

# INFECÇÕES POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

## RESUMO

*Pseudomonas aeruginosa* compreendem um grande número de espécies de bacilos Gram-negativos, diferenciados por meio de provas bioquímicas, formação de pigmentos, teste de sensibilidade a antibióticos, números e localização dos flagelos, é considerado oportunista podendo causar várias infecções e a maioria dessas infecções é adquirida nos Hospitais, principalmente em Unidades de Terapia Intensiva (U.T. I), (6), esta espécie habita o solo, água e vegetais e podem ser encontrada na pele, nos Hospitais, as vias de transmissão são representadas por desinfetantes, respiradores, alimentos e água. (1,2)

As infecções por esta bactéria são mais frequentes em pacientes hospitalizados imunodeprimidos, principalmente as infecções localizadas, em consequência de processos cirúrgicos ou queimaduras resultando em bacteremias severas. (6)

Esta espécie é naturalmente resistente a vários tipos de antibióticos, pela presença de uma membrana dupla (que é rica de uma molécula de Lipopolissacarídeo - L.PS, sendo esta uma endotoxina) envolvendo cada célula bacteriana, que impede a entrada de determinados antibióticos na célula. (2).

Palavras-Chave: Antibióticos; Infecção; Hospitais.

## OBJETIVO

- Apresentar as principais infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa*;
- Descrever o Controle de Resistência aos Antimicrobianos e Critérios de utilização;
- Citar os Prováveis Fatores de Virulência;
- Transmitir informações sobre resistência, fatores de risco e focos de infecção por *Pseudomonas aeruginosa*.

## 1. INTRODUÇÃO

O gênero *Pseudomonas* constitui a família denominada Pseudomonadaceae, os membros desta família caracterizam-se como bacilos gram-negativos retos ou ligeiramente curvos, aeróbios estritos, a maioria das cepas apresenta motilidade por meio de um ou mais flagelos polares, utiliza glicose e outros carboidratos oxidativamente e em geral são citocromo oxidase positivos (5,9) é um agente patogênico oportunista que pode causar doenças como: Infecções do Trato Urinário, Infecções no Sistema Respiratório, Infecções da Pele e dos Tecidos Moles, Infecções Oftalmológicas, Infecções Ósseas e Articulares e outras infecções sistêmicas. (4)

Uma característica da espécie é a capacidade de produzir um pigmento azul-esverdeado (piocianina), denominado de bacilo piocianico, encontrado em pacientes com queimaduras ou fibrose cística, estes pacientes são mais propensos a transmitir a infecção por *Pseudomonas aeruginosa* devido ao estado imunodeprimidos.

As infecções urinárias estão associadas ao uso de cateteres ou sondas, em alguns pacientes a bactéria provoca pneumonia mortal através do uso de respiradores contaminados. (6), esta bactéria permanece como um dos mais prevalentes agentes das infecções hospitalares, pela habilidade que possui de se desenvolver no próprio ambiente hospitalar, como no ar, em reservatórios de água e outros fluídos, e em superfícies inanimadas que cercam o paciente, proporcionando focos de contato e de transmissão. (6)

Atualmente, esta bactéria é responsável por aproximadamente quinze por cento dos casos (15%) de bacteremia causada por germes Gram-negativos, a mortalidade nestes casos chega a ser de cinquenta por cento (50%), o diagnóstico da infecção é feita pela cultura do material proveniente do processo infeccioso. (7), esta espécie é naturalmente resistente á vários tipos de antibióticos devido a uma barreira de permeabilidade oferecida por sua membrana exterior Lipopolissacarídeo – L.P.S. , quando as bactérias Gram-negativas invadem a corrente sanguínea, o Lipopolissacarídeo desencadeia uma série de sintomas, como febre alta e queda da pressão arterial, essas bactérias possuem uma grande facilidade para trocar material genético (DNA) entre cepas da mesma espécie e mesmo entre espécies diferentes, quando sofre uma alteração genética como mutação, ou adquire material genético que lhe confere resistência a um antibiótico, posteriormente compartilham seu DNA com outras cepas de bactérias e a cepa secundária ocasionalmente torna-se resistente (2), a bactéria produz uma série de substâncias que participam da patogênese da infecção, a toxina A é a mais tóxica, tendo mecanismo de ação idêntico ao da toxina diftérica, bloqueando a síntese protéica e inibindo o fator de alongamento EF-2, esta bactéria é resistente ao poder bactericida do soro,

mas é sensível a fagocitose em presença de opsoninas (proteínas que se ligam á partículas antigênicas, facilitando a fagocitose), amostras não produtoras de toxina A são menos virulentas. A respeito dos avanços tecnológicos em relação ao desenvolvimento de drogas de maior potência antibacteriana, suas características naturais de resistência a mantêm em papel de destaque referente às dificuldades terapêuticas. (6)

**2. Grupos Principais de Pseudomonídeos: *fluorescentes, stutzeri, alcaligenes, pseudomallei, acidovorans e diminuta.***

Grupo Fluorescente: Todas as espécies deste grupo são caracterizadas pela produção de um pigmento hidrossolúvel, a pioverdina, que aparece como uma fluorescência branca a azul-esverdeada sob luz ultravioleta, a produção de pigmentos fluorescentes é particularmente estimulada em meios com alta concentração de fosfatos, apenas uma espécie a *Pseudomonas aeruginosa* produz o característico azul hidrossolúvel, a piocianina, a *Pseudomonas aeruginosa* é o Pseudomonídeo mais freqüente isolado de amostras clínicas, a infecção é especialmente prevalente entre pacientes com queimaduras, fibrose cística, leucemia aguda, transplante de órgãos e drogas endovenosas, as infecções são observadas em sítios onde exista tendência ao acúmulo de umidade: traqueostomias, cateteres permanentes, queimaduras, ouvido externo (ouvido de nadador) e feridas cutâneas exsudativos, a exsudação de pus azulado, com odor de uvas produzido pela piocianina. (5,9)

Grupo *Putida* e *Fluorescens*: São encontrados em águas e solos e podem existir em reservatórios de água no ambiente hospitalar, podem ser parte da microbiota normal da faringe e são patógenos oportunistas para o homem, foi relatada a produção de septicemia por *Pseudomonas putida* relacionada com cateter em pacientes com câncer e artrite séptica, as duas espécies foram relacionadas com bacteremia produzida por transfusões de sangue. (5,9)

Grupo *Stutzeri*: São desnitrificantes de solo e podem crescer em condições anaeróbias em meios contendo nitratos, produzindo nitrogênio gasoso, encontram-se amplamente distribuída em solos e águas e já foi isolada de esterco, palha, esgoto, águas paradas, alimentos preparados para bebês, equipamentos hospitalares e cosméticos para olhos, em raras ocasiões foi associada a infecções como otite média, conjuntivite, pneumonia, artrite asséptica, endocardite, meningite em paciente HIV - positivo, infecções de enxertos vasculares sintéticos e de feridas traumáticas, é sensível à maioria dos antibióticos, as cepas são móveis

por meio de flagelos polares monotríquios, podem crescer em meio com nitrato como única fonte de nitrogênio e com acetato como única fonte de carbono para obter energia. (5,9)

Grupo *Alcaligenes*: Caracterizam-se por ser assacarolíticos ou fracamente sacarolíticos em meio O.F de glicose (oxidação/fermentação), os membros destes grupos são *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas pseudoalcaligenes* e as espécies de *Pseudomonas* que reduzem tanto nitratos como nitrito a gás, sua capacidade de atuar como patógenos humanos foi demonstrado apenas em raras ocasiões, foram relatadas infecções oculares, empiema e um caso de endocardite fatal produzido por *Pseudomonas alcaligenes*. (5,9)

Grupo *Pseudomallei*: Todas as espécies deste grupo são facilmente diferenciáveis das de outros grupos de *Pseudomonádeos* por sua propriedade de resistência ao grupo de antibióticos da Polimixina (Polimixina B e Colistina), é parasita obrigatório de animais, primariamente cavalos, mulas e burros, que produz uma infecção respiratória conhecida como “Mormo”, em raras ocasiões pode ser transmitido ao homem, através de uma abrasão cutânea, é a única espécie imóvel do gênero, os outros membros desse grupo foram associados a enfermidades humanas, as infecções são adquiridas por contato com o microrganismo mediante a inalação de pó ou diretamente através de fissuras na pele. (5,9)

Grupo *Acidovorans*: Consiste em microrganismos anteriormente denominados *Pseudomonas acidovorans*, *testosteroni* e *Camamonas terrigena*, em 1987 foi proposto que os microrganismos conhecidos como *Pseudomonas acidovorans* e *P. testosteroni* fossem colocados no gênero *Camamonas*, junto com a espécie *C. terrigena*, todos são móveis por meio de um tufo polar de até seis flagelos com a característica diferencial de possuírem um comprimento espiral longo, não produzem ácido no meio O.F de glicose, por isso, esses microrganismos são agrupados como *pseudomonádeos alcalinos*, entre os membros deste grupo, *C.acidovorans* é o isolado com maior frequência de amostras biológicas e usualmente não é considerado patogênico, pode ser diferenciado com facilidade pelas reações ácidas em meios O.F de manitol e é acetamida-positivo, apresenta a característica particular de produzir uma reação de indol alaranjada, devido á produção de ácido antranílico á partir de triptona. (5,9)

Grupo *Diminuta*: Todas as espécies do grupo foram transferidas para o novo gênero *Brevindimonas* (que significa bactérias com comprimento de espira curto) ,este grupo é

representado por duas espécies: *B. diminuta* e *B. vesicularis*, também estão incluídas entre os *pseudomonídeos* alcalinos, porque reagem com a maioria dos carboidratos ou o fazem muito fracamente, este grupo é caracterizado pela presença de um único flagelo polar de espiras muito estreitas, já foi relatado que a *B. diminuta*, mas não a *B. vesicularis*, produz ácido glutárico quando cultivada em Agar tripticase-soja. (5,9)

## **2.1 PRINCIPAIS INFECÇÕES CAUSADAS POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* E TERAPIA ANTIBIÓTICA**

### **2.1.2 Principais Infecções**

-Infecções Otológicas: Otites – É uma infecção do canal auditivo externo, conhecida como ouvido do nadador, decorrente da exposição prolongada a água doce, ou a otite externa maligna, esta infecção causa uma dor intensa e lesão nervosa e é mais comum em indivíduos diabéticos. (8,2)

-Infecções Oftalmológicas: A *Pseudomonas aeruginosa* pode produzir úlceras no olho após penetrá-lo através de uma lesão oftálmica de uma lente de contato ou de um líquido para lente de contato contaminado. (8,2)

-Infecções Ósseas e Articulares: Osteomielite – É uma infecção óssea causada por bactérias e algumas vezes causada por fungo, quando um osso é infectado, a sua parte interna e macia (medula óssea) edemacia (acúmulo de líquido anormal no espaço intersticial), com a pressão exercida pelo tecido edemaciado contra a parede interna rígida do osso, os vasos sanguíneos da medula podem ser comprimidos e ocorre uma redução ou uma interrupção da irrigação sanguínea ao osso, e sem irrigação sanguínea adequada, partes do osso podem morrer á partir do osso a infecção pode disseminar-se para o exterior causando abscessos (formações purulentas) nos tecidos moles (músculos) adjacentes, os ossos podem ser infectados através da corrente sanguínea, pela invasão direta e por tecidos moles adjacentes, a corrente sanguínea pode transportar uma infecção de uma parte do corpo até os ossos, as infecções também podem ocorrer no local de fixação de uma peça de metal a um osso, como ocorre nas fraturas do quadril, os microrganismos podem invadir o osso através de fraturas expostas durante uma cirurgia óssea ou á partir de objetos contaminados que perfurem o osso.

-Articulares: A artrite infecciosa é uma infecção do líquido sinovial e dos tecidos de uma articulação, os microrganismos atingem a articulação através da corrente sanguínea, uma articulação pode ser infectada de forma direta quando contaminada durante uma cirurgia, através de uma injeção ou de uma lesão, diferentes bactérias podem infectar uma articulação, as mais conhecidas são as Gram-negativas. A articulação torna-se vermelha e quente e a sua movimentação ou o contato com a região afetada provocam muita dor, ocorre acúmulo de líquido na articulação infectada causando edema e rigidez, o paciente pode apresentar febre e calafrios. (3)

-Infecções da Pele e Tecidos Moles: A infecção produz uma erupção cutânea de áreas preto-violáceas, essas áreas apresentam uma lesão no centro circundada por uma região hiperemiada e edemaciada, a erupção ocorre na axila e na virilha, exemplo: a Foliculite da banheira, é uma erupção cutânea formada por pequenas pústulas com uma gota de pus no centro, as infecções graves ocorrem com maior frequência em hospitais e o microrganismo é encontrado com frequência em áreas úmidas como pias e coletores de urina. (8,2)

-Infecções do Trato Respiratório: A *Pseudomonas aeruginosa* pode causar Pneumonia grave em pacientes hospitalizados e principalmente nos pacientes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), resultante de aspirações associadas á ventilação mecânica. (8,2)

-Infecções do Trato Urinário: Trata-se da presença de bactérias na urina, com o passar do tempo essas bactérias multiplicam-se e enquanto não houver um tratamento adequado, as bactérias atacam qualquer nível do aparelho urinário desde a bexiga até os rins, os microrganismos invadem o trato urinário através de duas vias possíveis: 1- extremidade inferior do trato urinário, no homem, o orifício localizado na glândula e na mulher o orifício uretral localizado na vulva; 2- outra via de entrada de bactérias são o sangue e os vasos linfáticos, a colonização dessas bactérias pode ser facilitada por fatores como: obstrução urinária causando aumento da próstata, doenças neurológicas e traumatismos na coluna, corpo estranho por uso de sondas vesicais, cálculos renais e outros fatores como gravidez, diabetes e menopausa. Este tipo de infecção pode se desenvolver na Uretra causando Uretrite, na Bexiga causando Cistite e nos Rins causando Pielonefrite (infecção urinária complicada). (8)

-Bacteremia: São fatais em pacientes hospitalizados e imunodeprimidos, as bactérias invadem o sangue de indivíduos com queimaduras e aqueles que apresentam um Câncer, sem tratamento, uma infecção grave pode levar ao choque e a óbito. (2)

-Endocardite: Os indivíduos que receberam uma válvula cardíaca artificial são mais vulneráveis a contrair a infecção, as válvulas cardíacas naturais também podem ser infectadas, especialmente entre os usuários de drogas. (2)

## 2.2 ANTIMICROBIANOS COM ATIVIDADE CONTRA *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

-Penicilinas: Piperacilina; Piperacilina + Tozabactam; Ticarcilina+ Clavulanato.

-Cefalosporinas: Ceftazidima e Cefepima.

-Carbapenems: Imipenem + Cilastina e Meropenem.

-Monobactâmico: Aztreonam

-Aminoglicosídeos: Gentamicina; Amicacina e Tobramicina.

-Quinolonas: Ciprofloxacino e Levofloxacino

## 2.3 CONTROLE DE ANTIMICROBIANOS E CRITÉRIOS DE UTILIZAÇÃO:

ANTIMICROBIANO	CRITÉRIOS DE UTILIZAÇÃO
Amoxicilina/Clavulanato	Infecções comunitárias de pele, insuficiência vasculares, Pneumonias comunitárias em situações que se queira preservar a função renal; Pneumonias comunitárias que não responderam á Penicilina Cristalina.
Ticarcilina/Clavulanato	Infecções por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente aos aminoglicosídeos; Infecções presumidas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e Pneumonia ou infecções

	urinária hospitalares.
Cefazolina	Infecções comunitárias de pele e trato respiratório que não responderam ao tratamento inicial com Cefalosporinas. Infecção urinária em gestante, quando não puder ser tratada por medicação via oral.
Ceftazidima	Infecções por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente aos Aminoglicosídeos. Infecções presumidas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Leucopênicos/aplásicos com febre (em associação).
Ceftriaxona	Infecções Hospitalares respiratórias e do trato urinário, por germe resistente; Meningites neonatais e bacterianas não especificadas e Abscesso cerebral.
Clindamicina	Infecções comunitárias de pele, principalmente pé diabético e outras insuficiências vasculares; Infecções abdominais polimicrobianas com envolvimento de anaeróbios.
Meropenem	Tratamento de processos infecciosos que não responderam á sucessivos antimicrobianos de largo espectro.
Vancomicina	Infecções por <i>Staphylococcus aureus</i> sensível somente á droga, Leucopênicos / Aplásicos com febre (em associação).
Pefloxacino	Infecções urinárias ou do trato respiratório, comunitárias ou hospitalares que não podem ser tratadas por via oral e nas quais se deseja poupar a função renal.
Ciprofloxacino	Infecções por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente aos aminoglicosídeos, em especial as intra – abdominais.



**2.4 PROVÁVEIS FATORES DE VIRULÊNCIA: ESPECÍFICOS DE *PSEUDOMONAS***

Comum para Bactérias Gram-negativas	Propriedade
<b>FATORES</b>	<b>AÇÕES</b>
Polissacarídeo Capsular	Aderência, Antifagocítica
Fímbrias	Aderência (respiratória)
Endotoxina	Febre, choque
Proteases	Necrosante, Dano tissular, Inibição de anticorpos e Neutrófilos.
Elastase	Dano do endotélio vascular, inibição de neutrófilos.
Exotoxina A e Exoenzima S (estável)	Inibição da síntese protéica, dano celular, dermonecrose.
Leucocidina	Lítica para Leucócitos
Hemolisina	Tóxica para Macrófagos alveolares
Fosfolipase C	Hemólise, dano tissular.
Pigmentos	Inibidor de Certas Bactérias .

**2.5 DIAGNÓSTICO / MORFOLOGIA E IDENTIFICAÇÃO:**

O diagnóstico é feito pela cultura do material proveniente do processo infeccioso, o germe cresce facilmente e de maneira rápida em meios de cultura comum. Algumas amostras hemolisam o sangue, *Pseudomonas aeruginosa* forma colônias redondas e lisas de coloração esverdeada fluorescente, produz pigmento azulado não fluorescente, a piocianina que se difundem no Ágar, outras espécies não produzem piocianina, muitas amostras também produzem o pigmento vermelho escuro, piorrubina ou pigmento negro, a piomelanina, esta espécie de diferentes tipos de colônias podem exibir várias atividades enzimáticas e bioquímicas bem como padrões de suscetibilidade de antimicrobianos, as culturas das amostras clínicas de pacientes com fibrose cística originam colônias mucóides de *Pseudomonas aeruginosa* em consequência da superprodução de alginato, um exopolissacarídeo.

Exames Laboratoriais: Amostras: devem-se obter amostras de lesões cutâneas, pus, urina, sangue, líquido cefalorraquidiano, escarro e outro material conforme o tipo de infecção.

Esfregaços: os bastonetes gram-negativos são normalmente visualizados nos esfregaços, não há nenhuma característica morfológica específica passível de diferenciar *Pseudomonas* em amostras de bastonetes entéricos em outros bastonetes gram-negativos. (5,1,9)

Cultura: as amostras são semeadas em Ágar-sangue e nos meios diferenciais comuns utilizados para o crescimento de bastonetes gram-negativos entéricos, *P. aeruginosa* não fermenta a lactose, sendo facilmente diferenciada das bactérias fermentadoras de lactose, a cultura é o teste específico para o diagnóstico de infecção por *P. aeruginosa*.

Característica de Crescimento: oxidase-positiva e cresce bem a 37-42°C; seu crescimento à 42°C ajuda a diferenciá-la de outras espécies de *Pseudomonas*, não fermenta carboidratos, porém muitas cepas oxidam a glicose, a identificação baseia-se na morfologia das colônias, na positividade da oxidase, na presença de pigmentos característicos e no crescimento à 42°C, a diferenciação da *Pseudomonas aeruginosa* de outras espécies baseia-se na atividade bioquímica exigindo testes com grande número de substratos. (1,5,9)

## **2.6 EPIDEMIOLOGIA E CONTROLE:**

A espécie habita o solo, água e vegetais e é encontrada com maior freqüência na pele de pacientes hospitalizados e imunodeprimidos. Nos Hospitais as vias de transmissão são representadas por água, alimentos, respiradores, desinfetantes e são constantemente introduzidos no ambiente hospitalar através de frutas, legumes, vegetais, por visitantes ou pacientes transferidos de outras Unidades Hospitalares, para fins epidemiológicos, as cepas podem ser tipadas de acordo com as piocianinas ou como os imunotipos de lipopolissacarídeo, a vacina de tipos adequados quando administrados a pacientes a alto risco, confere alguma proteção contra Sepsis por *P. aeruginosa*, este tratamento tem sido utilizado em pacientes com Leucemia, Queimaduras, Fibrose Cística e Imunossupressão.

A disseminação por *Pseudomonas aeruginosa* é devida à elevada resistência á antibióticos e anti-sépticos. (1,5,9)

## **2.7 FARMACOTERAPIA:**

São prescritos dois antibióticos, pois a *Pseudomonas* são intrinsecamente resistentes e as defesas do hospedeiro com freqüência estão debilitadas, a Gentamicina ou Tobramicina com

uma Penicilina, como a Ticarcilina, ou uma Cefalosporinas de 3ª Geração, especialmente a Ceftazidima, são a medicação habitual. (5,9)

**CONCLUSÃO:**

Os eventos infecciosos estão cada vez mais freqüentes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), dentre as infecções que mais acometem pacientes graves, está à infecção pulmonar, destacando a pneumonia associada á ventilação mecânica, a presença de microrganismos multiresistentes tem aumentado excessivamente em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), devida á este fato medidas de controle e prevenção de infecções tem se tornado muito necessários, em especial nos cuidados com pacientes internados nestas unidades e que estão imunodeprimidos, com a queda de defesas no organismo, exige um uso mais intenso de antibióticos do que em outras circunstâncias e uma das razões para isso ocorrer é devido a estas características críticas do paciente, estes microrganismos convivem com um ambiente repleto de antibióticos e acabam desenvolvendo mecanismos de defesa e vão se adaptando ao ambiente, favorecendo uma pressão seletiva de resistência elevada, esta resistência é resultado de uma intervenção que é o uso excessivo e inadequado de antibióticos e não há como revertê-la, mas se pode minimizar o problema usando adequadamente os antibióticos para manter sua vida útil por mais tempo.

Os profissionais da área da saúde deveriam tentar diminuir o número de vezes em que administram um determinado antibiótico e depois que se opta por administrar, deveriam aumentar a intensidade do antibiótico de acordo com as necessidades de cada paciente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1- Arruda EA, Infecção hospitalar por *Pseudomonas aeruginosa*, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 1998; 31:503-504.

2 - Infecções por *Pseudomonas aeruginosa*, seção 17; 177 Infecções bacilares.  
[www.msd\\_brazil.com/msdbrazil/pacientes/manual\\_merck/mm\\_sec17\\_177](http://www.msd_brazil.com/msdbrazil/pacientes/manual_merck/mm_sec17_177)

Acessado em 19/01/2008

3 Infecções Ósseas e Articulares - <http://www.osteomielite.tripod.com/index.html>

Acessado em 24/02/2008

4- - Infecção Urinária – Nefrologia [www.abcdasaude.com.br/artigophp?258](http://www.abcdasaude.com.br/artigophp?258)

Acessado em 02/02/2008

5- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC, Diagnóstico Microbiológico 5ª Ed. Medsi, São Paulo, 2001.

6- Pneumonias Hospitalares - Revista Prática Hospitalar, Ano X, nº58, Julho/Agosto 2008.  
[www.praticahospitalar.com.br/pratica%2028.html](http://www.praticahospitalar.com.br/pratica%2028.html)

7- Trabulsi LR, Alterthum F, Gompertz OF, Candeias JAN, Microbiologia 3ª Ed. Atheneu, São Paulo, 1999.

8 - USP Revista - Diagnóstico Bacteriológico 2001; 134 ;

[www.fmrp.usp.br/revista/2001/vol34n1/diagnostico\\_bacteriologico.pdf/infecções do trato urinário.com.br](http://www.fmrp.usp.br/revista/2001/vol34n1/diagnostico_bacteriologico.pdf/infecções_do_trato_urinário.com.br) - Acessado em 27/02/2008

9- Winn W.Jr., Allen SD, Janda WM, Koneman EW, Procop G, Schreckenberger PC, Woods G, Diagnóstico Microbiológico 6ª Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2008.