
***Staphylococcus Lugdunensis* e Seu Potencial Para Antibioticoterapia**

Jármison Luciano Pinheiro¹
Alexandre Zandonadi Meneguelli²

RESUMO: Neste artigo apresenta-se uma breve descrição do potencial do novo antibiótico em desenvolvimento chamado Lugdunin, que pode considerado como uma ferramenta importante para a inibição do crescimento e eliminação de cepas bacterianas resistentes. Se tratando de uma pesquisa de revisão bibliográfica quantitativa, de caráter descritivo, propõe técnicas para avanços em pesquisa, para que expectativas e qualidade de vida da população sejam alcançadas através da inibição do crescimento bacteriano resistente ou eliminação, que se adaptaram ao longo dos anos, e atualmente, algumas cepas bacterianas se tornaram geneticamente resistentes a todos os recursos da antibioticoterapia, se tornando um problema de saúde pública mundial.

PALAVRAS-CHAVE: *Staphylococcus*. Antibiótico. Prevenção. Bacteria.

***Staphylococcus Lugdunensis* And Its Potential For Antibiotic Therapy**

ABSTRACT: This article presents a brief description of the potential for developing new antibiotic called Lugdunin, which may regarded as an important tool for the inhibition of growth and elimination of resistant bacterial strains. The case of a quantitative literature review of research, descriptive, proposes techniques to advances in research, so that expectations and people's quality of life are achieved through inhibition of resistant bacterial growth or elimination, which have adapted over the years, and currently, some bacterial strains have become genetically resistant to all resources of antibiotic therapy, becoming a problem of global public health.

KEY-WORDS: *Staphylococcus*. Antibiotic. Prevention. Bacteria.

INTRODUÇÃO

A antibioticoterapia teve sua origem, com os estudos realizados pelo médico inglês, Alexander Fleming, que ao voltar da segunda guerra mundial, em 1928, estudou cepas da bactéria *Staphylococcus aureus*, a qual, causava abscessos em feridas por armas de fogos em soldados da guerra (FLEMING, 1929). Após dias de estudos com esses microrganismos, e já exausto, resolveu sair de férias, deixando assim, seus estudos em recipientes de vidros no laboratório sem supervisão. Ao retornar, percebeu que alguns vidros se encontravam sem tampa, deixados assim, por desleixo do médico, as mesmas, estavam contaminadas, por um

¹ Acadêmico do Curso de Graduação em Enfermagem da Faculdade Panamericana de Ji-Paraná- UNIJIPA. E-mail: jarmisonurupa@gmail.com

²Doutorando em Biotecnologia pela Universidade Católica Dom Bosco – UCDB, Mestre em Ciências Ambientais pela Universidade Federal de Rondônia – UNIR, Especialista em Zoologia – FACIMED, Graduado em Ciências Biológicas – CEULJI-ULBRA. Professor do Ensino Superior - Faculdade Panamericana de Ji-Paraná – UNIJIPA. E-mail: alexandrezandonadimeneguelli@gmail.com

fungo chamado *Penicillium*, que veio da própria atmosfera, e formando bolores que secretavam uma substância denominada Penicilina que agia destruindo a bactéria (CAPA, 2009; FLEMING, 1929).

A conquista de Alexander Fleming iniciava um novo mundo para medicina, com o surgimento de um grande número de indústrias que passou a se consagrar na produção de penicilina e outros antibióticos como a responsáveis pela possibilidade de vida com qualidade para pessoas que sofriam de tuberculose, pneumonia, meningite, sífilis e entre outras infecções (CAPA, 2009).

Após a penicilina ser produzida em escala industrial, ocorreu um rápido crescimento na descoberta e desenvolvimento de novos antibióticos, como a penicilina G ou benzilpenicilina, conforme Santana et al., 2012, descrita em 1929, ou seja, um ano após a descoberta da penicilina, para uso na terapia antibiótica, e introduzida nos anos de 1940 para o uso da antibioticoterapia (GUIMARÃES et al., 2010).

Em seguida conforme relatos de Guimarães et al., 2010, a maioria dos antibióticos descobertos entre os anos de 1940-1960, foram resultados de triagens de produtos naturais microbianos, apresentando grande sensibilidade em bactérias Gram positivos, onde podemos citar os b-lactâmicos, aminoglicosídeos, tetraciclina, macrolídeos (eritromicina), peptídeos (vancomicina) e outros (cloranfenicol, rifamicina B, clindamicina, polimixina B e os derivados sintéticos isoniazida, trimetropim e metronidazol) (HARAGUCHI, 2000; FARIAS et al., 1997).

No período que compreende de 1960-1980, a indústria farmacêutica proporcionou ao mercado os antibióticos semissintéticos, com fim terapêutico para bactérias Gram positivo e Gram negativo, que em sua maioria derivados de protótipos naturais, como os b-lactâmicos (idêntico a penicilina e cefalosporina, ácido clavulânico, aztreonam), da tetraciclina e derivados das aminoglicosídicos (GUIMARÃES et al., 2010; MELO et al., 2006; CARVALHO; HAINES 2000).

Entre os anos 1980-2000 as mais importantes ferramentas usadas para a pesquisa de novos antibióticos foram a genômica e as triagens de coleções de compostos (GUIMARÃES et al., 2010; PUPO et al., 2007; DELEO; CHAMBERS, 2009).

A descoberta dos antibióticos foi sem dúvida, um grande progresso para a aplicação terapêutica na medicina humana, estes sendo importantes para redução da morbidade e mortalidade de patologias infecciosas, cujo o uso, em muitos casos, são a primeira opção para o tratamento de infecções, por se tratarem, de medicamentos que possuem diversos princípios

ativos e excipientes disponíveis no mercado, para agir de maneira adequada frente a microrganismos causadores de doenças (MOTA, 2005; MILLS, 2010).

Porém, desde o primeiro uso em humanos de antibióticos, em 1940, criou-se incertezas, quanto a eficácia dos medicamentos e ao uso indiscriminado, já que bactérias são altamente habilidosas em se adaptar, criando resistência irreversível a antibioticoterapia. O uso indiscriminado, favorece a pressão seletiva, e a oportunidade de uma população de bactérias ser expostas a antibióticos, o que facilita sua recombinação de genes resistentes (CAPA, 2009; SANTOS, 2004).

A resistência a antibióticos pode ocorrer por mecanismos intrínsecos ou por compartilhamento do material genético ou mutação entre uma mesma população bacteriana ou populações distintas (BAPTISTA, 2013).

O uso intenso de antibióticos para fins de produção de alimentos para animais, agricultura e na medicina, sugere um aumento no número de cepas resistentes por mecanismos intrínsecos, e posteriormente, através de um mecanismo complexo de transferência que compartilham genes resistentes, processos que ocorrem em países desenvolvidos ou não, constituindo um problema de saúde pública mundial (GURGEL; CARVALHO, 2008; BAPTISTA, 2013; SANTOS, 2004).

A necessidade de acelerar pesquisas em andamento com expectativas reais de antibióticos eficazes a bactérias “super-resistentes”, se torna uma esperança diante das rápidas mudanças genéticas das mesmas e o desaceleramento na descoberta de novos princípios ativos, o que gerou a ultrapassagem da resistência bacteriana diante da potencialização dos fármacos atuais em tipos diferentes de cepas (PIMENTA; ROSENDO 2009).

Basicamente as novas pesquisas buscam princípios ativos que visam à eliminação de bactérias “*super-resistentes*” e com pequenas possibilidades de desenvolverem resistências (AVENDAÑO, 2015).

Uma das novas perspectivas em pesquisa está em torno da bactéria *Staphylococcus lugdunensis*, em que, cientistas alemães, através de estirpes de *Staphylococcus lugdunensis* isoladas no nariz humano, identificaram a produção de lugdunin, um novo antibiótico peptídico cíclico contendo tiazolidina (ZIPPERER et al., 2016).

Portanto, esse estudo teve como objetivo descrever as características da *Staphylococcus lugdunensis* e seu potencial de produção de um antibiótico capaz de eliminar bactérias methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* - MRSA ou sua nomenclatura em português

Staphylococcus aureus Resistente a Meticilina - SARM.

1 METODOLOGIA

Esta pesquisa trata-se de uma revisão bibliográfica, com abordagem qualitativa de caráter descritiva, realizada a partir de uma busca de artigos científicos em campo de busca alternados da internet, sendo os termos em pesquisa: “*Staphylococcus lungdunensis*”, “*Staphylococcus aureus*”, “SARM”, “methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*”, “MRSA”, “resistência bacteriana”, “lugdunin”, “teixobactina”.

Foram selecionados 42 artigos que compartilham características básicas com a pesquisa inédita e única na medicina moderna, divulgado pela revista americana “NATURE”, a respeito do novo antibiótico Lugdunin, que age frente a bactérias com resistência a uma grande gama de princípios ativos, e descartados 65 artigos científicos por não serem compatíveis com os objetivos da pesquisa atual, num total de 107 achados, e como complemento foram usados material de “workshop”, jornais online e dissertação. Foram usados artigos com escrita em inglês, espanhol, italiano e português, todas as traduções foram realizadas pelo autor.

2 CARACTERÍSTICAS DA *Staphylococcus lugdunensis*

A *Staphylococcus lugdunensis*, faz parte de um grupo grande e heterogêneo de bactérias classificadas como Gram positivas, os Estafilococos Coagulase-Negativa (ECN), que são de baixa patogenicidade, precisando de uma porta de entrada no homem para causar infecções (SILVEIRA; D’AZEVEDO, 2011; CUNHA, 2002). Dentro deste grupo, apresenta características ímpares, demonstrando uma patogenicidade semelhante à do *Staphylococcus aureus*, o que significa morbidades e mortalidade associadas significativas (MANSILLA, 2009) (SILVEIRA; D’AZEVEDO, 2011).

Uma bactéria comensal da pele, inofensiva, que pode adentrar aos vasos sanguíneos e ser tornar a causadora de uma Endocardite Bacterina, onde ocorre a inflamação das paredes internas do coração, principalmente as válvulas cardíacas, que nesse momento se caracteriza como um patógeno que causa riscos severos de vida (CLOSS-PROPHETTE, 1996; CHU, 2016).

Uma bactéria que aparentemente poderia ser inofensiva, com o tempo, foram sendo descobertas suas patogenias, causando até mesmo infecções sistêmicas, mas que ultimamente

reemergiu como uma esperança na luta contra bactérias multirresistentes (PEREIRA et al., 2009; PASCUAL et al., 2011; DU TOIT, 2016).

3 CARACTERÍSTICAS DA *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus é uma bactéria esférica, do grupo dos cocos gram-positivos, geralmente encontrada na pele e nas fossas nasais de pessoas saudáveis (DOS SANTOS et al., 2007).

Deve-se salientar que a *Staphylococcus aureus* é uma bactéria que coloniza a flora natural, especialmente da pele, atingindo potencial patogênico ao adentrar a barreira cutânea ou na diminuição da imunidade (NETO et al., 2008). Acidentes ou traumas que comprometem a proteção gerada pela barreira cutânea são consideradas as principais causas de mudança no comportamento desses microrganismos para agente etiológico comum de infecções cutâneas (GELATTI et al., 2009; BURGATTI; POSSARI; MODERNO, 2004).

As infecções por *Staphylococcus aureus* é comumente acometidas na pele e no subcutâneo, infecções nos pós-cirúrgico, osteomielites, pneumonias, abscessos, endocardites e bacteremia, sendo agente etiológico comum de infecções nosocomiais, assim como, infecções comunitárias que pode resultar em índices elevados de morbidade e mortalidade (GELATTI et al., 2009; BONVENTO, 2010; CRUZ, 2008).

Até a década de 1960, a penicilina, era suficiente para o combate a *Staphylococcus aureus*, até ser observado posteriormente cepas resistentes, diante disso, veio a necessidade de se criar os beta-lactâmicos sintéticos como a meticilina, que resistia à ação das beta-lactamases que o *Staphylococcus aureus* produzia, porém, pouco tempo depois já apareceram cepas resistentes a meticilina, assim, foi denominada internacionalmente methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – MRSA (GOYAL et al., 2013), ou *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina – SARM e são resistentes a todos os antimicrobianos beta-lactâmicos (GELATTI, 2009).

De acordo com Gelatti (2009, p. 502):

Os antimicrobianos beta-lactâmicos se ligam a proteínas que participam da síntese da parede celular, chamadas PBPs (proteínas ligadoras de penicilina), impedindo a formação da parede celular e resultando em lise bacteriana. O mecanismo de resistência à meticilina está relacionado ao desenvolvimento de uma PBP adicional, a PBP2a, que é plenamente funcional, mas não tem afinidade por antimicrobianos beta-lactâmicos. A codificação dessas novas PBPs, tornando esses patógenos resistentes à oxacilina, está relacionada à aquisição do gene *mecA*, o qual faz parte de um elemento

genético móvel detectado em isolados de MRSA. Esse gene é parte integrante de um elemento genômico denominado “cassete cromossômico estafilocócico mec” (SCCmec).

Infecções por *Staphylococcus aureus* podem se tornar invasivas, quando atingem os diversos sistemas fisiológicos humanos, geralmente através de cepas resistentes, levando a casos de sepse grave (CARVALHO, 2011). Portas de entradas são relacionadas ao transporte nas narinas, predispondo a infecção de *Staphylococcus aureus* sistêmica e invasiva, mas os mecanismos que interferem ou permitem a colonização e infecção ainda são em grande parte desconhecidos (ZIPPERER et al., 2016; CAVALCANTI, 2006).

A quantidade elevada de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a oxacilina (ORSA) (OLIVEIRA et al., 2001), e o aparecimento de amostras resistentes à vancomicina tornam importante o desenvolvimento de novas ferramentas com atividade antiestafilocócicas (FARIAS et al., 1997; RODRÍGUEZ; VESGA, 2005).

4 USO ABUSIVO DE ANTIBIÓTICOS

Como podemos observar, através de um processo biológico natural a nível molecular, ocorre a resistência a antibióticos pelas habilidosas bactérias, que surge com a utilização da antibioticoterapia no tratamento de infecções, e aumenta com os fatores de risco ocasionados pelo uso irracional e indiscriminado desses, o que ocasiona diversas novas cepas de bactérias resistentes por todo o mundo (NOVARETTI; AQUINO; PISCOPO, 2015; WANNMACHER, 2004; BARBOSA 2014).

Para Barbosa (2014, p. 01):

Dentre as consequências do uso abusivo de antibióticos destacam-se, além da seleção de cepas de bactérias resistentes, a exposição do usuário desse medicamento aos efeitos colaterais e a diminuição do estoque de antibióticos disponíveis para o tratamento de doenças infecciosas.

No que afirma o autor anteriormente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em suas competências estabelece a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 44/2010, com a intenção de diminuir o uso irracional e indiscriminado de antibióticos e também a resistência bacteriana (BRITO; CORDEIRO, 2012; BARBOSA, 2014).

Também afirma Barbosa, 2014, p. 08:

Os antibióticos de uso comunitário, isto é, comercializados em drogarias e farmácias, sempre foram sujeitos à prescrição médica, porém até recentemente não havia obrigatoriedade de retenção da receita. Isso dificultava a execução de medidas de

controle e análise sobre padrões prescritivos ou de consumo de antibióticos e suas implicações.

O controle da venda de medicamentos para terapia antibiótica deve ser acompanhado, com orientações claras, sinalizando a verdadeira finalidade medicamentosa para a prevenção do uso incorreto da terapia (MARTINS et al., 2014; TOURINHO et al., 2008).

Segundo Silveira et al., (2006), a administração de antibióticos na terapia de infecções virais, tais como, caxumba, gripe, sarampo e febres com agentes etiológicos não conhecidos, além de impotente, ocasiona o aumento da resistência bacteriana, pois a antibioticoterapia é uma técnica específica para o tratamento de infecções causadas por bactérias.

5 LUGDUNIN

O Lugdunin, é classificado como um antibiótico superpotente peptídico cíclico contendo tiazolidina e produzido pela bactéria *Staphylococcus lugdunensis* IVK28, que segundo os estudos de Zipperer et al. (2016), uma pesquisa em andamento, descreveu a atividade do novo antibiótico após testes em um extenso número de patógenos humanos, observando que o Lugdunin é sintetizado contendo uma forte ação antimicrobiana para um grande número de bactérias Gram positivo, incluindo patógenos oportunistas, tais como *Staphylococcus aureus* Resistente e Meticilina – SARM, cepas com Resistência Intermediária – VISA, Resistentes à Vancomicina – VRSA e *Enterococcus* Resistente à Vancomicina (VRE) e glicopeptídeos (FURTADO et al., 2005; MIMICA; BEREZIN, 2006; MARCHETTI, 2016).

A atividade “*in vivo*” foi testada em camundongos, com infecção cutânea semelhante a infecção por *Staphylococcus aureus*, que após seis horas da administração do novo antibiótico, houve redução substancial ou eliminação completa do *Staphylococcus aureus*, tanto nas camadas superficiais, quanto nas mais profundas, demonstrando uma capacidade de eficácia e também de penetração nos tecidos (MARCHETTI, 2016; ZIPPERER et al., 2016).

A comprovação da atividade “*in vivo*” da bactéria *Staphylococcus lugdunensis*, em interferir com a colonização na região nasal por *Staphylococcus aureus*, veio depois de uma pesquisa em pacientes hospitalizados. Para chegar aos resultados, os pesquisadores analisaram swabs nasais de 187 pacientes hospitalizados: sendo que 5,9% dos pacientes que apresentaram *Staphylococcus lugdunensis*, foram colonizados por *Staphylococcus aureus*. Em contrapartida, 34,7% dos pacientes com *S. aureus*, não apresentaram colônias de *Staphylococcus Ligdunensis* (MARCHETTI, 2016; ZIPPERER et al., 2016).

O composto inibe a colonização de *Staphylococcus aureus*, o que sugere uma quebra da resistência microbiana, e se caracteriza como um raro exemplo de um composto bioativo não ribossomal produzido através de bactérias ligadas a humanos (ZIPPERER et al., 2016).

Ainda segundo o estudo inédito de Zipperer et al. (2016), Lugdunin é um bactericida contra os principais patógenos, eficaz em modelos animais, e não predisposto a causar desenvolvimento de resistência em *Staphylococcus aureus*. Notavelmente, a colonização nasal humana por *Staphylococcus lugdunensis* foi associada a uma taxa de transporte de *Staphylococcus aureus* significativamente reduzida, o que sugere que Lugdunin, pode ser um composto valioso para a prevenção de infecções por *Staphylococcus*.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sem dúvidas, a resistência bacteriana, é um dos maiores desafios atualmente para a medicina clássica moderna, que com sua mais avançada tecnologia, ainda está ultrapassada diante das habilidades como de microrganismos patogênicos.

A Organização Mundial da Saúde – OMS, a alguns anos vem alertando sobre o uso indiscriminado de antibióticos e sobre o número de cepas bacterianas resistentes, em diversos pontos do mundo, independente das condições socioeconômicas do país, e sobre a possibilidade real, daqui a alguns anos, bactérias matarem mais do que neoplasias.

Por esses motivos, pesquisas como a do antibiótico Lugdunin, devem receber atenção especial, além de considerar outras pesquisas em andamento com a mesma finalidade. O quanto mais rápido, estiverem disponíveis, com baixa resposta a resistência microbiana, menor números de mortes pelo mundo por esses microrganismos ocorrerá, assim como, a prevenção e eliminação de infecções a pacientes hospitalizados que venham a se infectar por contaminação endógena, exógena e cruzada dentro das unidades.

As expectativas de qualidade e expectativas de vida, depende de novos fármacos que possuem princípios ativos capazes de agir frente a cepas resistente, para que haja redução de morbidade e mortalidade, e isso, depende, de investimentos e pesquisas que buscam novas drogas ou que acelerem os estudos com potencial científico em andamento.

REFERÊNCIAS

AVENDAÑO, C. Teixobactina, un nuevo antibiótico que difícilmente podría originar

resistencias. In: **Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia**. 2015. Disponível em: <<http://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/download/1543/1636>>. Acesso em: 09 set. 2016.

BAPTISTA, M. G. F. M. **Mecanismos de resistência aos antibióticos**. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia. 2013. Lisboa. Disponível em: <<http://recil.grupolusofona.pt/bitstream/handle/10437/3264/Mecanismos%20de%20Resist%C3%Aancia%20aos%20Antibi%C3%B3ticos%20%20Maria%20Galv%C3%A3o%20Ba.pdf?squence=1>>. Acesso em: 09 set. 2016.

BARBOSA, L. A. Resistência bacteriana decorrente do uso abusivo de antibióticos: informações relevantes para elaboração de programas educativos voltados para profissionais da saúde e para a comunidade. **Acervo da Iniciação Científica**, n. 1, 2014. Disponível em: <<http://www3.izabelahendrix.edu.br/ojs/index.php/aic/article/viewFile/613/578>>. Acesso em: 15 nov. 2016.

BRITO, M. A.; CORDEIRO, B. C. Necessidade de novos antibióticos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, n. 4, p. 247-249, 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v48n4/v48n4a02>>. Acesso em: 16 nov. 2016.

BURGATTI, J. C.; POSSARI, J. F.; MODERNO, A. M. B. Avaliação da barreira microbiana do campo cirúrgico simples de algodão. **Rev. SOBECC**, v. 9, n. 1, p. 24-32, 2004. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=BDENF&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=14028&indexSearch=ID>>. Acesso em: 15 nov. 2016.

BONVENTO, M. Acessos vasculares e infecção relacionada à cateter. **Revista brasileira de terapia intensiva**, v. 19, n. 2, p. 226-230, 2010. Disponível em: <<http://www.rbti.org.br/artigo/detalhes/0103507X-19-2-15>>. Acesso em: 15 nov. 2016.

CAPA, Nossa. Alexander Fleming e a descoberta da penicilina. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 45, n. 5, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v45n5/v45n5a01.pdf>>. Acesso em: 09 set. 2016.

CAVALCANTI, S. M. M. et al. Estudo comparativo da prevalência de *Staphylococcus aureus* importado para as unidades de terapia intensiva de hospital universitário, Pernambuco, Brasil. **Rev. bras. epidemiol**, v. 9, n. 4, p. 436-446, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v9n4/03.pdf>>. Acesso em: 16 nov. 2016.

CARVALHO, F. R. B. Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico—abordagem do agente infeccioso—diagnóstico. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 23, n. 2, p. 134-144, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v23n2/a05v23n2>>. Acesso em: 10 set. 2016.

CARVALHO, I.; HAINES, A. H. Synthesis of aminoglycosides as precursors of potentially actives pseudodisaccharides. **Química Nova**, v. 23, n. 1, p. 37-41, 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422000000100009%094&script=sci_arttext>. Acesso em: 15 de nov. de 2016.

- CHU, V. H.. *Staphylococcus lugdunensis*. **UpToDate**. 2016. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/staphylococcus-lugdunensis>>. Acesso em: 09 set. 2016.
- CLOSS-PROPHETTE, F. et al. Endocardite infectieuse à *Staphylococcus lugdunensis* sur hétérobioprothèse aortique. **Médecine et maladies infectieuses**, v. 26, n. 2, p. 137-139, 1996. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X96801703>>. Acesso em: 09 de set. de 2016.
- CUNHA, M. L. R. S. et al. Significância clínica de estafilococos coagulase-negativa isolados de recém-nascidos. **Jornal de Pediatria**. Vol. 78, Nº4, 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v78n4/v78n4a06>>. Acesso em: 10 set. 2016.
- CRUZ, E. D. A. *Staphylococcus aureus e Staphylococcus aureus resistente a meticilina em trabalhadores de um hospital universitário: colonização e crenças em saúde*. 2008. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/83/83131/tde-06102008-151422/publico/ElaineDrehmerdeAlmeidaCruz.pdf>>. Acesso em: 15 nov. 2016.
- DELEO, F. R.; CHAMBERS, H. F. Reemergence of antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* in the genomics era. **The Journal of clinical investigation**, v. 119, n. 9, p. 2464-2474, 2009. Disponível em: <<http://www.jci.org/articles/view/38226>>. Acesso em: 16 nov. 2016.
- DOS SANTOS, A. et al. *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar. **Bras. Patol. Med. Lab**, v. 43, p. 413-423, 2007. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Helena_Castro/publication/262448337_Staphylococcus_aureus_Visiting_a_strain_of_clinical_importance/links/55ba935c08aed621de0ad336.pdf>. Acesso em: 15 nov. 2016.
- DU TOIT, A. Antimicrobials: Tapping into our own resources. **Nature Reviews Microbiology**, 2016. Disponível em: <<http://www.nature.com/nrmicro/journal/v14/n10/full/nrmicro.2016.126.html>>. Acesso em: 16 nov. 2016.
- FARIAS, W. V. L. et al. Padrão de sensibilidade de 117 amostras clínicas de *Staphylococcus aureus* isolados em 12 hospitais. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 43, n. 3, p. 199-204, 1997. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v43n3/2036.pdf>>. Acesso em: 16 nov. 2016.
- FLEMING, A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. **British journal of experimental pathology**, v. 10, n. 3, p. 226, 1929. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2048009/pdf/brjexppathol00255-0037.pdf>>. Acesso em: 15 nov. 2016.
- FURTADO, Guilherme Henrique Campos et al. Incidência de Enterococcus resistente à vancomicina em hospital universitário no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 39, n. 1, p. 41-46, 2005. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/rsp/article/download/31831/33771>>. Acesso em: 09 set. 2016.

GELATTI, L. C. et al. *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina: disseminação emergente na comunidade. **An Bras Dermatol**, v. 84, n. 5, p. 501-6, 2009. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Renan_Bonamigo/publication/41124234_Methicillin-resistant_Staphylococcus_aureus_emerging_community_dissemination/links/09e415080a2eb11851000000.pdf>. Acesso em: 09 set. 2016.

GOYAL, N. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). **Bone Joint J**, v. 95, n. 1, p. 4-9, 2013. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/profile/Javad_Parvizi2/publication/234105730_Methicillin-resistant_Staphylococcus_aureus_\(MRSA\)_Colonisation_and_pre-operative_screening/links/00b4952efda8a3c4ab000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Javad_Parvizi2/publication/234105730_Methicillin-resistant_Staphylococcus_aureus_(MRSA)_Colonisation_and_pre-operative_screening/links/00b4952efda8a3c4ab000000.pdf)>. Acesso em: 15 nov. 2016.

GUIMARÃES, D. O. et al. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química nova**, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010. Disponível em: <http://www.producao.usp.br/bitstream/handle/BDPI/5805/art_GUIMARAES_Antibioticos_importancia_terapeutica_e_perspectivas_para_a_2010.pdf?sequence=1>. Acesso em: 16 nov. 2016.

GURGEL, T. C.; CARVALHO, W. S. A assistência farmacêutica e o aumento da resistência bacteriana aos antimicrobianos. **Lat. Am. J. Pharm**, v. 27, n. 1, p. 118-23, 2008. Disponível em: <http://www.latamjpharm.org/trabajos/27/1/LAJOP_27_1_7_1_58J35D3GHW.pdf>. Acesso em: 09 set. 2016.

HARAGUCHI, T. Antibióticos: classificação geral. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 57, n. 10, 2000. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=69&fase=imprime>. Acesso em: 16 nov. 2016.

MANSILLA, E. C. *Staphylococcus lugdunensis*: un estafilococo coagulasa negativo diferente de los demás. **Enfermedades infecciosas y microbiología clínica**, v. 27, n. 3, p. 139-142, 2009. Disponível em: <<http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-staphylococcus-lugdunensis-un-estafilococo-coagulasa-S0213005X09000718>>. Acesso em: 10 set. 2016.

MARCHETTI, F. Antibiotici, dal microbioma nasale una nuova arma contro le resistenze. **Farmacista33**. 2016. Disponível em: <<http://www.farmacista33.it/antibiotici-dal-microbioma-nasale-una-nuova-arma-contro-le-resistenze/pianeta-farmaco/news-36850.html>>. Acesso em: 09 set. 2016.

MARTINS, N. B. et al. Análise de prescrição médica de antibióticos de uma farmácia comercial do município de Imperatriz - MA. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v.7, n.4, Pub.10, 2014. Disponível em: <<http://www.itpac.br/arquivos/Revista/74/artigo10.pdf>>. Acesso em 15 nov. 2016.

MELO, J. O. F et al. 1, 2, 3-triazolic heterocycles: history, preparations, applications and pharmacological activities. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p. 569-579, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100->

40422006000300028&script=sci_arttext&tlng=es>. Acesso em: 15 nov. 2016.

MILLS, S. Pharmaceutical Excipients—An overview including considerations for paediatric dosing. In: **Training Workshop: Pharmaceutical Development with Focus on Paediatric Formulations, Beijing**. 2010. Disponível em: <http://apps.who.int/prequal/trainingresources/pq_pres/workshop_China2010/english/22/002-Excipients.pdf>. Acesso em: 09 set. 2016.

MIMICA, M. J.; BEREZIN, E. N. *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina: um problema emergente. **Arquivo Médico do Hospital da Faculdade de Ciências Médicas de Santa Casa de São Paulo**, v. 51, p. 2-56, 2006. Disponível em:<http://www.fcmscsp.edu.br/files/vlm51n2_4.pdf>. Acesso em: 10 set. 2016.

MOTA, R. A. et al. Utilização indiscriminada de antimicrobianos e sua contribuição a multirresistência bacteriana. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 42, n. 6, p. 465-470, 2005. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/bjvras/article/download/26406/28189>>. Acesso em: 09 set. 2016.

NETTO, M. Z. et al. *Staphylococcus aureus*: incidência e resistência antimicrobiana em abscessos cutâneos de origem comunitária. **Acta Scientiarum. Health Sciences**, v. 23, p. 709-712, 2008. Disponível em:<<http://eduem.uem.br/ojs/index.php/ActaSciHealthSci/article/download/2922/1866>>. Acesso em: 15 nov. 2016.

NOVARETTI, M. C. Z. et al. Controle de vendas de antibióticos no Brasil: análise do efeito dos atos regulatórios no uso abusivo pelos consumidores. **Revista Acadêmica São Marcos**, v. 4, n. 2, p. 25-39, 2015. Disponível em: <<http://www.saomarcos.com.br/ojs/index.php/rasm/article/viewFile/72/79>>. Acesso em: 16 nov. 2016.

OLIVEIRA, G. A. et al. Avaliação da tolerância à vancomicina em 395 cepas hospitalares de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina. **Jornal Brasileiro de Patologia**, v. 37, n. 4, p. 239-246, 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442001000400004>. Acesso em: 16 nov. 2016.

PASCUAL, Á. et al. Update on pathogenesis and diagnosis of intravascular catheter-related infections. **Enfermedades infecciosas y microbiología clínica**, v. 29, p. 16-21, 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X11700325>>. Acesso em: 16 nov. 2016.

PEREIRA, R. G. et al. Bioaerossóis bacterianos em um hospital. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 26, n. 1, p. 77-81, 2009. Disponível em: <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/cien_farm/article/viewfile/402/386>. Acesso em: 16 nov. 2016.

PIMENTA, C.; ROSENDO, P. Resistência de Bactérias a Antibióticos. **Ciência Viva Departamento de Biologia**. Lisboa. 2009. Disponível:

<<http://darwin2009.cienciaviva.pt/img/upload/Bacteria%20investigation.pdf>>. Acesso em: 08 set. 2016.

PUPO, M. T.; GALLO, M. B. C.; VIEIRA, P. C. *Biologia química: uma estratégia moderna para a pesquisa em produtos naturais*. **Química nova**, v. 30, n. 6, p. 1446, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v30n6/a14v30n6>>. Acesso em: 16 nov. 2016.

RODRÍGUEZ, C. A.; VESGA, O. *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina. **Biomédica**, v. 25, n. 4, p. 48-53, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v25n4/v25n4a18>>. Acesso em: 15 nov. 2016.

SANTANA, T. C. F. S. et al. Prevalência e resistência bacteriana aos agentes antimicrobianos de primeira escolha nas infecções do trato urinário no município de São Luís-MA. **Rev Patol Trop**, v. 41, n. 4, p. 409-418, 2012. Disponível em: <<https://www.revistas.ufg.br/iptsp/article/view/21704>>. Acesso em: 15 nov. 2016.

SANTOS, N. Q. *A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar*. **Texto e Contexto Enfermagem**. Florianópolis. 2004. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/tce/v13nspe/v13nspea07.pdf>>. Acesso em 09 set. 2016.

SILVEIRA, A. C. O.; D'AZEVEDO, P. A. *Staphylococcus lugdunensis*: um olhar diferenciado no laboratório clínico. **J Bras Patol Med Lab**, v. 47, n. 2, p. 151-156, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v47n2/v47n2a10>>. Acesso em: 09 set. 2016.

SILVEIRA, Gustavo Pozza et al. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 844, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/qn/v29n4/30269.pdf>>. Acesso em: 15 nov. 2016.

TOURINHO, F. S. V et al. Farmácias domiciliares e sua relação com a automedicação em crianças e adolescentes. **Jornal de pediatria**, 2008. Disponível em: <<http://unicamp.sibi.usp.br/unicamp/bitstream/handle/SBURI/12771/S0021-75572008000600007.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 15 nov. 2016.

WANNMACHER, L. *Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma guerra perdida*. **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**, v. 1, n. 4, p. 1-6, 2004. Disponível em:<http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/rede_rm/2007/2_060807/opas_1_uso_indiscriminado.pdf>. Acesso em: 15 nov. 2016.

ZIPPERER, A. et al. Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. **Nature**, v. 535, n. 7613, p. 511-516, 2016. Disponível em: <<http://www.nature.com/nature/journal/v535/n7613/full/nature18634.html>>. Acesso em: 09 set. 2016.

Recebido em: 11/11/2016

Aceito em: 28/11/2016