

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

Camila Neugebauer Mello

**PRODUÇÃO DE TOXINAS POR *Staphylococcus* sp. ISOLADAS DE AMOSTRAS
DE PELE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Porto Alegre

2020

Camila Neugebauer Mello

**PRODUÇÃO DE TOXINAS POR *Staphylococcus* sp. ISOLADAS DE AMOSTRAS
DE PELE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de **Bacharel(a)** em Biomedicina.

Orientador(a): Prof.^a. Dr^a. Gertrudes Corção

Porto Alegre

2020

CIP - Catalogação na Publicação

Mello, Camila Neugebauer
PRODUÇÃO DE TOXINAS POR *Staphylococcus* sp. ISOLADAS
DE AMOSTRAS DE PELE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA /
Camila Neugebauer Mello. -- 2020.
34 f.
Orientadora: Gertrudes Corção.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto
de Ciências Básicas da Saúde, Curso de Biomedicina,
Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. *Staphylococcus* sp.. 2. Microbioma da Pele. 3.
Toxinas Estafilocócicas. 4. Aloenxertos e Bancos de
Tecidos. I. Corção, Gertrudes, orient. II. Título.

Camila Neugebauer Mello

**PRODUÇÃO DE TOXINAS POR *Staphylococcus* sp. ISOLADAS DE AMOSTRAS
DE PELE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de **Bacharel(a)** em Biomedicina.

Aprovado em: 16 de dezembro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Mercedes Passos Geimba - DEMIP/ICBS/UFRGS

Dr^a. Karine Lena Meneghetti – Responsável Técnica do Laboratório de Biologia Molecular -
SENAI - Chapecó

Prof^a. Gertrudes Corção - DEMIP/ICBS/UFRGS (orientadora)

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, por acreditar em mim e nos meus sonhos. Agradeço por ter me apoiado nos momentos em que mais precisei e por ter me dado o suporte necessário para que eu chegasse até aqui.

À professora e orientadora Gertrudes Corção, pela oportunidade, ensinamentos e por ter conduzido este trabalho com muita paciência e dedicação.

A todos os professores que participaram da minha formação desde a infância até aqui, por contribuírem para o meu crescimento intelectual e pessoal.

A todos os amigos que me incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a minha ausência ao longo da graduação.

Aos colegas do laboratório 222F, por todo o apoio, paciência, conselhos, ensinamentos e momentos de descontração.

Aos demais colegas de graduação que estiveram por perto e me ajudaram de alguma forma ao longo deste percurso.

Finalmente, a todos aqueles que torceram por mim e, direta ou indiretamente, contribuíram para a conclusão deste trabalho.

Muito obrigada!

*Nada na vida deve ser
temido, somente
compreendido.
Agora é hora de compreender mais
para temer menos.*

Marie Curie

RESUMO

Os estafilococos são encontrados colonizando parte da microbiota normal da pele humana, contribuindo para a homeostase cutânea e desempenhando papel importante na função de barreira contra infecções. Entretanto, algumas cepas estafilocócicas podem produzir uma variedade de toxinas extracelulares que podem resultar em uma série de patologias. O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica sobre a capacidade de *Staphylococcus* sp. presentes na microbiota da pele humana produzirem toxinas e a implicação disso na doação de pele alógena para enxertos. Para isso, foi feita uma revisão de literatura, com artigos buscados nas bases de dados PubMed, Google Scholar, SciELO e Lilacs, publicados entre 2015 e 2020. Dos 840 artigos encontrados, 23 artigos foram utilizados para elaboração deste trabalho. Constatou-se que diversos microrganismos fazem parte da microbiota comensal da pele, e geralmente não são patogênicas. Quando patogênicas, podem resultar em infecções clínicas graves como Síndrome do Choque Tóxico, Síndrome da Pele Escaldada e intoxicações alimentares, além disso, também podem ser encontrados colonizando peles de doadores utilizadas para aloenxerto. Os aloenxertos cutâneos são um tratamento providencial para pacientes com grande perda de integridade da pele, e como todo transplante, pode haver contaminação desse material biológico e a transmissão de doenças infectocontagiosas. Bancos de Pele foram criados para reduzir esses desfechos desfavoráveis. Existem alguns estudos sobre a microbiota cutânea, mas nenhum associa a presença de toxinas produzidas por estafilococos em tecidos de pele alógena.

Palavras-chave: *Staphylococcus*. Microbioma. Pele. Toxinas. Aloenxertos.

ABSTRACT

Staphylococci are found by colonizing part of the normal human skin microbiota, contributing to cutaneous homeostasis and playing an important role in the barrier function against infections. However, some staphylococcal strains can produce a variety of extracellular toxins that can result in a number of pathologies. The objective of this work is to make a bibliographic review on the capacity of *Staphylococcus* sp. present in the human skin microbiota produce toxins and the implication of this in the donation of foreign skin for grafts. For this, a literature review was carried out, with articles searched in the PubMed, Google Scholar, SciELO and Lilacs databases, published between 2015 and 2020. Of the 840 articles found, 23 articles were used to prepare this work. It was found that several microorganisms are part of the commensal microbiota of the skin, and are generally not pathogenic. Once pathogenic, they can result in serious clinical infections such as Toxic Shock Syndrome, Scalded Skin Syndrome and food poisoning, in addition to this, they can be also found colonizing donor skins used for allograft. Cutaneous allografts are a providential treatment for patients with great loss of skin integrity, and like any transplant, there may be contamination of this biological material and the transmission of infectious diseases. Skin banks were created to reduce these unfavorable outcomes. There are some studies on the skin microbiota, but none associate the presence of toxin produced by staphylococci in allogeneic skin tissues.

Keywords: *Staphylococcus*. Microbiome. Skin. Toxins. Allografts.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMP – Peptídeo Antimicrobiano

APC – Células Apresentadoras de Antígenos

ETA – Toxina Esfoliativa A

ETB – Toxina Esfoliativa

B Luk – Leucocidina

MHC II – Molécula de Classe II do Complexo Principal de Histocompatibilidade

SEs – Enterotoxinas Estafilocócicas

SSSS - Síndrome da Pele Escaldada Estafilocócica

SST – Síndrome do Choque Tóxico

TSST-1 – Toxina-1 da Síndrome do Choque Tóxico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 OBJETIVOS.....	12
1.1.1 Objetivo geral	12
1.1.2 Objetivos específicos.....	12
2 ARTIGO CIENTÍFICO.....	12
3 CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS	29
ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL.....	33

1 INTRODUÇÃO

A pele é colonizada por diversas unidades microbianas que possuem funcionalidades distintas, mas contribuem para manter os ambientes cutâneos saudáveis. Apesar da sua localização vulnerável, o tecido epitelial estabelece barreiras protetoras que mantêm a superfície da pele íntegra e resistente a uma série de agentes infecciosos. Em indivíduos saudáveis, a pele é colonizada por diferentes espécies de estafilococos, incluindo o *S. aureus* e o *S. epidermidis* (DRÉNO, B. *et al.*, 2016). Alguns desses microrganismos são frequentemente isolados de feridas infectadas e podem representar focos para o desenvolvimento de infecções sistêmicas. Os processos infecciosos mais comuns incluem: infecções da pele, pneumonias, meningites e infecções relacionadas ao uso de próteses e cateteres venosos (NGUYEN, A. T.; TALLENT, S. M., 2017; TAM, K.; TORRES, V. J., 2019).

Sabe-se que as cepas de estafilococos podem produzir uma série de toxinas que possuem potencial de lesar o tecido ou promover atividades biológicas destrutivas. Essas toxinas também podem se difundir pela corrente sanguínea, causando ampla patogenicidade e sintomas em locais distantes do sítio primário da infecção. Dentre os diversos tipos de toxinas existentes, destacam-se as citotoxinas, os superantígenos e as toxinas esfoliativas (TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L., 2017; TAM, K.; TORRES, V. J., 2019).

Os aloenxertos de pele são transplantes amplamente utilizados para o tratamento de queimaduras graves. A cobertura da área lesada é fundamental para a recuperação do paciente, visto que evita uma maior perda volêmica através da ferida exposta e impede a invasão de microrganismos patogênicos, contribuindo também para o reparo tecidual. Entretanto, a contaminação dos aloenxertos ainda é uma realidade em muitos Bancos de Tecidos, sendo a principal causa de complicações nos quadros clínicos de pacientes queimados (CONCEIÇÃO, R. O. *et al.*, 2015; PRETTO, A. S. *et al.*, 2018).

É evidente a importância do conhecimento científico a respeito do assunto, visto que existe uma necessidade da instauração de medidas eficazes para o controle da transmissão de estafilococos patogênicos, tanto nos serviços de saúde quanto na comunidade. Além disso, é fundamental compreender o papel dessas bactérias quanto a sua participação na manutenção da homeostase cutânea e determinar quais espécies são potencialmente patogênicas.

Dessa forma, esta revisão bibliográfica procura compilar dados sobre bactérias do gênero *Staphylococcus* presentes na pele humana com a capacidade de produção de toxinas e a implicação disso na doação de pele alógena para enxertia.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Este estudo tem por objetivo fazer uma revisão de literatura científica sobre a capacidade de bactérias do gênero *Staphylococcus* isoladas de pele humana produzirem toxinas.

1.1.2 Objetivos específicos

- a) Realizar um levantamento bibliográfico em diferentes bancos de dados sobre a produção de toxinas entre diferentes espécies do gênero *Staphylococcus*.
- b) Avaliar quais espécies de *Staphylococcus* sp. produtoras de toxinas estão presentes na pele humana.
- c) Relacionar a produção de toxinas por estafilococos presentes no microbioma cutâneo com a utilização de pele alógena para enxertos.

2 ARTIGO CIENTÍFICO

PRODUÇÃO DE TOXINAS POR *Staphylococcus* sp. ISOLADAS DE AMOSTRAS DE PELE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Camila Neugebauer Mello ⁽¹⁾, Gertrudes Corção⁽¹⁾

[1] Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

RESUMO

Os estafilococos são encontrados colonizando parte da microbiota normal da pele humana, contribuindo para a homeostase cutânea e desempenhando papel importante na função de barreira contra infecções. Entretanto, algumas cepas estafilocócicas podem produzir uma

variedade de toxinas extracelulares que podem resultar em uma série de patologias. O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica sobre a capacidade de *Staphylococcus* sp. presentes na microbiota da pele humana produzirem toxinas e a implicação disso na doação de pele alógena para enxertos. Para isso, foi feita uma revisão de literatura, com artigos buscados nas bases de dados PubMed, Google Scholar, SciELO e Lilacs, publicados entre 2015 e 2020. Dos 840 artigos encontrados, 23 artigos foram utilizados para elaboração deste trabalho. Constatou-se que diversos microrganismos fazem parte da microbiota comensal da pele, e geralmente não são patogênicas. Quando patogênicas, podem resultar em infecções clínicas graves como Síndrome do Choque Tóxico, Síndrome da Pele Escaldada e intoxicações alimentares, além disso, também podem ser encontradas colonizando peles de doadores utilizadas para aloenxerto. Os aloenxertos cutâneos são um tratamento providencial para pacientes com grande perda de integridade da pele, e como todo transplante, pode haver contaminação desse material biológico e a transmissão de doenças infectocontagiosas. Bancos de Pele foram criados para reduzir esses desfechos desfavoráveis. Existem alguns estudos sobre a microbiota cutânea, mas nenhum associa a presença de toxinas produzidas por estafilococos em tecidos de pele alógena.

Palavras-chave: *Staphylococcus*. Microbioma. Pele. Toxinas. Aloenxertos.

INTRODUÇÃO

A pele é colonizada por diversas unidades microbianas que possuem funcionalidades distintas, mas contribuem para manter os ambientes cutâneos saudáveis. Apesar da sua localização vulnerável, o tecido epitelial estabelece barreiras protetoras que mantêm a superfície da pele íntegra e resistente a uma série de agentes infecciosos. Em indivíduos saudáveis, a pele é colonizada por diferentes espécies de estafilococos, incluindo o *S. aureus* e o *S. Epidermidis*¹. Alguns desses microrganismos são frequentemente isolados de feridas

infectadas e podem representar focos para o desenvolvimento de infecções sistêmicas. Os processos infecciosos mais comuns incluem: infecções da pele, pneumonias, meningites e infecções relacionadas ao uso de próteses e cateteres venosos ^{2,3}.

Sabe-se que as cepas de estafilococos podem produzir uma série de toxinas que possuem potencial de lesar o tecido ou promover atividades biológicas destrutivas. Essas toxinas também podem se difundir pela corrente sanguínea, causando ampla patogenicidade e sintomas em locais distantes do sítio primário da infecção. Dentre os diversos tipos de toxinas existentes, destacam-se as citotoxinas, os superantígenos e as toxinas esfoliativas ^{3,4}.

Os aloenxertos de pele são transplantes amplamente utilizados para o tratamento de queimaduras graves. A cobertura da área lesada é fundamental para a recuperação do paciente, visto que evita uma maior perda volêmica através da ferida exposta e impede a invasão de microrganismos patogênicos, contribuindo também para o reparo tecidual. Entretanto, a contaminação dos aloenxertos ainda é uma realidade em muitos Bancos de Tecidos, sendo a principal causa de complicações nos quadros clínicos de pacientes queimados ^{5,6}.

É evidente a importância do conhecimento científico a respeito do assunto, visto que existe uma necessidade da instauração de medidas eficazes para o controle da transmissão de estafilococos patogênicos, tanto nos serviços de saúde quanto na comunidade. Além disso, é fundamental compreender o papel dessas bactérias quanto a sua participação na manutenção da homeostase cutânea e determinar quais espécies são potencialmente patogênicas.

Dessa forma, esta revisão bibliográfica procura compilar dados sobre bactérias do gênero *Staphylococcus* presentes na pele humana com a capacidade de produção de toxinas e a implicação disso na doação de pele alógena para enxertia.

MÉTODOS

Esse trabalho foi realizado a partir de uma revisão da literatura nas bases de dados

PubMed, Google Scholar, SciELO e Lilacs, em um período compreendido entre 2015 e 2020. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: *Staphylococcus*, microbioma, pele, toxinas e aloenxertos. Na seleção dos artigos, foram utilizados critérios como o interesse para o assunto e a relevância acerca do tema dos quais se retirou as informações que conduziram à escrita deste trabalho.

Somando-se todas as bases de dados, foram encontrados 840 artigos. Após a leitura dos títulos dos artigos, notou-se que alguns deles se repetiram nas diferentes bases e outros não preenchiam os critérios deste estudo. Foram então selecionados 50 artigos para leitura do resumo e excluídos os que não diziam respeito ao propósito deste estudo. Após a leitura dos resumos, foram selecionados 31 artigos que preenchiam os critérios inicialmente propostos e que foram lidos por completo. Na seleção final, 23 artigos foram utilizados para a elaboração deste trabalho.

MICROBIOMA DA PELE HUMANA

Uma grande variedade de microrganismos coloniza as superfícies internas e externas do corpo humano. Esses microrganismos são organizados em estruturas comunitárias complexas que interagem com o hospedeiro em virtude de sinais fornecidos pelo sistema imune e adaptativo. O microbioma da pele humana é o conjunto genômico de todos os microrganismos - bactérias, fungos, vírus e outros parasitas - que habitam a pele de indivíduos saudáveis ⁷.

Como a principal interface de comunicação entre o corpo humano e o meio ambiente, a pele atua como uma barreira física para prevenir a invasão de patógenos estranhos ao mesmo tempo em que fornece um lar para comunidades microbianas, constituindo uma relação simbiótica entre microrganismos e hospedeiro que é essencial para a saúde do organismo ⁸.

Os microrganismos residentes constituem a microbiota comensal da pele e são rotineiramente encontrados na superfície epitelial, podendo se restabelecer caso haja uma

perturbação do ecossistema. Já os microrganismos transitórios surgem do meio ambiente e persistem por horas ou dias antes de desaparecer. Em condições normais, ambos os grupos não são patogênicos. Entretanto, se a microbiota residente for perturbada e não conseguir se restabelecer, os microrganismos transitórios poderão se proliferar de forma oportunista, representando focos para o desenvolvimento de doenças que variam desde infecções cutâneas (relativamente benignas) até infecções sistêmicas potencialmente fatais ¹⁹.

O número de microrganismos identificados a partir da pele humana é altamente heterogêneo e tem se expandido significativamente com o avanço das técnicas de genotipagem. Em pesquisas recentes de sequenciamento de indivíduos saudáveis, descobriu-se que a composição do microbioma depende da fisiologia local da pele, e está relacionada a microambientes úmidos, secos e sebáceos. As regiões mais úmidas do corpo, como as axilas e a região entre as pernas, apresentam uma maior população microbiana. Nessas áreas, predominam organismos Gram- positivos, tais como: *Corynebacterium* spp. e *Staphylococcus aureus*. Já as bactérias *Staphylococcus epidermidis* predominam nas áreas mais secas da pele e *Propionibacterium* spp. predominam nas regiões sebáceas ¹⁹.

A relação entre hospedeiro e microrganismos colonizantes é muito complexa e também pode ser influenciada por fatores ainda não esclarecidos. Atualmente, a pesquisa sobre o microbioma da pele foi ampliada para além dos questionamentos clássicos acerca da patogenicidade dos microrganismos para as implicações da sua utilização em benefício do nosso bem-estar ¹⁰. Futuramente, com os procedimentos de sequenciamento de nova geração, mais rápidos e acessíveis financeiramente, a análise do microbioma poderá se tornar um exame diagnóstico de rotina para prever doenças, tratá-las e projetar novas terapias com implicações para o tratamento personalizado ¹¹.

GÊNERO *Staphylococcus*

Os estafilococos correspondem a um grupo de bactérias Gram-positivas que crescem em diversas formas, que vão desde isolados, aos pares, em cadeias curtas ou agrupamentos semelhantes a cachos de uvas. Os estafilococos são capazes de crescer e produzir doenças em uma variedade de condições – atmosfera aeróbica e anaeróbica, na presença de concentrações elevadas de sal e a temperaturas variando desde 18°C a 40°C. Atualmente, o gênero é composto por 49 espécies e 27 subespécies, muitas das quais são encontradas associadas à pele e membranas mucosas do homem e de outros animais ¹¹.

Os estafilococos estão frequentemente relacionados a uma série de processos infecciosos oportunistas comuns em indivíduos hospitalizados e da comunidade ^{12,13}. Em humanos, são reconhecidas duas espécies principais: *Staphylococcus epidermidis* – um organismo não patogênico, reconhecido como mais isolado em amostras clínicas – e *Staphylococcus aureus* – uma espécie mais comumente associada a condições patológicas ¹⁴.

A espécie *S. epidermidis* geralmente está associada à biofilmes e sepses de dispositivos, como: sepse relacionada à cateter, endocardite pós-prótese valvar e infecções relacionadas a drenos. Em geral, as infecções causadas por essas bactérias são essencialmente oportunistas e de origem hospitalar, visto que essa espécie compõe a microbiota endógena humana e não produz toxinas danosas ao hospedeiro ^{14,15}. Um estudo recente demonstrou que o *S. epidermidis* têm capacidade de suprimir a inflamação induzindo a secreção de Interleucina-10, uma citocina anti-inflamatória, por células apresentadoras de antígeno (APC). Além disso, também secreta ácidos lipoteicóicos que inibem tanto a liberação de citocinas inflamatórias quanto a inflamação desencadeada por lesão ¹⁶.

O *S. aureus* é o agente com o maior poder patogênico dos estafilococos, sendo reconhecido como um grande problema mundial. Essa bactéria é residente das passagens nasais de 30% da população, e desses sítios anatômicos, o *S. aureus* pode contaminar a pele e membranas mucosas do hospedeiro, superfícies ou outros indivíduos por contato direto ou por

aerossol, podendo ocasionar infecções graves e difíceis de tratar por conta dos seus fatores de virulência e mecanismos de resistência aos antimicrobianos atualmente utilizados ^{4,17}. Principalmente em pacientes diabéticos e imunocomprometidos, ou nos extremos de idade, infecções como bacteremia, sepse, endocardite e osteomielite são comumente causadas por esse agente patogênico ^{2,18}.

Além de tais patologias causadas pelo próprio organismo, o *S. aureus* é capaz de liberar toxinas que resultam em doenças como a Síndrome do Choque Tóxico, Síndrome da Pele Escaldada, intoxicação alimentar, entre outras ². Em um contexto de desbalanço entre os componentes da barreira cutânea, o *S. aureus* é capaz de atravessar a epiderme, desencadeando a expressão de citocinas inflamatórias com IL-4, IL-13 e IL-22 ⁸. Comparado ao seu parente mais inócuo, o *S. epidermidis*, o *S. aureus* têm cerca de 300 mil pares de bases a mais em seu genoma e grande parte desse material genético adicional codifica uma variedade impressionante de fatores de virulência e mecanismos de evasão das defesas do hospedeiro ⁴.

TOXINAS ESTAFILOCÓCICAS

Os estafilococos possuem uma variedade de características que os permite penetrar o ambiente, permanecer em um nicho (aderir e colonizar), obter acesso a nutrientes e escapar da eliminação pelas respostas protetoras imunes e não imunes do hospedeiro. Muitos dos mecanismos que essas bactérias usam para manter seus nichos e os subprodutos do crescimento bacteriano podem causar danos ao organismo do hospedeiro humano. A capacidade das bactérias de produzir lesões, denominada patogenicidade ou virulência, depende da expressão de genes existentes no cromossomo bacteriano ou em um plasmídeo e que codificam os chamados fatores de virulência ^{11,19,20}.

Os fatores de virulência expressos por estafilococos podem ser componentes estruturais ou relacionados à síntese de diversas enzimas e toxinas. As toxinas frequentemente são o fator

primário que contribui para as propriedades patogênicas desses microrganismos ^{11,20}. Como essas substâncias são solúveis em fluidos corporais, elas podem se difundir facilmente no sangue, sendo transportadas por todo o corpo e podendo causar febre, distúrbios cardiovasculares, diarreia e choque. Além disso, podem inibir a síntese proteica, destruir células e vasos sanguíneos e danificar o sistema nervoso central ⁴.

Dentre os diversos tipos de toxinas existentes, aqui destacam-se três principais categorias: as citotoxinas, os superantígenos e as toxinas esfoliativas (Tabela 1). Coletivamente, essas exotoxinas modulam o sistema imunológico do hospedeiro e são críticas para o estabelecimento de infecções ³. Em muitos casos, a bactéria não precisa crescer para que os sintomas ocorram. Isso porque a doença é decorrente da presença da toxina no organismo e não pela bactéria em si ¹¹.

Tabela 1: Exotoxinas produzidas por *Staphylococcus* sp. e suas funções na infecção.

Toxinas	Função
Citotoxinas	Atacam as membranas, promovendo a lise celular.
Enterotoxinas (SEs)	Superantígenos responsáveis por infecções alimentares.
TSST-1	Superantígeno responsável pela Síndrome do Choque Tóxico.
Esfoliativas A e B	Promove a clivagem do estrato granuloso na epiderme, causando síndromes cutâneas severas.

Dentre as citotoxinas, as mais comuns são as hemolisinas alfa, beta, delta e gama, que atacam as membranas e fazem a lise de células-alvo, além das leucocidinas (Luk), que atacam a série branca sanguínea. Já as toxinas esfoliativas (ETA e ETB) são proteases que podem afecionar a pele e causar a Síndrome da Pele Escaldada Estafilocócica (SSSS), uma doença

caracterizada pela formação de bolhas e descamação superficial da pele, que afeta predominantemente neonatos, bebês e pacientes imunocomprometidos ^{19,21}.

Os superantígenos representam a maior família de exotoxinas produzidas por estafilococos, incluindo as enterotoxinas estafilocócicas (SEs) e a toxina-1 da síndrome do choque tóxico (TSST-1). Essas toxinas possuem a capacidade de ligarem-se à molécula de classe II do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC II) de APC, ocasionando a proliferação de células T e uma produção excessiva de citocinas ^{3,22}.

Devido a sua propriedade termoestável, as SEs conseguem permanecer ativas no alimento após o processamento térmico, representando um risco potencial para a saúde pública. No Brasil, *S. aureus* está envolvido em grande parte dos casos de surtos alimentares, causando os sintomas característicos da doença, tais como náuseas, vômito, dores abdominais e diarreia ^{23,24}. A TSST-1, é responsável pela Síndrome do Choque Tóxico (SST), uma doença sistêmica aguda caracterizada por febre alta, vômito, diarreia, hipotensão arterial, descamação da pele, erupções cutâneas e acometimento de pelo menos mais três sistemas orgânicos - gastrointestinal, muscular, membrana mucosa, renal, hepática, hematológica ou sistema nervoso central ^{3,22}.

A gama de doenças causadas por *S. aureus* reflete a diversidade de fatores de virulência produzidos por esse patógeno. *S. aureus* dedica uma quantidade significativa de energia na produção de fatores de virulência para escapar da vigilância imunológica e sobreviver em ambientes hostis. Entretanto, a produção de muitos fatores de virulência que servem ao mesmo propósito pode ser um desperdício desses recursos limitados e também ser desvantajosa para a sobrevivência. Isso sugere que a bactéria pode ter adquirido esses fatores de virulência aparentemente redundantes para se adaptar a diferentes locais de infecção, além de se proteger caso um dos fatores se torne ineficaz ^{3,19}.

ALOENXERTOS DE PELE E O BANCO DE TECIDOS

O trauma térmico compromete a integridade funcional da pele pois perturba o equilíbrio hídrico e o controle da temperatura interna do corpo. Um dos fatores mais críticos no manejo e reparo de lesões em pacientes com grandes perdas cutâneas é a adequada cobertura da ferida diretamente exposta ao ambiente, de modo a evitar maiores perdas volêmicas e infecções bacterianas oportunistas. Os aloenxertos cutâneos têm a função de um curativo biológico e pode ser um tratamento oportuno para pacientes queimados, principalmente em situações de escassez de áreas doadoras de enxertos de pele do próprio paciente. Nestes casos, o transplante de pele é considerado uma terapêutica, favorecendo a reabilitação e aumento da expectativa de sobrevida desses indivíduos ^{5,6}.

Entretanto, os aloenxertos também não são completamente isentos de riscos, tendo como principal desvantagem a possibilidade de ser um potencial veículo transmissor de doenças infectocontagiosas. A contaminação de feridas pelos enxertos utilizados continua sendo uma complicação frequente de queimaduras graves e é responsável por mais de 50% de todas as mortes relacionadas a essa condição. Para redução desta ameaça foram criadas instituições denominadas Bancos de Tecidos, que atuam desde a captação até a distribuição do material, seguindo normatizações rígidas que asseguram qualidade e segurança ao indivíduo receptor ^{5,25}. Diferente de qualquer outra forma de tratamento, o transplante envolve, além do paciente e da equipe médica, uma terceira figura: o doador. Este é quem disponibiliza os órgãos e os tecidos que darão aos receptores a possibilidade de tratamento, sendo, portanto, o elemento mais importante para o sucesso do processo de doação-transplante. Sendo assim, o Banco de Pele deve realizar uma rigorosa avaliação sobre o histórico social, clínico e sorológico dos possíveis doadores, observando critérios que contraindicam a doação. Antes da retirada da pele, ainda é realizada uma minuciosa inspeção física do corpo do doador. A presença de lesões de pele ou mucosas que sugiram doenças malignas ou sexualmente transmissíveis, tatuagens,

cicatrizes, incisões cirúrgicas anteriores, uso de drogas injetáveis, icterícia, hepatomegalia e linfadenopatia difusa têm indicação de investigação complementar e na ausência de dados objetivos, são excludentes para a doação ⁶.

A qualidade da pele implica em garantir baixas taxas de contaminação em todas as fases de manipulação. Ainda assim, a contaminação pode ocorrer pela presença da microbiota do doador, do ambiente de coleta ou por falha em algum momento da captação e processamento da pele. Por isso, nas etapas seguintes à triagem, coletam-se amostras dos aloenxertos com o intuito de realizar testes microbiológicos ^{5,6}. Conceição *et al.* (2015) avaliaram a prevalência de contaminação microbiológica dos aloenxertos do Banco de Tecidos do Instituto Central do Hospital de Clínicas de São Paulo e observaram uma taxa de contaminação de 38,2% na fase de captação e 28,7% na fase de processamento do tecido. Dentre os microrganismos isolados nos aloenxertos de pele foram encontrados 24% de contaminação por *Staphylococcus epidermidis*.

Vários patógenos cutâneos (por exemplo, *Staphylococcus aureus*) são conhecidos por induzir a proliferação de moléculas antimicrobianas e produção de citocinas pró-inflamatórias por meio de receptores imunes inatos cutâneos. Em paralelo, microrganismos comensais residentes (por exemplo, *Staphylococcus epidermidis*) ajudam a manter a homeostase, diminuindo a liberação de citocinas após lesão cutânea ou submetendo-se à fermentação para restringir o crescimento excessivo de outras bactérias comensais. Diversas patologias cutâneas sugerem um desequilíbrio dessa microbiota, mesmo sem evidências de infecção clínica. Assim, alterações bacterianas provavelmente promovem mudanças sutis na função da pele e defesa imunológica no local da queimadura, o que propicia complicações mais graves ²⁵.

Plichta *et al.* (2017), observaram que a pele não queimada de pacientes queimados exibe um microbioma semelhante ao da margem da queimadura. Esses dados sugerem que após lesão por queimadura traumática, ocorre uma mudança global na função antimicrobiana da pele,

podendo ser uma fonte de falha do enxerto, infecções, e/ou complicações infecciosas nesses pacientes. Foi determinado que as respostas do peptídeo antimicrobiano (AMP) são prejudicadas em pacientes queimados, o que provavelmente influencia, ou é influenciado por alterações na microbiota cutânea residente. Além disso, mudanças na osmolaridade cutânea causadas por lesões térmicas podem facilitar a proliferação de microrganismos, fornecendo nutrientes que normalmente são limitados na superfície da pele.

O uso prolongado de antimicrobianos tópicos e sistêmicos também favorece a seleção de estafilococos resistentes a diferentes classes de medicamentos, causando problemas terapêuticos ainda mais graves devido a maior persistência dessas cepas no ambiente cutâneo e possivelmente a liberação de toxinas. Zbucnea *et al.* (2015) analisaram os tipos de bactérias isoladas de feridas infectadas em pacientes queimados e encontraram 22,9% de contaminação por *Staphylococcus aureus* multirresistentes a uma série de antibióticos. Por isso, o melhor método para diminuir a morbidade e mortalidade continua a ser a prevenção de queimaduras e infecções, através da identificação dos fatores de risco, programas de prevenção de queimaduras, sistemas de vigilância e maior investimento em pesquisa. Da mesma forma, a análise das taxas de prevalência de contaminação é fundamental para pontuar eventuais falhas nos processos, permitindo o estabelecimento de ações corretivas e/ou preventivas para o gerenciamento do risco ^{5,26}.

DISCUSSÃO

Através da revisão da literatura, foi possível constatar que diversos microrganismos fazem parte da microbiota comensal da pele, e que em praticamente todas as situações, não são patogênicos, oferecendo resistência contra agentes infecciosos através da competição por espaço e nutrientes. Porém, observa-se que quando a barreira é quebrada, principalmente em

grandes traumas, tais microrganismos podem se tornar patógenos oportunistas, com destaque especial para o gênero *Staphylococcus*.

Os estafilococos patogênicos são conhecidos por mediar a proliferação de células T e a liberação de citocinas pró-inflamatórias por meios de receptores imunes cutâneos. Em contrapartida, microrganismos comensais residentes ajudam a manter a homeostase, suprimindo os efeitos inflamatórios após lesão cutânea e restringindo o crescimento excessivo de outras bactérias comensais. Dessa forma, observa-se que dentro do mesmo gênero bacteriano, cada espécie apresenta um mecanismo inflamatório diferente, de forma a proteger ou atacar a pele humana, resultando em infecções leves ou potencialmente fatais.

A importância clínica apresentada por *S. aureus* é decorrente de uma série de doenças causadas por esses microrganismos. A grande diversidade de toxinas produzidas por esse patógeno sugere que a bactéria pode ter adquirido esses mecanismos de virulência para se adaptar a diferentes ambientes e condições nutricionais, além de se proteger caso um desses fatores se torne ineficaz.

Como todo transplante, os aloenxertos não são isentos de riscos, uma vez que existe a possibilidade de contaminação desse material biológico e a transmissão de doenças infectocontagiosas. Além disso, o tempo de hospitalização e o uso prolongado de antimicrobianos aumentam a taxa de resistência aos medicamentos de escolha, causando infecções que podem ser graves e difíceis de tratar. Dessa forma, é importante ressaltar a necessidade do tratamento da pele doada antes e durante o procedimento de enxertia, visto que apenas um desses passos não garante certeza de esterilidade do tecido.

Apesar de conhecido o tipo de contaminação das peles utilizadas para aloenxertos, verificou-se uma escassez de artigos científicos e *guidelines* que relacionem a presença das toxinas produzidas por estafilococos nesses tecidos, embora isso possa representar o descarte do aloenxerto ou a falha do transplante. Portanto, são necessários estudos que determinem a

presença dessas toxinas em enxertos de pele humana e avaliem a possibilidade de inativá-las, considerando que as mesmas podem permanecer no tecido mesmo após a sua esterilização. Além disso, faz-se necessário estudos que avaliem a possibilidade de bactérias do gênero *Staphylococcus*, principalmente de outras espécies que não *S. aureus*, apresentarem ou não genes associados à produção de toxinas.

CONCLUSÃO

A coleta de informações sobre os microbiomas dérmicos e epidérmicos pode ser útil para monitorar a condição da pele ao longo da vida e ajudar a prever o surgimento de doenças e a resposta aos tratamentos. Além disso, entende-se que apesar dos procedimentos adotados pelo Banco de Tecidos, a contaminação ainda é comum nesses locais, havendo a necessidade de análises periódicas das taxas de prevalência de contaminação e elaboração de indicadores de controle microbiológicos para aumentar a segurança de todos os aloenxertos de pele que são captados, processados, armazenados e liberados para uso clínico.

REFERÊNCIAS

1. Dréno B, Araviiskaia E, Berardesca E, Gontijo G, Viera MS, Xiang LF, et al. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [internet]. 2016 [acesso em 9 novembro 2020]; 30(12): 2038-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6084363>.
2. Nguyen AT, Tallent SM. From commensal to consumer: *Staphylococcus aureus* toxins, diseases, and detection methods. *J AOAC Int* [internet]. 2018 [acesso em 10 novembro 2020]; 101(4): 1127-7. Disponível em: <https://academic.oup.com/jaoac/article/101/4/1127/5654015>.

3. Tam K, Torres VJ. Staphylococcus aureus Secreted Toxin and Extracellular Enzymes. *Microbiol Spectr* [internet]. 2019 [acesso em 11 novembro 2020]; 7(2). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6422052>.
4. Tortora GJ, Funke BR, Case CL. *Microbiologia*. 12a. ed. Porto Alegre: Artmed; 2017.
5. Conceição RO, Paggiaro AO, Isaac C, Polo E, Autran S, Carvalho VF, et al. Determinação da Prevalência de Contaminação nos Aloenxertos do Banco de Tecidos. *Rev Saúde* [internet]. 2015 [acesso em 15 novembro 2020]; 9(1-2). Disponível em: <http://revistas.ung.br/index.php/saude/article/view/2068/1638>.
6. Pretto AS, Pretto L, Souza AFD, Chem EM, Ely PB, Bonamigo RR. Allogeneic skin donors from a tissue bank in southern brazil: clinical and epidemiological profiles and microbial colonization of skin. *Int J Dermatol* [internet]; 2018 [acesso em 16 novembro 2020] 58(3): 325-7. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijd.14254>.
7. Lunjani N, Hlela C, O'Mahony L. Microbiome and skin biology. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [internet]. 2019 [acesso em 7 novembro 2020]; 19(4): 328-5. Disponível em: https://journals.lww.com/co-allergy/Fulltext/2019/08000/Microbiome_and_skin_biology.10.aspx.
8. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* [internet]. 2018 [acesso em 7 novembro 2020]; 16(3): 143-12. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>.
9. Cardoso VM. *O Microbioma Humano* [dissertação]. Porto: Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa; 2015.
10. Cundell AM. Microbial Ecology of the Human Skin. *Microb Ecol* [internet]. 2018 [acesso em 9 novembro 2020]; 76(1): 113-7. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00248-016-0789-6>.

11. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Microbiologia Médica*. 8a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017.
12. Kim MW, Greenfield BK, Snyder RE, Steinmaus CM, Riley LW. The association between community-associated *Staphylococcus aureus* colonization and disease: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* [internet]; 2018 [acesso em 10 novembro 2020] 18(1). Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-018-2990-3>.
13. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler Jr VG. *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clin Microbiol Rev* [internet]; 2015 [acesso em 10 novembro 2020] 28(3): 603-58. Disponível em: <https://cmr.asm.org/content/28/3/603.long>.
14. Madigan MT, Martinko JM, Bender KS, Buckley DH, Stahl DA. *Microbiologia de Brock*. 14a. ed. Porto Alegre: Artmed; 2016.
15. Le KY, Park MD, Otto M. Immune Evasion Mechanisms of *Staphylococcus epidermidis* Biofilm Infection. *Front Microbiol* [internet]; 2018 [acesso em 12 novembro 2020] 9(1). Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.00359/full>.
16. Baldwin HE, Bhatia ND, Friedman A, Eng RM, Seite S. The Role of Cutaneous Microbiota Harmony in Maintaining a Functional Skin Barrier. *J Drugs Dermatol* [internet]; 2017 [acesso em 10 novembro 2020] 16(1): 12-6. Disponível em: <https://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961617P0012X>.
17. Jenul C, Horswill AR. Regulation of *Staphylococcus aureus* Virulence. *Microbiol Spectr* [internet]; 2019 [acesso em 12 novembro 2020] 7(2). Disponível em: <https://www.asmscience.org/content/journal/microbiolspec/10.1128/microbiolspec.GP-P3-0031-2018>.

18. Rossi CC, Pereira FM, Giambiagi-Demarval M. Espécies de *Staphylococcus* subestimadas e seu papel na disseminação da resistência antimicrobiana. *Genet Mol Biol* [internet]; 2020 [acesso em 10 novembro 2020] 43(1). Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/gmb/v43n1s2/1415-4757-GMB-43-1-s02-e20190065.pdf>.
19. Kong C, Neoh HM, Nathan S. Targeting *Staphylococcus aureus* Toxins: A Potential form of Anti-Virulence Therapy. *Toxins (Basel)* [internet]; 2016 [acesso em 12 novembro 2020] 8(3). Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/8/3/72>.
20. Oliveira D, Borges A, Simões M. *Staphylococcus aureus* toxins and their molecular activity in infectious diseases. *Toxins (Basel)* [internet]; 2018 [acesso em 11 novembro 2020] 10(6). Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/10/6/252>.
21. Pietrocola G, Nobile G, Rindi S, Speziale P. *Staphylococcus aureus* Manipulates Innate Immunity through Own and Host-Expressed Proteases. *Front Cell Infect Microbiol* [internet]; 2017 [acesso em 12 novembro 2020] 7(1). Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2017.00166/full>.
22. Pitchenin LC, Brandão LNS, Rosa JMA, Kagueyama FC, Alves AS, Rocha ISM, et al. Occurrence of toxin genes in *Staphylococcus pseudintermedius* from diseased dogs and other domestic and wild species. *J Infect Dev Ctries* [internet]; 2017 [acesso em 15 novembro 2020] 11(12): 957-4. Disponível em: <https://jidc.org/index.php/journal/article/view/31626602/1786>.
23. Acosta AC, Santos SJ, Albuquerque L, Soares KDA, Mota RA, Medeiros ES. Frequência de genes codificadores de toxinas em *Staphylococcus aureus* isolados de tanques de leite comunitários. *Pesq Vet Bras* [internet]; 2017 [acesso em 12 novembro 2020] 37(7): 691-5. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en/biblio-895474>.

24. Teixeira CMS, Figueiredo MA. Qualidade Microbiológica do Leite Bovino no Brasil Associada a *Staphylococcus aureus*. Rev Cien Vet Saúde Publ [internet]; 2018 [acesso em 12 novembro 2020] 6(1): 196-20. Disponível em: <http://periodicos.uem.br/ojs/index.php/RevCiVet/article/view/41172>.
25. Plichta JK, Gao X, Lin H, Dong Q, Toh E, Nelson DE, et al. Cutaneous Burn Injury Promotes Shifts in the Bacterial Microbiome in Autologous Donor Skin: Implications for Skin Grafting Outcomes. Shock [internet]; 2017 [acesso em 15 novembro 2020] 48(4): 441-7. Disponível em: https://journals.lww.com/shockjournal/Fulltext/2017/10000/Cutaneous_Burn_Injury_Promotes_Shifts_in_the.8.aspx.
26. Zbucnea A, Racasan O, Falca V, Mitache C, Vladescu C. Epidemiologic and Bacteriologic Study of the Burned Patients from the Plastic Surgery Department of the County Emergency Hospital of Ploiești, over a 4 Years Period (2010-2013). Chirurgia (Bucur) [internet]; 2015 [acesso em 16 novembro 2020] 110(4): 362-5. Disponível em: <https://www.revistachirurgia.ro/pdfs/2015-4-362.pdf>.

3 CONCLUSÃO

A coleta de informações sobre os microbiomas dérmicos e epidérmicos pode ser útil para monitorar a condição da pele ao longo da vida e ajuda a prever o surgimento de doenças e a resposta aos tratamentos. Além disso, entende-se que apesar dos procedimentos adotados pelo Banco de Tecidos, a contaminação ainda é comum nesses locais, havendo a necessidade de análises periódicas das taxas de prevalência de contaminação e elaboração de indicadores de controle microbiológicos para aumentar a segurança de todos os aloenxertos de pele que são captados, processados, armazenados e liberados para uso clínico.

REFERÊNCIAS

ACOSTA, A. C. *et al.* Frequência de genes codificadores de toxinas em *Staphylococcus aureus* isolados de tanques de leite comunitários. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 37, n. 7, p. 691-696, Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en/biblio-895474>>. Acesso em: 12 novembro 2020.

BALDWIN, H. E. *et al.* The Role of Cutaneous Microbiota Harmony in Maintaining a Functional Skin Barrier. *Journal of Drugs in Dermatology*, v. 16, n. 1, p. 12-18, 2017. Disponível em: <<https://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961617P0012X>>. Acesso em: 10 novembro 2020.

BYRD, A. L.; BELKAID, Y.; SEGRE, J. A. The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, v. 16, n. A1, p. 143-155, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>>. Acesso em: 7 novembro 2020.

CARDOSO, V. M. O microbioma humano. 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015. Disponível em: <<https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/5545>>. Acesso em: 7 novembro 2020.

CONCEIÇÃO, R. O. *et al.* Determinação da Prevalência de Contaminação nos Aloenxertos do Banco de Tecidos. *Revista Saúde, Guarulhos*, v. 9, n. 1-2, 2015. Disponível em: <<http://revistas.ung.br/index.php/saude/article/view/2068/1638>>. Acesso em: 15 novembro 2020.

CUNDELL, A. M. Microbial Ecology of the Human Skin. *Microbial Ecology*, v. 76, n. 1, p. 113- 120, 2018. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00248-016-0789-6>>. Acesso em: 9 novembro 2020.

DRÉNO, B. *et al.* Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 30, n. 12, p. 2038-2047, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6084363>>. Acesso em: 9 novembro 2020.

JENUL, C.; HORSWILL, A. R. Regulation of *Staphylococcus aureus* Virulence. *Microbiology Spectrum*, v. 7, n. 2, 2019. Disponível em: <<https://www.asmscience.org/content/journal/microbiolspec/10.1128/microbiolspec.GPP3-0031-2018>>. Acesso em: 12 novembro 2020.

KIM, M. W. *et al.* The association between community-associated *Staphylococcus aureus* colonization and disease: a meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, v. 18, n. 1, 2018. Disponível em: <<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-018-2990-3>>. Acesso em: 10 novembro 2020.

KONG, C.; NEOH, H. M.; NATHAN, S. Targeting *Staphylococcus aureus* Toxins: A Potential form of Anti-Virulence Therapy. *Toxins*, v. 8, n. 3, 2016. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6651/8/3/72>>. Acesso em: 12 novembro 2020.

LE, K. Y.; PARK, M. D.; OTTO, M. Immune Evasion Mechanisms of *Staphylococcus epidermidis* Biofilm Infection. *Frontiers in Microbiology*, v. 9, n. 1, 2018. Disponível em:

<<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.00359/full>>. Acesso em: 12 novembro 2020.

LUNJANI, N.; HLELA, C.; O'MAHONY, L. Microbiome and skin biology. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, v. 19, n. 4, p. 328-333, 2019. Disponível em: <https://journals.lww.com/co-allergy/Fulltext/2019/08000/Microbiome_and_skin_biology.10.aspx>. Acesso em: 7 novembro 2020.

MADIGAN, M. T. *et al.* *Microbiologia de Brock*. 14a. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. *Microbiologia Médica*. 8a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

NGUYEN, A. T.; TALLENT, S. M. From commensal to consumer: *Staphylococcus aureus* toxins, diseases, and detection methods. *Journal of AOAC International*, v. 101, n. 4, p. 1127-1134, 2018. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jaoac/article/101/4/1127/5654015>>. Acesso em: 10 novembro 2020.

OLIVEIRA, D.; BORGES, A.; SIMÕES, M. *Staphylococcus aureus* toxins and their molecular activity in infectious diseases. *Toxins*, v. 10, n. 6, 2018. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6651/10/6/252>>. Acesso em: 11 novembro 2020.

PIETROCOLA, G. *et al.* *Staphylococcus aureus* Manipulates Innate Immunity through Own and Host-Expressed Proteases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, Pavia, v. 7, n. 1, 2017. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2017.00166/full>>. Acesso em: 12 novembro 2020.

PITCHENIN, L. C. *et al.* Occurrence of toxin genes in *Staphylococcus pseudintermedius* from diseased dogs and other domestic and wild species. *Journal of Infection in Developing Countries*, v. 11, n. 12, p. 957-961, 2017. Disponível em: <<https://jidc.org/index.php/journal/article/view/31626602/1786>>. Acesso em: 15 novembro 2020.

PLICHTA, J. K. *et al.* Cutaneous Burn Injury Promotes Shifts in the Bacterial Microbiome in Autologous Donor Skin: Implications for Skin Grafting Outcomes. *Shock*, v. 48, n. 4, p. 441-448, 2017. Disponível em: <https://journals.lww.com/shockjournal/Fulltext/2017/10000/Cutaneous_Burn_Injury_Promotes_Shifts_in_the.8.aspx>. Acesso em: 15 novembro 2020.

PRETTO, A. S. *et al.* Allogeneic skin donors from a tissue bank in southern brazil: clinical and epidemiological profiles and microbial colonization of skin. *International Journal of Dermatology*, v. 58, n. 3, p. 325-332, 2018. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijd.14254>>. Acesso em: 16 novembro 2020.

ROSSI, C. C.; PEREIRA, M. F.; GIAMBIAGI-DEMARVAL, M. Espécies de *Staphylococcus* subestimadas e seu papel na disseminação da resistência antimicrobiana. *Genética e Biologia Molecular*, Ribeirão Preto, v. 43, n. 1, 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/gmb/v43n1s2/1415-4757-GMB-43-1-s02-e20190065.pdf>>. Acesso em: 10 novembro 2020.

TAM, K.; TORRES, V. J. Staphylococcus aureus Secreted Toxin and Extracellular Enzymes. *Microbiology Spectrum*, v. 7, n. 2, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6422052>>. Acesso em: 11 novembro 2020.

TEIXEIRA, C. M. S.; FIGUEIREDO, M. A. Qualidade Microbiológica do Leite Bovino no Brasil Associada a Staphylococcus aureus. *Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública*, v. 6, n. 1, p. 196-216, 2018. Disponível em: <<http://periodicos.uem.br/ojs/index.php/RevCiVet/article/view/41172> >. Acesso em: 12 novembro 2020.

TONG, S. Y. C. *et al.* Staphylococcus aureus Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 28, n. 3, p. 603-661, 2015. Disponível em: <<https://cmr.asm.org/content/28/3/603>>. Acesso em: 10 novembro 2020.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. *Microbiologia*. 12a. ed. Porto Alegre: Artmed; 2017.

ZBUCHEA, A. *et al.* Epidemiologic and Bacteriologic Study of the Burned Patients from the Plastic Surgery Department of the County Emergency Hospital of Ploiești, over a 4 Years Period (2010-2013). *Chirurgia, Bucharest*, v. 110, n. 4, p. 362-367, 2015. Disponível em: <<https://www.revistachirurgia.ro/pdfs/2015-4-362.pdf>>. Acesso em: 16 novembro 2020.

ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL

Artigos de revisão : os artigos de revisão têm no máximo 3.500 palavras (excluindo resumo, título, referências e ilustrações) e devem ser acompanhados de um resumo não estruturado de até 250 palavras. São permitidas cinco ilustrações (tabelas e figuras). O manuscrito deve ser organizado nas seguintes seções: título, título corrente, resumo (não estruturado), texto do manuscrito, agradecimentos, declaração de conflito de interesses, suporte financeiro, referências e legendas das figuras.

A fonte preferida é Times New Roman, tamanho 12, com espaçamento duplo ao longo do texto, legendas das figuras e referências, com margens de no mínimo 3 cm.

Página de rosto: A página de rosto deve conter os nomes dos autores em ordem direta e sem abreviaturas, juntamente com as afiliações institucionais na seguinte seqüência: instituição do autor, departamento, cidade, estado e país.

Título: o título deve ser o mais conciso, claro e informativo possível. Não deve conter abreviações e não deve exceder 250 caracteres.

Título de corrida: O título de corrida pode incluir até 100 caracteres.

Resumo estruturado: o resumo estruturado deve resumir os resultados obtidos e as principais conclusões de forma que um leitor ainda não familiarizado com o tema específico do artigo possa compreender as implicações do artigo. O resumo não deve ultrapassar 250 palavras e deve ser estruturado com os seguintes títulos: Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões.

Palavras-chave: três a seis palavras-chave devem ser listadas imediatamente abaixo do resumo estruturado.

Introdução: a introdução do artigo deve ser breve e indicar os objetivos para os quais o estudo foi realizado. Estudos anteriores devem ser citados apenas quando essenciais.

Métodos: Os métodos usados no estudo devem ser claros e suficientemente detalhados, para que os leitores e revisores possam entender exatamente o que foi feito e permitir a replicação do estudo por outros. As técnicas padrão precisam apenas ser referenciadas.

Resultados: a seção de resultados deve ser um relato conciso e impessoal das novas informações (todas as descobertas positivas e negativas relevantes) reveladas pelo estudo.

Discussão: A seção de discussão deve ser limitada ao significado das novas informações e bem discutida, considerando a relevância clínica, pontos fortes e limitações do estudo. Não inclua uma revisão geral do tópico. Mantenha a discussão concisa e relevante. As principais conclusões devem ser apresentadas como último parágrafo da seção de discussão.

Referências: Somente as referências citadas no texto devem ser incluídas na lista ao final do manuscrito. As referências devem ser numeradas consecutivamente em ordem progressiva com algarismos arábicos conforme aparecem no texto. A lista de referências deve ser formatada de acordo com o estilo Vancouver. Todos os autores, até seis, devem ser listados. Para sete ou mais autores, liste os primeiros seis, seguidos de “et al.” Digite a lista de referências em uma página separada no final do manuscrito, usando espaçamento duplo.

Referências numeradas a comunicações pessoais, dados não publicados ou manuscritos “em preparação” ou “submetidos para publicação” não devem ser listados entre as referências. As citações no texto devem ser indicadas usando os números de referência apropriados como sobrescritos para a palavra correspondente, separados por vírgula ou hífen. Os títulos dos periódicos referenciados devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no *Index Medicus*.

Tabelas: As tabelas devem ser digitadas em espaçamento simples, com título descritivo curto (posicionado acima da tabela) e enviadas em arquivos separados. As legendas de cada tabela devem ser colocadas abaixo da tabela. Todas as tabelas devem ser numeradas em algarismos arábicos e citadas consecutivamente no texto. As tabelas não devem ter linhas verticais, ao passo que as linhas horizontais devem ser reduzidas ao mínimo. As tabelas devem ter no máximo 18 cm de largura por 23 cm de altura, utilizando fonte Arial, tamanho 9.