

PERFIL ANTIMICROBIANO DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ISOLADO DE
PACIENTES HOSPITALIZADOS EM UTI NO DISTRITO FEDERALANTIMICROBIAL PROFILE OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ISOLATED FROM
HOSPITALIZED PATIENTS IN UTI IN THE DISTRITO FEDERAL¹Cruvinel, A,R; ¹Silveira, A,R, ²Soares, J.S.

Resumo: No ambiente hospitalar, os *Staphylococcus aureus* são os principais agentes causadores de infecções. O sítio nasal é preferencialmente o local mais colonizado, em indivíduos colonizados sintomáticos ou assintomáticos. Com uso indiscriminado de antibióticos contra infecções estafilocócicas, desde a década de 1960, tem ocorrido em escala global, aumento de isolados de MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina), ou de outro perfil de resistência antimicrobiana, como a Vancomicina. Este trabalho mostra o perfil antimicrobiano de *Staphylococcus aureus* em 20 pacientes adultos hospitalizados em Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Regional de Ceilândia. As amostras foram semeadas em Agar sangue e identificadas com provas compatíveis. Nos isolados de *S. aureus* aplicou-se o teste de sensibilidade aos antimicrobianos por automação. Encontrou-se uma frequência de 95% dessa bactéria resistente a algum antimicrobiano, sendo 35% MRSA. O perfil de sensibilidade, *S. aureus* apresentou tendência à resistência a ampicilina/â-lactmase, tetraciclina, gentamicina, eritromicina, ertapenem, clindamicina e ampicilina com sulbactam. Atentando a necessidade de melhores cuidados com a microbiota dos pacientes hospitalizados, necessitando maior vigilância do controle de infecção hospitalar.

Palavras-chaves: Resistência bacteriana, *Staphylococcus aureus*, MRSA, Swab Nasal, UTI.

Abstract: In hospitals, *Staphylococcus aureus* are the major causative agents of infection. The site of nasal is preferentially colonized the site more in symptomatic or asymptomatic individuals colonized. With indiscriminate use of antibiotics against staphylococcal infections since the 1960s, has occurred on a global scale, an increase of isolates of MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), or other antimicrobial resistance profile, such as vancomycin. This work shows the profile of antimicrobial *Staphylococcus aureus* in 20 adult patients hospitalized in the Intensive Care Unit of Hospital Regional Ceilândia. The samples were plated on blood agar and identified with evidence compatible. In isolates of *S. aureus* was applied to test antimicrobial susceptibility by automation. We found a frequency of 95% of bacteria were 35% MRSA. With regard to susceptibility, *S. aureus* showed a tendency for resistance to ampicillin / â-lactmase, tetracycline, gentamicin, erythromycin, ertapenem, clindamycin and ampicillin with sulbactam. Prompting the need for better care of hospitalized patients microbiological, necessitating increased surveillance of hospital infection control.

Key-words: Bacterial resistance, *Staphylococcus aureus*, MRSA, nasal swab, UTI.

¹Acadêmicos do 8º semestre do Curso de Graduação em Farmácia, Centro Universitário Unieuro. andreycruvinel@ibest.com.br; adriano0501@gmail.com

²Doutor em Patologia Molecular, Professor Titular do Centro Universitário Unieuro. patologista@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

As características e a capacidade dos microorganismos adquirirem resistências e os seus fenômenos são estudadas desde o advento da resistência dos patógenos, datada de 1905 por Ehrlich, Franke e Roehl, os quais foram os descobridores da resistência dos tripanossomas, quando tratados com Arsênios e que os mecanismos adquiridos eram transferidos à progênie, via mecanismo de herança gênica. Posteriormente em 1941, pesquisas com isolados bacterianos puros e submetidos às concentrações basais de Sulfonamidas em longo prazo, deram origem a cepas resistentes, em colônias que anteriormente mostravam-se sensíveis (Albert, 1968).

Staphylococcus aureus é um importante patógeno devido à sua virulência, resistência aos antimicrobianos e associação a várias doenças, incluindo enfermidades sistêmicas potencialmente fatais, infecções cutâneas, infecções oportunistas e intoxicação alimentar (LOWRY, 1998).

Considerado o pai da microbiologia e descobridor da capacidade de resistência das bactérias aos antimicrobianos, Alexandre Fleming em 1929, descreveu cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a antibiótico, por mecanismo natural. Posteriormente (1940), Abraham e Chain, mostraram que uma enzima extraída de lisados de *Escherichia coli*, lisava a penicilina, denominando-a de penicilinase. Mas somente em 1944, foi descrito pela primeira vez a resistência natural de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) isolados de pacientes, cujas bactérias mostravam-se refratárias ao tratamento com penicilina, devido à produção da penicilinase (Bauer *et al*, 1960).

Ao longo das décadas, os *S. aureus* têm se tornado cada vez mais freqüente nas infecções hospitalares (Bauer *et al.*, 1960). Pesquisas realizadas analisando o perfil de sensibilidade aos antibióticos no Brasil têm demonstrado que acima de 80% dos *S. aureus* isolados de indivíduos hospitalizados e 70% das bactérias isoladas da comunidade são resistentes aos antibióticos do grupo dos β -lactâmicos, especialmente a penicilina e amoxicilina (Pinto *et al*, 1996; Rangel *et al*, 1995). Hoje, os mecanismos de resistência bacteriana já são conhecidos em todos os grupos de bactérias, bem como os mecanismos de aquisição da resistência e as suas co-relações moleculares (Jacoby, 1998.)

Os mecanismos de resistência aos antimicrobianos são baseados na expressão fenotípica dos caracteres gênicos, herdados ou adquiridos, os quais são responsáveis pela biosíntese de enzimas ou diferentes fenômenos moleculares capaz de degradar, inativar, bloquear ou expulsar o antibiótico. A aquisição de genes que conferem os mecanismos de resistência pode ser por conjugação, transdução ou transformação, estes genes geralmente se encontram nos plasmídios e transposons bacterianos. (Lacey, 1984; Levy, 1982; McDonald, 1966; Novick, 1980; Saunders, 1984; Suassuna, 1983; Trabulsi, 1973; Zuliani e Trabulsi, 1972).

Diversas pesquisas têm sido realizadas no mundo, verificando o perfil de sensibilidade antimicrobiana, e tem demonstrado que é muito variável entre as diferentes regiões geográficas, e entre as cepas isoladas de comunidades ou hospitalares. Certas cepas resistentes a determinados fármacos já estão distribuídas em todo o planeta, com destaque ao *S. aureus* resistente as penicilinas (Holzman, 1998).

Na década de 90, a humanidade não havia encontrado ou conhecido os *S. aureus* resistentes a meticilina e ciprofloxacina (Casellas e Tome 1998). Hoje vivemos em uma sociedade, onde todos da área de saúde e pesquisadores se alarmam mediante a resistência aos antibióticos, adquiridos pelas bactérias Gram positivas, o que tem se tornado um grande problema de saúde pública, especialmente os estafilococos coagulase positivo isolados de comunidades, já resistentes aos diferentes antibióticos β -lactâmicos, tais como: penicilina G, penicilina V, amoxicilina, ampicilina e carbenicilina e também resistentes à meticilina, oxacilina e as cefalosporinas de primeira e segunda geração (Brumfitt e Hamilton, 1989; Haley *et al.*, 1982; Lacey, 1984; Maple *et al.*, 1989, Moreira e Daum, 1995). Muitas estirpes de MRSA (*Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina) são resistentes tanto cefalosporinas, quanto ao imipenem e freqüentemente, os estafilococos resistentes a meticilina, oxacilina também são resistentes aos macrolídeos, aminoglicosídeos, tetraciclina, mupirocina e cotrimoxazol (Lacey, 1963; Malouin e Bryan 1986; Maple *et al.*, 1989; Santos *et al.*, 1994; Teixeira *et al.*, 1995).

Mediante o aumento da freqüência de cepas de *S. aureus* isoladas de pacientes hospitalizados, resistentes a diferentes antibióticos, torna-se necessário conhecer a realidade do perfil de sensibilidade antimicrobiana das bactérias que frequentemente colonizam os pacientes hospitalizados em Unidade de Terapia Intensiva no Distrito Federal, a fim de conhecer a realidade e o padrão de resistência, para melhores intervenções de cuidados ao paciente bem como estabelecimentos de possíveis protocolos medicamentosos.

1.1 *Staphylococcus aureus*

Os Estafilococos são microorganismos procariontes que se apresenta em forma de cocos, o que diferencia esta espécie é a parede celular rica em peptidoglicanos e a produção de enzimas e toxinas (ROSSI *et al.*, 2005). O *S. aureus* é um microorganismo capaz de causar desde pequenos furúnculos até sepse grave, sendo a principal bactéria causadora de doenças comunitárias e infecções hospitalares (IARIA, 1981; MUNDIN *et al.*, 2003).

Staphylococcus aureus é uma das bactérias Gram-positivas encontradas na microbiota do corpo humano, pode causar infecções superficiais e até algumas disseminadas com elevada

gravidade, a sua importância clínica é devido a incidência de infecções hospitalares graves causadas por amostra multirresistente (TRABULSI, 2005).

Santos *et. al.* (2007), refere que o “*S. aureus* tem aproximadamente entre 0,5 e 1,5µm de diâmetro, são imóveis, não esporulados e geralmente não encapsulados” este microorganismo faz parte da família *Micrococcaceae*, do gênero *Staphylococcus* podendo ser aeróbio ou anaeróbio facultativo, e de morfologia esférica, agrupadas em forma de cachos de uvas.

Staphylococcus aureus são encontrados nas regiões da nasofaringe, fossas nasais, podendo causar infecções simples na pele até uma infecção de caráter mais grave profunda em pacientes debilitados por doenças crônicas, traumas físicos, queimaduras e imunossupressoras, esta é uma das razões pelas quais as infecções estafilocócicas severas são mais frequentemente adquiridas em hospitais. Indivíduos que carregam o *S. aureus* e não apresentam sintomatologia são genericamente conhecidos como “portadores são ou assintomáticos”, sendo considerada uma das principais fontes de transmissão tanto da infecção nosocomial, quanto da comunidade (LU *et al.*, 2005; ONONUGA, OYI ; ONAOLAPO, 2005; SANTOS; DARINI, 2002).

Os *S. aureus* são capazes de promover processos infecciosos, tanto de origem hospitalar quanto comunitária, causados por bactérias do próprio indivíduo, de outros doentes ou de portadores sadios. (MARTINS, 2002, TEIXEIRA *et al.*, 2008; TORTORA, FUNKE e CASE, 2005).

Além dessas infecções o *Staphylococcus aureus* pode causar vários tipos de intoxicações determinadas por uma toxina, chamada esfoliatinas que são produzidas na área da infecção e levadas para áreas distantes através da corrente sanguínea. Uma dessas intoxicações pode ser alimentar, provocada pela ingestão de alimentos contaminados pela bactéria (Trabulsi; 2005).

2 MATERIAIS E MÉTODO

2.1 Amostra

Isolados de amostra nasal, coletada com Swab nasal na UTI do hospital, em pacientes com hospitalizações recentes (tempo inferior a 1 semana). Os Swab foram encaminhados imediatamente para setor de Microbiologia do hospital.

2.2 Coleta

As coletas foram realizadas com a supervisão da enfermeira chefe da CCIH(comissão controle e infecção hospitalar), onde todos os protocolos exigidos foram cumpridos.

2.3 Local de coleta

Foram coletadas do sítio nasal dos pacientes internado em UTI, no período de fevereiro a maio de 2010.

2.4 Análise Microbiológica

Depois de coletadas todas as amostras, foram processadas no laboratório de microbiologia, onde foram submetidas a vários testes.

Primeiramente fez o semeio das amostras em placas de petri com meio seletivo Agar Sangue, em seguida foram incubadas em estufa bacteriológica a 37° C por 24 horas.

As colônias foram identificadas macroscopicamente e pela coloração de Gram (cocos Gram positivos em cachos), prova da catalase (+), prova da coagulase (+) e crescimento em Agar Sal Manitol (colônias amarelas). Para o teste antibiograma, foi utilizado a automatizado MicroScam ® Walk Awy 96SI, Dade Behring (Siemens), utilizando painéis de identificação de bactérias Gram Positivas Pós Combs-21, de acordo com as especificações técnicas do fabricante.

Sendo as amostras consideradas MRSA(*Staphylococcus aureus* resistente meticilina) quando apresentaram perfil de resistência a oxacilina.

Este trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Unieuro, e o processo encontra aguardando parecer.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Amostras de secreções nasais de 20 pacientes hospitalizados na UTI do HRC, foram coletadas com Swabs e identificado os *Staphylococcus aureus* por técnicas laboratoriais padrões, manual e automação para antibiograma. Do total de 20 isolados de *S. aureus*, 07 (35%) foram resistentes a amoxicilina com clavulanato, 12 (60%) dos isolados se mostraram refratários a ampicilina com sulbactam e somente 03 (15%) isolados de *S. aureus* resistentes a ampicilina.

Quase todos os pacientes (95%) que estavam colonizados por *S. aureus* apresentaram cepas resistentes a algum dos antibióticos testados em antibiograma, os quais todos testados são do grupo seletivo de antibióticos para bactérias Gram positivas. Os antibióticos que apresentaram maior capacidade antibacteriana para as cepas isoladas foram penicilina, levofloxacina, ciprofloxacina e ampicilina (com menos quantidades de cepas resistentes, respectivamente, 10, 10, 15 e 15%). As bactérias isoladas apresentaram resistência às tetraciclina e Cefazolina (85 e 60%, respectivamente), reafirmando a pouca praticidade do emprego destes antibióticos para infecções por *S. aureus*, conforme (Tabela 01).

Pesquisas realizadas com cepas de *S. aureus* isoladas de pacientes hospitalizados no Brasil mostraram que 30% a 100% são refratárias à oxacilina (Costa, 1994, Sader, 1998; Souza *et al*, 1998; Teixeira *et al*; 1995). Os isolados de *S. aureus* (35%) deste trabalho foram resistentes à oxacilina (MRSA), corroborando com os dados da literatura e despertando a atenção a este fator, pois mesmo o estado de portador, poderá contribuir para surtos em UTI, contribuindo assim para o aumento das taxas de mortalidades dos pacientes hospitalizados neste setor. O padrão de resistência das bactérias isoladas em pacientes hospitalizados na UTI reflete a frequência com que os antibióticos utilizados na população do Distrito Federal, e que levanta a hipótese que as frequências de *S. aureus* na comunidade sejam similares às infecções nosocomiais.

O farmacêutico apresenta importante papel na automedicação, tornando-se imprescindível para que esta prática seja realizada de forma responsável. Dessa forma, o farmacêutico tendo como especialidade principal o medicamento, tem o dever de informar e orientar com clareza o paciente no ato da dispensação, selecionando de forma criteriosa o fármaco mais adequado, avaliando a necessidade da sua utilização, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida da população.

Tabela 01 – Padrão dos MIC (Concentração Inibitória Mínima) de resistência e Intermediário dos *Staphylococcus aureus* isolados da mucosa nasal de pacientes hospitalizados em UTI

Nº PACIENTES	DROGAS	MIC Resistência	MIC Intermediário	Percentual de Resistência
07	Amox/clav	$\pm \leq 4/2$	-	35%
12	Amp/Sulbactam	$\pm > 16/8$	-	60%
03	Ampicilina	$\pm \leq 0.25$	-	15%
10	Ampicina/BLAC	$\pm > 8$	-	50%
12	Cefazolina	$\pm \leq 8$	-	60%
11	Ceftriaxona	$\pm \leq 8$	-	55%
03	Ciprofloxacina	$\pm > 2$	-	15%
06	Clindamicina	$\pm > 2$	*07	30%
08	Ertapenem	$\pm \leq 2$	-	40%
06	Eritromicina	$\pm > 4$	*05	30%
07	Gentamicina	$\pm > 8$	*01	35%
02	Levofloxacina	$\pm > 4$	*02	10%
07	Oxacilina	$\pm > 2$	-	35%
02	Penicilina	$\pm \leq 0.03$	-	10%
10	Penicilina/BLAC	$\pm > 8$	-	50%
05	Rifampicina	$\pm > 2$	-	25%
17	Tetraciclina	$\pm > 8$	-	85%

* Quantidade de pacientes hospitalizados na UTI do HRC no primeiro trimestre de 2010, que apresentaram colonizações nasais por *S. aureus* com resistência intermediária a antibióticos.

4 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso irracional de antimicrobianos causa transtornos e terríveis conseqüências, não só para o paciente, mas também para o Sistema Único de Saúde (SUS), ocasionando um maior tempo de recuperação do paciente, gerando um aumento significativo nos gastos.

As infecções bacterianas continuam, cada vez mais, a ameaçar a humanidade, só que desta vez causadas por microrganismos resistentes e multiresistentes.

Para uma boa orientação farmacêutica e trabalho em equipes de multiprofissionais no ambiente hospitalar, é de extraordinária importância conhecer os padrões de resistência antimicrobiana, a fim de reduzir ou evitar o uso abusivo de antibióticos, particularmente da vancomicina, reduzindo assim o desenvolvimento de cepas multiresistentes.

De acordo com os dados deste trabalho, especialmente dos *S. aureus* MRSA (Staphylococcus aureus resistente metilina) em mucosa nasal de pacientes hospitalizados em UTI, conclui-se que é de extraordinária importância, o estabelecimento de programas de descolonização dos pacientes portadores, já que estes pacientes podem ser veículos de propagação dessas bactérias no ambiente nosocomial.

REFERÊNCIAS

1. ABRAHAM EP, Chain E. A enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature* 146:837, 1940.
2. Albert A. *Selective Toxicity*. 4th edition, Methuen Co, London, 1968.
3. BAUER AW, Perry DM, Kirby WMM. Drug usage and antibiotic susceptibility of staphylococci. *Journal of the American Medical Association* 173:475-480, 1960.
4. BRUMFITT W, Hamilton-Miller H. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *New England Journal of Medicine* 320:1188-1196, 1989.
5. COSTA JM, Ramos IB, Carvalho DG, Júnior RD. Análise da sensibilidade do *Staphylococcus aureus* hospitalar aos antimicrobianos no período 1988-1993. In: Programa Oficial e Resumos de Trabalhos do VIII Congresso Brasileiro de Infectologia, Porto Alegre-Resumo nº 111, p. 87, 1994.
6. HALEY RW, Hightower AW, Khabbaz RF, Thornsberry C, Martone WJ, Allen JR, Hughes JM. The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in United States hospitals. *Annals of Internal Medicine* 97: 297-308, 1982.
7. IARIA, Sebastião Timo. *Staphylococcus aureus* enterotoxigênico em doces cremosos vendidos em padarias e confeitarias do município de São Paulo, Brasil. *Revista de Saúde Pública, São Paulo*, v. 15, n. 3, jun. 1981.
8. JACOBY GA. Epidemiology of extended-spectrum -lactamases. *Clinical Infectious Diseases* 27:81-83, 1998.
9. LACEY RW. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* and streptococci. *British Medical Bulletin* 40:77-83, 1984.
10. LACEY RW. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* and streptococci. *British Medical Bulletin* 40:77-127-83, 1984.
11. LEVY SB. Microbial resistance to antibiotics. *Lancet* 2:83-88, 1982.
12. LOWY, F.D. *Staphylococcus aureus* infections. *New England Journal of Medicine*. V.339, p.520-532, 1998.

13. LU, P. et al. Risk factors and molecular analysis of community methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage. J. Clin. Microbiol., Washington, DC , v. 43, n. 1, p.132-139, 2005.
14. MARTINS, L. T. *Staphylococcus*. In: TRABULSI, L. R. et al. Microbiologia. 3ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2002. Cap.18, p. 149-156.
15. MALOUIN F, Bryan LE. Modification of penicillin-binding proteins as mechanisms of β -lactam resistance. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 30:1-5, 1986.
16. MAPLE PAC, Hamilton-Miller JMT, Brumfitt W. Worldwide antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 1:537-540, 1989.
17. MAPLE PAC, Hamilton-Miller JMT, Brumfitt W. Worldwide antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 1:537-540, 1989.-83, 1984.
18. MCDONALD S. Transduction of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Lancet 2:1107, 1966.
19. NOVICK R. Plasmids. Scientific American 24:77-90, 1980.
20. ONONUGA, A.; OYI, A. R.; ONAOLAPO, J. A. Prevalence and susceptibility pattern of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates among healthy women in Zaria, Nigéria. Afr. J. Biotechnol., Nairobi, v. 4, n. 11, p. 1321-1324, 2005.
21. PINTO CAG, Santi LQ, Santos AAM, Souza APG, Melo V, Belmok TTA, Silva EB, Roesberg JAQ, Deschamps AVM, Pena PM, Pereira ID, Ochia Comportamento microbiológico das infecções comunitárias no Hospital Municipal Odilon Behrens (HNOB) – jan/94 a dez/95 In: Programa Científico Oficial do IX Congresso Brasileiro de Infectologia, Recife. Resumo nº 413, p184, 1996.
22. ROSSI, F.S.; Ceccon, M.E.J.R.; Krebs, V.L.. Infecções Estafilocócicas Adquiridas nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatais. Pediatria, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 38-47, 2005.
23. SADER H. Resistência bacteriana. Fascículo 1. Laboratórios Pfizer, São Paulo, 1998.
24. SANTOS, A. L. et al. *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar. J. Bras. Patol. Lab., Rio de Janeiro, v. 43, n. 6, p. 413-423, 1994.

25. SANTOS, B. M. O; DARINI, A. L. C. Colonização por *Staphylococcus aureus* em portadores são relacionados de uma creche de Hospital Universitário. *Medicina, Ribeirão Preto*, v. 35, p. 160-172, 2002.
26. SANTOS, Freitas FIS, Siqueira Jr JP. Evolution of drug-resistance in *Staphylococcus aureus* from a brazilian university hospital. *Folha Medica (Br)* 108:101- 103, 1994.
27. SAUNDERS JR. Genetics and evolution of antibiotic resistance. *British Medical Bulletin* 40: 54-60, 1984.
28. SOUZA KMC, Oliveira LA, Ribeiro EL. Susceptibilidade antimicrobiana em um Hospital Universitário. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 31(supl 1):205, 1998.
29. SUASSUNA I. Noções gerais e incidência da resistência bacteriana. In: Gomes AJ (Ed.) *Simpósio Internacional sobre Resistência Bacteriana e Infecções Mistas*, São Paulo, 1982. Anais. São Paulo, Unipress, 1983.
30. TEIXEIRA, M.; SANTOS, M. V. Responsabilidade no controle de infecção. *Rev. Assoc. Paulista Cirurgiões- Dentistas*, v. 53, n. 3, p. 177-189, 2008.
31. TEIXEIRA LA, Resende CA, Ormonde LR, Rosenbaum R, Figueiredo MAS, Lencastre H, Tomasz A. Geographic spread of epidemic multiresistant *Staphylococcus aureus* clone in Brazil. *Journal of Clinical Microbiology* 33: 2400 - 2404 1995.
32. TORTORA, G. J; FUNKE, B. R.; CASE C. L. Bactérias. In: TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. *Microbiologia*. 8. Ed., Porto Alegre: Artmed, 2005.
33. TRABULSI LR. Aspectos médicos da resistência bacteriana a drogas. *Revista de Microbiologia (São Paulo) (supl espec)*: 1-30, 1973.
34. ZULIANI ME, Trabulsi LR. Resistência microbiana a drogas. *Ars Curandi* 5: 50-72, 1972.