes, mas neste caso atuando de forma diferente. O mecanismo de ação desenvolvido pelo *S. aureus* para resistência a meticilina foi a alteração das proteínas de ligação com a penicilina (PBPs). Os estafilococos produzem quatro tipos de PBP responsáveis pela síntese da parede celular bacteriana e que são alvos dos antimicrobianos β -lactâmicos. A PBP2a substitui todas as proteínas de ligação às penicilinas e o fato de possuir baixa afinidade de ligação com a meticilina confere o perfil de resistência a todos os β -lactâmicos inclusive às cefalosporinas. O subtipo de PBP que é expresso pelo MRSA é denominado PBP2a ou PBP2' e é codificada pelo gene *mecA* (SCHITO, 2006).

O gene *mecA* faz parte de um elemento genético móvel que é o cassete cromossômico estafilocócico *mec* (SCC *mec*) que inclui, além do *mecA*, os genes de regulação da expressão dos genes *mecA*, *mecI* e *mecR*, e, ainda, genes específicos denominados de cassete cromossômico de recombinação – *Ccr* que codificam a enzima recombinase, responsável pelo movimento de excisão e integração do SCC *mec* (SCHITO, 2006).

O SCC *mec* possui, até o momento, seis tipos (I, II, III, IV, V e VI) identificados, que diferem em tamanho, podendo variar de 20 a 68 kb, e composição genética (KLUYTMANS, 2006). Os tipos I, IV, V e VI são os de menor tamanho e carregam apenas gene de resistência à meticilina. Por outro lado, os tipos II e III apresentam genes de resistência a outros antimicrobianos não β -lactâmicos e metais pesados. Este elemento genético já foi encontrado em isolados de estafilococos coagulase-negativos, e alguns estudos indicam que o MRSA o tenha adquirido de forma horizontal (SUZUKI, 1992; KREISWIRTH, 1993).

2.1.3 *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA)

Com o início do uso da meticilina no final da década de 1950, surgiram, no início dos anos 1960, os primeiros isolados de MRSA, que se disseminaram até a década de setenta sob forma de surtos esporádicos, mas algumas vezes graves, de infecções hospitalares. A partir dos anos oitenta, estes microrganismos tornaram-se mundialmente endêmicos em ambientes hospitalares (AYLIFFE, 1997; KARCHMER, 2000).

Atualmente, estudos têm demonstrado a ocorrência de MRSA em diversas regiões da Europa, Ásia e América. Autores reportaram o isolamento deste patógeno em países, como: Peru (ARRIOLA, 2011), Alemanha (BISDORFF, 2011; KÖCK, 2009), Holanda (VAN CLEF, 2010; BROENS, 2011), China (CUI, 2009), Bélgica (DENIS, 2009), Canadá (GOLDING, 2010), Estados Unidos da América (HANSON, 2011) e Colômbia (JIMÉNEZ, 2011). Em estudo realizado por Tiemersma (2004) em alguns países europeus a prevalência de MRSA foi bastante variável, sendo que em países como Itália, Portugal, Espanha, França e Inglaterra observou-se maior prevalência deste patógeno, em contrapartida países como Alemanha, Áustria, Polônia e República Checa a prevalência foi menor. No Brasil o primeiro relato de isolamento de MRSA foi feito por Ribeiro (2005), a partir de duas amostras isoladas entre 2002 e 2003. Alguns estudos tem reportado a ocorrência deste patógeno isolado a partir de amostras de sangue de indivíduos hospitalizados. Segundo Perez (2008), MRSA são responsáveis por 37% das infecções hospitalares causadas por *S. aureus*. Em estudo realizado

por Reiter (2010), utilizando 364 isolados de *S. aureus* provenientes de pacientes internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 45% (164/364) dos isolados eram provenientes de pacientes com fibrose cística e destes 44,5% (57/164) foram caracterizados como MRSA. Outros estudos têm reportado a ocorrência de CA-MRSA e HA-MRSA no Brasil, mas são necessários mais estudos para verificar a ocorrência de LA-MRSA.

A característica cosmopolita que este patógeno possui e o fato de estar envolvido em inúmeras infecções nosocomiais faz com que assumam grande importância em saúde pública. O fato de ser encontrado em diversos ambientes e adaptar-se a diferentes hospedeiros animais aumenta a chance de que trabalhadores rurais, veterinários e fazendeiros adquiram este microrganismo por manterem contato estreito com animais de produção. Os suínos são importantes na epidemiologia da infecção por esta bactéria, *S. aureus* localizados na mucosa nasal podem ser transmitidos entre animais e humanos. Segundo estudo de Huijsdens (2006), realizado na Holanda, microrganismos isolados de animais e trabalhadores de uma granja de suínos apresentaram perfil genético idêntico.

Diversos estudos têm apontado a presença de MRSA em produtos cárneos, Van Cleef (2010) evidenciou a presença deste patógeno na cavidade nasal de funcionários das áreas de pré-abate e de áreas como transporte, descarregamento, área de baias de espera, insensibilização, sangria, escalda, depilagem e chameamento de matadouros de suínos na Holanda.

MRSA têm sido descritos em diversas partes do mundo, sendo divididos em HA-MRSA que compreende os microrganismos envolvidos em infecções hospitalares, CA-MRSA que estão envolvidos em infecções comunitárias e LA-MRSA envolvidos em infecções onde há contato estreito entre humanos e animais de produção, como os suínos. Estes três tipos de MRSA podem ser distinguidos fenotipicamente de acordo com as características de infecção e genotipicamente por técnicas moleculares (SCHULZ, 2012).

2.1.3.1 Hospital acquired MRSA (HA-MRSA)

Durante as décadas de 1980 e 1990, cocos Gram positivos surgiram como a principal causa de septicemia na Europa. Entre 1995 e 1998 foram isolados MRSA em 29% das infecções nosocomiais de pacientes internados por diversos motivos. Segundo Karchmer (2000), entre os principais fatores de risco para infecções da corrente sanguínea causadas por MRSA podem ser citados: a terapia anterior com antimicrobianos por longo período,

hospitalização prolongada, utilização de cateter venoso, doenças graves associadas e o estado de portador nasal de MRSA.

Os HA-MRSA geralmente acometem indivíduos que permanecem mais de 48 horas hospitalizados, pacientes que recebem terapia intravenosa, tratamentos com hemodiálise ou que necessitam de cuidados prolongados em casa ou em ambiente hospitalar (AMMERLAAN, 2006). Este tipo de MRSA possui como elementos genéticos de resistência à meticilina o SCC *mec* tipos I, II e III, além de genes de resistência a antimicrobianos não β -lactâmicos, como os macrolídeos, lincosamidas, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas, tetraciclina e sulfonamidas e metais pesados.

A prevalência de HA-MRSA aumentou de 16% para 24% na Europa entre 1999 e 2004, e de 45% para 59,5% entre 1998 e 2003, nos EUA (AMMERLAAN, 2006). Esse incremento demonstra a importância que este patógeno vem adquirindo nos últimos anos, além do fato de que frequentemente apresenta resistência a múltiplos antimicrobianos utilizados na terapêutica e acometer indivíduos com baixa imunidade.

2.1.3.2 Community acquired MRSA (CA-MRSA)

CA-MRSA podem ser definidos como amostras de MRSA isoladas de indivíduos 48 horas após estarem em ambiente hospitalar sem ter recebido tratamento com antimicrobianos nos 30 dias precedentes, que não tenham recebido hemodiálise, não tenham sido hospitalizados no ano anterior e que não tenham necessitado de cuidados especiais por tempo prolongado (FRIEDMAN, 2002).

Infecções causadas por CA-MRSA são um problema em emergência em diversos países, vários surtos de infecções por este microrganismo têm sido relacionados a locais com grande concentração de pessoas, como em estabelecimentos prisionais, escolas infantis e centros militares (KARCHMER, 2006).

Algumas características importantes diferem CA-MRSA de HA-MRSA, entre elas o fato de possuírem como elementos genéticos carreadores de resistência à meticilina, o SCC *mec* tipo IV e V que conferem resistência a um menor número de drogas antimicrobianas. Além disto, apresentam genes que são mediadores de fatores específicos de virulência.

Normalmente CA-MRSA apresenta o gene que codifica a Leucocidina Pantone-Valentine (PVL), citotoxinas capazes de causar necrose tecidual e destruição de leucócitos. São frequentemente associadas a *S. aureus* causadores de infecções de pele e podem causar

graves pneumonias necrosantes, com alto índice de letalidade (KARCHMER, 2006). Além disso, este microrganismo pode causar sérias infecções em indivíduos saudáveis (BISDORFF, 2011). Alguns fatores de risco para infecção por CA-MRSA são doenças gastrointestinais, uso de drogas intravenosas, contato direto com indivíduos que tenham infecções de pele causadas por MRSA ou contato indireto com objetos contaminados (DEURENBERG, 2007).

Uma das possibilidades para o surgimento dos CA-MRSA é que sejam originados de cepas hospitalares que sofreram mudanças consideráveis, pois possuem padrões de PFGE distintos e perderam a múltipla resistência aos antimicrobianos. Outra possibilidade, é que tenham surgido como consequência de transmissão horizontal da resistência à meticilina, resultando na transformação de amostras anteriormente suscetíveis (CHAMBERS, 2001).

2.1.3.3 Livestock associated MRSA (LA-MRSA)

No início de 2000, observou-se a emergência de um grupo clonal específico de MRSA, o complexo clonal 398, associada com trabalhadores que mantém contato direto com suínos (HUIJSDENS, 2006; VOSS, 2005).

Assim como nos outros tipos de MRSA os LA-MRSA possuem algumas características específicas, como o fato de não serem discrimináveis pela técnica de macro-restrição seguida de eletroforese em gel de agarose sob campo pulsado (PFGE), utilizando-se a enzima *SmaI*, e o fato do SCC *mec* encontrado nestes isolados ser diferente dos que são encontrados em HA-MRSA e CA-MRSA. Os LA-MRSA geralmente expressam resistência á antimicrobianos não β -lactâmicos e não produzem toxinas (ARRIOLA, 2011).

Os LA-MRSA estão relacionados á indivíduos que possuem algum tipo de contato com produção animal, muitas vezes podendo estar associados às pessoas que trabalham diretamente com os suínos, incluindo tratadores, médicos veterinários, fazendeiros ou indivíduos que têm contato de forma indireta com a produção animal como, por exemplo, familiares ou pessoas com contato próximo com trabalhadores rurais e médicos veterinários (KARCHMER, 2006). Em estudo realizado por Van Cleef (2010), houve maior isolamento de MRSA de indivíduos que residiam em áreas com alta concentração de criações de suínos, contudo neste estudo não foi comprovada a transmissão entre pessoas. Segundo Bisdorff (2011), alguns fatores de risco para aquisição deste patógeno são o contato direto com suínos, visita a criações, contato com superfícies possivelmente contaminadas no ambiente de criação

e a proximidade com granjas de suínos, bem como morar em uma região com alta densidade de granjas de suínos. Na Holanda, uma política de rastreamento de possíveis portadores de MRSA tem apresentado sucesso no controle deste patógeno em hospitais. Todos os indivíduos que possuem contato com a produção animal são examinados antes da admissão para verificar se são portadores deste patógeno (VAN CLEEF, 2010).

Em estudo realizado por Van Cleef (2011), foi possível verificar que a exposição ocupacional, em curto prazo, a suínos positivos para MRSA, resulta, frequentemente, na aquisição deste microrganismo. Entretanto, após 24 horas da exposição, 94% dos indivíduos positivos tornam-se novamente negativos para MRSA, indicando que pode ser questionável a presença de MRSA na cavidade nasal de indivíduos e, estes podem ser divididos em dois grupos os contaminados temporariamente e os carreadores de MRSA.

Médicos veterinários são considerados grupo de alto risco para a infecção por LA-MRSA através da exposição a suínos, além disso, o fato de que o transporte deste microrganismo não é dependente do tempo de exposição torna os Médicos veterinários possíveis disseminadores de MRSA entre diferentes granjas (GRAELLS, 2011).

Granjas que apresentam uma densidade maior de suínos têm maiores chances de apresentar animais portadores de MRSA em relação a granjas menores, possivelmente devido ao maior risco de introdução e probabilidade de permanência deste patógeno nas criações. O uso de antimicrobianos, a compra de leitoas de reposição e o nível de higiene são considerados fatores importantes para a contaminação das granjas. (BROENS, 2011). Em estudo realizado por Alt (2011), em granjas produtoras de suínos situadas na Alemanha, foi detectada a presença de MRSA em 52 % das granjas amostradas (152/290). Este percentual variou conforme a região do país sendo de 59% no sudoeste, 51% no noroeste e 39% no leste. Na análise de fatores de risco, granjas que possuíam mais de 500 animais alojados e granjas que criavam animais do desmame a terminação ou de crescimento a terminação também foram mais propensas à presença de MRSA.

LA-MRSA pode colonizar os suínos e, sua transmissão pode ser beneficiada pelo sistema de ventilação e pelas operações de alimentação dos animais. Estes microrganismos podem ser isolados também a partir do solo de criações vizinhas, enfatizando a livre circulação de animais nos arredores das granjas como vetores de contaminação (SHULZ, 2012).

Em estudo conduzido por Meemkem (2010), entre os anos de 2004 e 2007, foram isolados 138 *S. aureus* de lesões de necropsia de suínos na Alemanha, sendo que 60 destes

foram caracterizados como MRSA. Em 35% dos casos, o MRSA foi o único microrganismo isolado e SCC *mec* foi detectado em 50% dos isolados oriundos de articulação, pele e pulmão.

Segundo estudo realizado por Aarestrup (2009), utilizando 30 cepas de *mecA* positivos obtidos entre 2007 e 2008 e 60 cepas de *mecA* negativos obtidos entre 2000 e 2008, todas provenientes de suínos da Dinamarca, existem fortes indícios de que a utilização de compostos de zinco na produção animal pode contribuir para a seleção de cepas MRSA. Neste estudo, todas as amostras de *S. aureus* sensíveis à meticilina também foram sensíveis ao cloreto de zinco ao passo que a maior parte das amostras MRSA apresentou suscetibilidade reduzida ou resistência a este composto, ambas as amostras foram resistentes a outros antimicrobianos testados como tetraciclina, penicilina e eritromicina.

Porém, em estudo conduzido por O'Brien (2012), em estabelecimentos comerciais situados em Iowa, Minnesota e Nova Jersey, amostras de carne suína provenientes de suínos criados de forma convencional e criados sem antimicrobianos ou promotores de crescimento, foi constatada a presença de MRSA em 6,6% das amostras de carne suína (26/395), destas 26,9 % foram caracterizadas como LA-MRSA. Neste estudo não foi encontrada diferença estatística significativa entre amostras provenientes de suínos criados de forma convencional e suínos criados de forma alternativa.

2.2 Discussão

A resistência aos antimicrobianos é um tema muito discutido e que exerce grande importância na clínica veterinária e em saúde pública. O uso indiscriminado e incorreto de antimicrobianos no tratamento de doenças dos animais pode contribuir no surgimento da resistência antimicrobiana. A estreita relação dos homens com os animais, de estimação ou produção, assim como o consumo de alimentos de origem animal permite a transmissão de microrganismos resistentes a antimicrobianos aos humanos.

Se por um lado o descobrimento de antimicrobianos foi um passo importante para o tratamento de diversas doenças, tanto em humanos quanto em animais, por outro lado o surgimento de patógenos resistentes a antimicrobianos tem causado grande preocupação aos profissionais da área da saúde. Além disso, a multirresistência a antimicrobianos favorece a seleção de microrganismos, pois são capazes de resistir a diferentes princípios ativos utilizados em tratamentos.

O uso de antimicrobianos como promotor de crescimento na produção animal ou na cura e prevenção de doenças é comum, sendo que esta prática pode favorecer o aumento da população bacteriana resistente aos antimicrobianos nos ambientes de criação. A criação intensiva de suínos aumenta o nível de estresse dos animais e a pressão de infecção aos patógenos. Com isso, o uso de antimicrobianos na produção tornou-se essencial para a cura ou prevenção de doenças infecciosas, ou como promotores de crescimento para melhorar o desempenho da produção animal (SOBESTIANSKY, 2007).

Com a utilização de antimicrobianos de forma ampla na produção animal, consequentemente aumenta a seleção de bactérias resistentes, tornando esses microrganismos predominantes na população bacteriana. Além disso, esses patógenos podem transmitir material genético para bactérias que são naturalmente suscetíveis aos antimicrobianos tornando-as resistentes (VAZ, 2009). Entre outros fatores, isso pode ter contribuído significativamente para o aumento de microrganismos resistentes na produção animal, que por sua vez podem ser transmitidos ao homem, vindo a ser um importante problema em saúde pública.

Um dos fatores que aumentam a preocupação com a resistência a antimicrobianos é o uso dos mesmos princípios ativos na produção animal, como promotores de crescimento ou medicamentos profiláticos, e no tratamento de enfermidades em humanos. Uma vez que bactérias que colonizam os animais podem atingir o homem de diversas maneiras como

contaminações no abate ou o contato cada vez mais próximo com os animais de produção, tornando o problema da resistência aos antimicrobianos cada vez mais importante.

Estudos têm demonstrado o MRSA como problema em infecções hospitalares no Brasil, especialmente em regiões onde os níveis de resistência a antimicrobianos são altos (OLIVEIRA, 2001). Além disso, a resistência a múltiplas drogas auxilia na sobrevivência destes microrganismos em ambientes hospitalares. O que comprova a importância de fazer um planejamento quanto ao uso de antimicrobianos não só na produção animal, mas também no tratamento de infecções humanas.

Outros fatores, além da resistência a antimicrobianos, auxiliam na disseminação de MRSA, por exemplo, a capacidade de colonizar, multiplicar e invadir tecidos epiteliais e mucoide dos hospedeiros, bem como a capacidade de sobreviver em ambientes hospitalares (OLIVEIRA, 2001). Por este motivo, o controle da persistência deste patógeno no ambiente e a prevenção da colonização dos hospedeiros é importante para tentar impedir infecção de hospedeiros suscetíveis.

Em diversas partes do mundo, há relatos de infecções causadas por MRSA associados ao ambiente hospitalar, à comunidade e, em trabalhadores na produção animal, especialmente àqueles ligados à suinocultura. Comprovando a importância deste patógeno nas infecções e a facilidade de disseminação e adaptação em diferentes ambientes e hospedeiros, o que torna o seu controle ainda mais difícil.

Infecções envolvendo MRSA associado à produção animal são cada vez mais relatadas, alguns estudos como o de Huijsdens (2006), relatam que familiares de trabalhadores na área da suinocultura podem transmitir este patógeno pelo simples contato quando são portadores. Isto reforça a facilidade que este microrganismo possui de adaptação, bem como a dificuldade que se encontra em diminuir a prevalência do mesmo na população.

Outro importante fator na epidemiologia da infecção por este patógeno é o risco de contaminação pelo contato com superfícies ou fômites, como citado por Bisdorff (2011), reforçando a importância do ambiente como possível fator de risco para contaminação por MRSA e a necessidade de se pensar em maneiras de minimizar o risco, através das boas práticas de produção.

Diversos estudos têm relatado diferentes prevalências de MRSA em diferentes países. Estes índices de prevalência variam bastante, e esta variação pode estar relacionada ao tamanho dos rebanhos de suínos, ao nível de tecnificação das regiões produtoras, ao sistema de criação dos animais, ou, ainda, terem sido influenciados pelas diferentes formas de condução destes estudos. Por este motivo, seria necessário padronizar os métodos de pesquisa

sobre este patógeno com a finalidade de poder comparar os resultados entre diferentes locais e, assim, ter uma visão da realidade mundial das infecções causadas por MRSA.

Também é possível verificar a variação na população afetada por MRSA associado à produção animal, isso pode ser explicado pelo grau de contato que cada indivíduo possui com animais de produção, como os suínos, ou o contato com pessoas ligadas a esta espécie animal. Estudos indicam que médicos veterinários possuem maiores chances de serem portadores deste patógeno quando comparados com a população em geral, e isso pode ser estendido para trabalhadores na produção animal, funcionários de frigoríficos e em menor grau pessoas em contato com estes grupos de risco, como por exemplo, seus familiares ou amigos mais próximos.

A colonização por MRSA assume maior importância quando se faz necessário o tratamento com antimicrobianos de indivíduos portadores, pois normalmente este microrganismo possui alto nível de resistência á diversas classes de antimicrobianos, o que pode agravar o prognóstico do tratamento de muitas enfermidades, somado ao perigo de transmissão do mesmo em ambientes hospitalares.

Além disso, é importante verificar a relevância do isolamento de MRSA de fossas nasais, pois segundo estudo conduzido por Van Cleef (2011), indivíduos que estiveram em contato rápido com granjas de suínos e adquiriram MRSA, na sua maioria tornaram-se novamente negativos. Isto indica que é preciso observar melhor o histórico destes portadores, pois podem ser apenas portadores temporários sendo menos importantes para a epidemiologia deste patógeno.

Outros estudos indicam que em granjas que apresentam uma maior quantidade de animais há uma maior propensão ao isolamento de MRSA em relação a pequenas criações, isto pode ser explicado pelo maior movimento de animais dentro da granja, pela aquisição de fêmeas para reposição, sendo importante verificar outras variáveis como, nível de biossegurança das granjas e a adoção de boas práticas de produção, que auxiliam muito na prevenção de MRSA (BROENS, 2011). Segundo estudo de Larson (2010), houve isolamento de MRSA de registros de chuveiro utilizado por trabalhadores de granjas localizadas em Iowa e Illinois, indicando que devem ser reavaliadas algumas práticas que até o momento, são consideradas de proteção às granjas, mas que podem estar disseminando microrganismos, como o banho antes de entrar em uma granja.

Existe ainda a possível associação entre isolados de MRSA e a baixa suscetibilidade ou resistência a compostos de zinco relatada no estudo de Aarestrup (2009), atualmente a utilização de compostos a base de metais como promotores de crescimento são muito

difundidos na suinocultura e isso pode interferir na prevalência de MRSA nas granjas produtoras de suínos, pois estes auxiliam a selecionar cepas resistentes de *S. aureus* no ambiente de criação.

3. CONCLUSÃO

O surgimento de cepas de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina em ambientes hospitalares, na comunidade e associados à produção animal, mostra que é necessário uma reavaliação do uso indiscriminado de antimicrobianos. A habilidade que este microrganismo possui de colonizar diferentes hospedeiros e disseminar-se por diferentes ambientes torna o mesmo ainda mais relevante na sanidade animal e em saúde pública.

Torna-se necessário a elaboração de planos de controle, para tentar evitar a contaminação de indivíduos negativos para MRSA em hospitais e, entre pessoas saudáveis. Este controle deve ser feito em todos os grupos associados ao isolamento deste patógeno. A orientação técnica em granjas é fundamental, principalmente no que diz respeito à adoção de boas práticas de produção, para tentar diminuir a presença deste microrganismo nestes ambientes e o risco de aquisição pelos trabalhadores envolvidos.

Estudos são necessários para que se tenha uma real ideia da prevalência deste microrganismo no Brasil, auxiliando assim na criação de programas de prevenção e controle de infecções por este microrganismo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AARESTRUP, F.M.; CAVACO, L.; HASMAN, H. Decreased susceptibility to zinc chloride is associated with methicillin resistant staphylococcus aureus CC398 in danish swine. **Veterinary microbiology**, v.142, p.455-457, 2010.

ABIPECS-Associação Brasileira da Indústria Produtora e Exportadora de Carne Suína. Estatísticas da produção mundial de carne suína, 2011. Disponível em: <<http://www.abipecs.org.br/pt/estatisticas/mundial/producao-2.html>>. Acesso em: 03/01/2013.

ABIPECS-Associação Brasileira da Indústria Produtora e Exportadora de Carne Suína. Indicadores de exportação e comercialização, 2012. Disponível em: <http://www.abipecs.org.br/uploads/relatorios/mercado-externo/destinos/dados/anuais/NOVEMBRO_12_PRINCIPAIS_DESTINOS.pdf>. Acesso em: 03/01/2013.

ALT, K.; FETSCH, A.; SCHROETER, A.; GUERRA, B.; HAMMERL, J.A.; Hertwig, S.; Senkov, N.; Geinets, A.; Graf, C. M.; Braeunig, J.; Kaesbohrer, A.; Appel, B.; Hensel, A.; Tenhagen, B.A. Factors associated with the occurrence of MRSA CC398 in herds of fattening pigs in Germany. **BMC Veterinary Research**, v.7, p.69-78, 2011.

AMMERLAAN, H.S.M.; BONTEN, M.J.M. Daptomycin: graduation day. **Clinical Microbiology and Infection**, v.12, Suppl. 8, p.22-28, 2006.

ARRIOLA, C.S.; GÜERE, M.E.; LARSEN, J.; SKOV, R.L.; GILMAN, R.H. Presence of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Pigs in Peru. **PLoS ONE**,v. 6, p.01-03, 2011.

AYLIFFE, G.A.J. The Progressive Intercontinental Spread of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. **Clinical Infectious Diseases**,v.24, Suppl 1, p.74-79, 1997.

BISDORFF, B.; SCHOLHÖLTER, J.L.; CLAUßEN, K.; PULZ, M.; NOWAK, D.; RADON, K. MRSA-ST398 in livestock farmers and neighbouring residents in a rural area in Germany. **Epidemiology Infectious**, v.140, p.1800–1808, 2012.

BROENS, E.M.; GRAAT, E.A.M.; VAN DER WOLF, P.J.; VAN DE GIESSEN, A.W.; DE JONG, M.C.M. Prevalence and risk factor analysis of livestock associated MRSA-positive pig herds in The Netherlands. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 102, p.41– 49, 2011.

CDC-Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* whit reduced susceptibility to vancomycin. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00049042.htm>>. Acesso em: 04/01/2013

CHAMBERS, H.F. The Changing Epidemiology of Staphylococcus aureus. **Emerging Infectious Diseases**, v.7, p. 178-182, 2001.

CUI, S.; LI, J.; HU, C.; JIN, S.; LI, F.; GUO, Y.; RAN, L.; MA, Y. Isolation and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from swine and workers in China. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 64, p. 680–683, 2009.

DENIS, O.; SUETENS, C.; HALLIN, M.; CATRY, B.; RAMBOER, I.; DISPAS, M.; WILLEMS, G.; GORDTS, B.; BUTAYE, P.; STRUELENS, M.J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in swine farm personnel, Belgium. **Emerging Infectious Diseases**, v.15, No 7, p.1098–1101, 2009.

DEURENBERG, R.H.; VINK, C.; KALENIC, S.; FRIEDRICH, A.W.; BRUGGEMAN, C.A.; STOBBERINGH, E.E. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Clinical microbiology infectious**, v.13, p. 222-235, 2007.

DUIJKEREN, E.V.; JANSEN, M.D.; FLEMMING, S.C.; NEELING, H.; WAGENAAR, J.A.; SCHOORMANS, A.H.; NES, A.V.; FLUIT, A.C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs with exudative epidermitis. **Emerging Infectious Diseases**, v.13, No.9, p.1408–1410, 2007.

FRIEDMAN, N.D.; KAYE, K.S.; STOUT, J.E.; MCGARRY, S.A.; TRIVETTE, S.L.; BRIGGS, J.P.; LAMM, W.; CLARK, C.; MACFARQUHAR, J.; WALTON, A.L.; RELLER, L.B.; SEXTON, D.J. Health Care–Associated Bloodstream Infections in Adults: A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections. **Annals of Internal Medicine**, v.137, p.791-798, 2002.

GOLDING, G.R.; BRYDEN, L.; LEVETT, P.N.; MCDONALD, R.R.; WONG, A.; WYLIE, J.; GRAHAM, M.R.; TYLER, S.; DOMSELAAR, G.V.; SIMOR, A.E.; GRAVEL, D.; MULVEY, M.R. Livestock-associated methicillin-resistant *staphylococcus aureus* sequence type 398 in humans, Canada. **Emerging infectious diseases**, v.16, p. 587-594, 2010.

GRAELLS, C.G.; ANTOINE, J.; LARSEN, J.; CATRY, B.; SKOV, R.; DENIS, O. Livestock veterinarians at high risk of acquiring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398. **Epidemiology Infectious**, v.140, p.383-389, 2012.

HANSON, B.M.; DRESSLER, A.E.; HARPER, A.L.; SCHEIBEL, R.P.; WARDYN, S.E.; ROBERTS, L.K.; KROEGER, J.S.; SMITH, T.C. Prevalence of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) on retail meat in Iowa. **Journal of Infection and Public Health**, v.4, p. 169–174, 2011.

HOLT, J. G.; KRIEG, N. R.; SNATH, P. H. **Bergey's Manual of Determinative Bacteriology**. 9. ed. Williams & Wilkims, 1994. 787p.

HUIJSDENS, X.W.; VAN DIJKE, B.J.; SPALBURG, E.; VAN SANTEN-VERHEUVEL, M.G.; HECK, M.E.; PLUISTER, G.N.; VOSS, A.; WANNET, W.J.; NEELING, A.J. Community-acquired MRSA and pig-farming. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v.5, p.01-04, 2006.

JIMÉNEZ, J.N.; VÉLEZ, L.A.; MEDIAVILLA, J.R.; OCAMPO, A.M.; VANEGAS, J.M.; RODRÍGUEZ, E.A.; KREISWIRTH, B.N.; CORREA, M.M. Livestock-associated Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* ST398 infection in womam, Colombia. **Emerging infectious diseases**, v. 17, p. 1970-1971, 2011.

KARCHMER, A.W. Nosocomial Bloodstream Infections: Organisms, Risk Factors, and Implications. **Clinical Infectious Diseases**, v.31, Suppl 4, p. 139–143, 2000.

KARCHMER, A.W. From theory to practice: resistance in *Staphylococcus aureus* and new treatments. **Clinical Microbiology and Infection**, v.12, Suppl 8, p.15-21, 2006.

KLUYTMANS, J.A.J.W.; KLUYTMANS, M.F.Q. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: current perspectives. **Clinical microbiology and infection**, v.12, suppl. 1, p. 9-15, 2006.

KÖCK, R.; HARLIZIUS, J.; BRESSAN, N.; LAERBERG, R.; WIELER, L.H.; WITTE, W.; DEURENBERG, R.H.; VOSS, A.; BECKER, K.; FRIEDRICH, A.W. Prevalence and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among pigs on German farms and import of livestock related MRSA into hospitals. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease**, v. 28, p.1375–1382, 2009.

KREISWIRTH, B.; KORNBLUM, J.; ARBEIT, R.D.; EISNER, W.; MASLOW, J.N.; MCGEER, A.; LOW, D.E.; NOVICK, R.P. Evidence for a Clonal Origin of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. **Science**, v. 259, p.227-230,1993.

LARSON, K.R.L.; HARPER, A.L.; HANSON, B.M.; MALE, M.J.; WARDYN, S.E.; DRESSLER, A.E.; WAGSTROM, E.A.; TENDOLKAR, S.; DIEKEMA, D.J.; DONHAM, K.J.; SMITH, T.C. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Pork Production Shower Facilities. **Applied and environmental microbiology**, v.77, p. 696–698, 2011.

LOWY, F. D. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. **The Journal of Clinical Investigation**, v.111, No. 9, p. 1265-1273, 2003.

MEENKEM, D.; BLAHA, T.; TEGELER, R.; TENHAGEN, B.A.; GUERRA, B.; HAMMERL, J.A.; HERTWIG, S.; KÄSBOHRER, A.; APPEL, B.; FETSCH, A. Livestock associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (LaMRSA) isolated from lesions of pigs at necropsy in northwest Germany between 2004 and 2007. **Zoonoses Public Health**, v.57, p. 143-148, 2010.

MOTA, R.A.; SILVA, K.P.C.; FREITAS, M.F.L.; PORTO, W.J.N.; SILVA, L.B.G. Utilização indiscriminada de antimicrobianos e sua contribuição a multirresistência bacteriana. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.42, No. 6, p. 465-470, 2005.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. TaxBrowser, Washington, 12 dez. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy?db=taxonomy>>. Acesso em: 26 dez 2012.

O'BRIEN, A.M.; HANSON, B.M.; FARINA, S.A.; WU, J.Y.; SIMMERING, J.E.; WARDYN, S.E.; FORSHEY, B.M.; KULICK, M.E.; WALLINGA, D.B.; SMITH, T.C. MRSA in conventional and alternative retail pork products. **PLoSOne**, v.7: e30092, 2012.

OLIVEIRA, G.A.; FARIA, J.B.; LEVY, C.E.; MAMIZUKA, E.M. Characterization of the Brazilian Endemic Clone of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from Hospitals Throughout Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 5, p.163-170, 2001.

PANTOSTI, A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with animals and its relevance to human health. **Frontiers in Microbiology**, v.3, p 01-12, 2012.

PEREZ, L.R.R.; D'AZEVEDO, P.A. Clonal types and antimicrobial resistance profiles of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from hospitals in South Brazil. **Rev. Inst. Med. trop.**, v.50, p.135-137, 2008.

QUINN, P. J.; MARKEY, B.K.; CARTER, M.E.; DONNELLY, W.J.; LEONARD, F.C **Veterinary Microbiology and Microbial Disease**. 2. ed. Iowa: Wiley-blackwell, 2011.1231p.

REITER, K.C.; MACHADO, A.B.M.P.; FREITAS, A.L.P.; BARTH, A.L. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with SCCmec type III in cystic fibrosis patients in southern, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.43, p.377-381, 2010.

RIBEIRO, APOENA.; DIAS, C.; CARVALHO, M.C.S.; BERQUO', L.; FERREIRA, F.A.; SANTOS, R.N.S; CARVALHO, B.T.F.; FIGUEIREDO, A.M. First Report of Infection with Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in South America. **Journal of clinical microbiology**, Vol.43, NO.4, p. 1985-1988, 2005.

SCHITO, G. C. The importance of the development of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. **Clinical microbiology and infection**, v.12, suppl. 1, p. 3-8, 2006.

SCHULZ, J.; FRIESE, A.; KLEES, S.; TENHAGEN, B.A.; FETSCH, A.; RÖSLER, U.; HARTUNG, J. Longitudinal Study of the Contamination of Air and of Soil Surfaces in the Vicinity of Pig Barns by Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 78, p. 5666-5671, 2012.

SUZUKI, E.; HIRAMATSU, K.; YOKOTA, T. Survey of Methicillin-Resistant Clinical Strains of Coagulase-Negative Staphylococci for mecA Gene Distribution. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 36, p. 429-434, 1992.

SOBESTIANSKY, J.; BARCELLOS, D.E.S.N. **Doenças dos Suínos**. Goiânia: Editora Palotti, 2007.786p.

TIEMERSMA, E.W.; BRONZEWAER, S.L.A.M.; LYYTIKÄINEN, O.; DEGENER, J.E.; SCHRIJNEMAKERS, P.; BRUINSMA, N.; MONEN, J.; WITTE, W.; GRUNDMANN, H. methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. **Emerging Infectious Diseases**, v.10, No.09, p.1627-1634, 2004.

VAZ, E. K. Resistência antimicrobiana: Como surge e o que representa para a suinocultura. **Acta Scientiae Veterinaria**, v. 37, supl. 1, p. 147-150, 2009.

VAN CLEEF, B.A.; VERKADE, E.J.M.; WULF, M.W.; BUTING, A.G.; VOSS, A; HUIJSDENS, X.W.; PELT, W.V.; MULDER, M.N.; KLUYTMANS, J.A. Prevalence of Livestock-Associated MRSA in Communities with High Pig-Densities in The Netherlands. **PLoS ONE**, v.5, p. 01-05, 2010.

VAN CLEEF, B.A.G.L.; BROENS, E.M.; VOSS, A.; HUIJSDENS, X.W.; ZÜCHNER, L.; VAN BENTHEM, B.H.B.; KLUYTMANS, J.A.J.W.; MULDER, M.N.; VAN DE GIESSEN, A.W. High prevalence of nasal MRSA carriage in slaughterhouse workers in contact with live pigs in The Netherlands. **Epidemiology infectious**, v.138, p. 756-763, 2010.

VAN CLEEF, B.A.G.L.; GRAVELAND, H.; HAENEN, A.P.J.; VAN DE GIESSEN, A.W.; HEEDERIK, D.; WAGENAAR, J.A.; KLUYTMANS, J.A.J.W. Persistence of Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Field Workers after Short-Term Occupational Exposure to Pigs and Veal Calves. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 49, No. 03, p. 1030-1033, 2011.

VOSS, A.; LOEFFEN, F.; BAKKER, J.; KLAASSEN, C.; WULF, M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. **Emerging Infectious Diseases**, v.11, No.12, p.1965-1966, 2005.