

1                   **UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS**  
2                   **FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
3                   **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
4  
5  
6  
7  
8  
9

10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17                   **CAROLINA RANGEL DE LIMA SANTOS**  
18  
19  
20

21  
22  
23  
24  
25                   Vigilância epidemiológica de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina  
26                   isolados de um hospital terciário público de Dourados/MS  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42

CAROLINA RANGEL DE LIMA SANTOS

45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91

Vigilância epidemiológica de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina  
isolados de um hospital terciário público de Dourados/MS

Área do CNPq: 40101096

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação  
em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências da Saúde  
da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD),  
para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde

Área de concentração: Doenças Crônicas e Infecto-  
Parasitárias

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Silvana Beutinger Marchioro





# UFGD

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO APRESENTADA POR CAROLINA RANGEL DE LIMA SANTOS, ALUNA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, ÁREA DE CONCENTRAÇÃO “DOENÇAS CRÔNICAS E INFECTO-PARASITÁRIAS”.

Aos trinta dias de outubro de dois mil e dezoito as 8h, em sessão pública, realizou-se na Sala de Videoconferência da Biblioteca do Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados, a Defesa de Dissertação intitulada “*Vigilância epidemiológica de Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de um hospital terciário público de Dourados-MS” apresentada pela mestranda CAROLINA RANGEL DE LIMA SANTOS, do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, à Banca Examinadora constituída pelos membros: Profa. Dra. Silvana Beutinger Marchioro/UFGD (presidente/orientador), Prof. Dr. Sebastião Martins de Souza Neto/UFGD (membro titular), Profa. Dra. Herinta Coeto Neitzke Abreu/UFGD-FCS (membro titular), Dra. Sara Santos Bernardes/UFGD-FCS (membro suplente). Iniciados os trabalhos, a presidência deu a conhecer ao candidato e aos integrantes da Banca as normas a serem observadas na apresentação da Dissertação. Após o candidato ter apresentado a sua Dissertação, os componentes da Banca Examinadora fizeram suas arguições. Terminada a Defesa, a Banca Examinadora, em sessão secreta, passou aos trabalhos de julgamento, tendo sido o candidato considerado APROVADO, fazendo *jus* ao título de MESTRE EM CIÊNCIAS DA SAÚDE. Os membros da banca abaixo assinados atestam que o Profa. Dra. Silvana Beutinger Marchioro participou de forma remota desta defesa de dissertação, considerando a candidata APROVADA conforme declaração anexa. Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente ata, que vai assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Dourados, 30 de outubro de 2018.

Prof. Dr. Sebastião Martins de Souza Neto

*Sebastião Martins de Souza Neto*

Profa. Dra. Herintha Coeto Neitzke Abreu

*Herintha Coeto Neitzke Abreu*

Profa. Dra. Silvana Beutinger Marchioro

*Silvana B. Marchioro*

Participação Remota

(PARA USO EXCLUSIVO DA PROPP)

ATA HOMOLOGADA EM: \_\_/\_\_/\_\_, PELA PROPP/ UFGD.

94

## AGRADECIMENTOS

95

96

97       Primeiramente a Deus, por me permitir momentos tão especiais e me manter de pé  
98frente a cada dificuldade me mostrando sempre o caminho certo a seguir. Aos meus pais  
99Edson e Salete que nunca mediram esforços para me dar a melhor criação possível. Por me  
100ensinarem a ser forte e por acreditarem sempre no meu potencial. A vocês sou eternamente  
101grata e devo todas as minhas vitórias. Ao meu irmão, Guilherme pela amizade,  
102companheirismo e carinho. E em especial ao meu esposo Alessandro por toda paciência,  
103carinho e principalmente pelos estímulos em sempre estar buscando aprimoramento para  
104minha carreira. Obrigada por acreditarem sempre em mim, são as pessoas mais importantes  
105no mundo pra mim. À minha orientadora Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Silvana Beutinger Marchioro, muito  
106obrigada pela excelente orientação, pelos ensinamentos, paciência e amizade. Obrigada por  
107entender minhas limitações e me incentivar a superá-las. Muito obrigada por ter sido sempre  
108tão presente, por confiar em mim e por me proporcionar diversas oportunidades de  
109crescimento profissional.

110       A professora Simone Simionatto pela ajuda e apoio em todos os momentos  
111necessários. Obrigada por toda a atenção, por todos os ensinamentos e constantes conselhos  
112científicos.

113       Aos meus grandes amigos Kesia e Marcelo muito obrigada pelo apoio nos momentos  
114difíceis e principalmente pela amizade e risadas nesses anos de convívio. Vocês foram  
115essenciais nessa etapa da minha vida do começo ao fim. Podem ter certeza que eu amo vocês  
116mais que tereré.

117       Aos colegas do LPCS, Flora, Murilo, Isabela, Laisa, Gleici, Júlio, Nilson, Iara,  
118Andressa obrigada por toda ajuda, incentivo e sincera amizade. Por todos os momentos de  
119alegria que compartilhamos nesses anos. A Universidade Federal da Grande Dourados e ao  
120Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde. A todos que de alguma forma  
121contribuíram para elaboração desse trabalho, meus sinceros agradecimentos.

122

## EPÍGRAFE

123

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

Sem perceber você se tornou meu assunto favorito,

147

minha música predileta,

148

meu pensamento constante, meu avesso.

149

Sem perceber tem mais de você em mim do que eu mesma...

150

151

(Mamãe Carol)

152

153

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

154

155 Figura 1 – Microscopia eletrônica de varredura de *Staphylococcus aureus*.....12

156 Figura 2 – Modelo de como a *PVL* pode mediar a necrose tecidual.....16

157 Figura 3 – Representação da destruição enzimática do antimicrobiano.....18

158 Figura 4 – Representação da alteração do local de ação do antibiótico19

159 Figura 5 – Características genéticas dos elementos *SCCmec* I-XIII.....21

160

161

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

162	
163	
164A	Adenina
165Ab. Axilar	Abcesso axilar
166ATCC	American Type Culture Collection
167attBsc: SCC <sub>mec</sub>	Attachment site
168BEC	Clone pandêmico brasileiro
169Bla <sub>Z</sub>	<i>Staphylococcus aureus</i> beta-lactamase gene
170BHI	Brain Heart Infusion
171ccr	Cassete chromosome recombinases
172C	Citosina
173CA-MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina de origem comunitária
174CC	Complexo clonal
175CC	Centro cirúrgico
176CCIH	Comissão de controle de infecção hospitalar
177CDC	Centro de Prevenção Controle de Doenças, Estados Unidos
178CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
179CMI(s)	Concentração mínima inibitória
180C°	Graus centígrados
181DNA	Ácido desoxirribonucléico
182dNTPS	Desoxirribonucleotídeos trifosfatados
183Ebserh	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
184EDTA	Ácido etilenodiamino tetracético
185femA	Factor Essential for Methicillin resistance
186Fer. Op.	Ferida operatória
187G	Guanina
188h	Horas
189HA-MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina de origem hospitalar
190H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de hidrogênio
191Hemo	Hemocultura
192HU/UFGD	Hospital Universitário Federal da Grande Dourados
193IS	Sequência de inserção
194kb	Quilobase
195kDa	Quilodalton



196LPCS	Laboratório de Pesquisa em Ciências da Saúde
197L. perit.	Líquido peritoneal
198M	Molar
199MAT	Maternidade
200MecA	Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
201µg	Micrograma
202mg	Miligrama
203min	Minutos
204mL	Mililitro
205µL	Microlitro
206MgCl <sub>2</sub>	Cloreto de magnésio
207MLST	Multilocus sequence typing
208MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
209MSSA	<i>Staphylococcus aureus</i> sensível à meticilina
210mM	Milimolar
211NaCl	Cloreto de sódio
212NNISS	National nosocomial infection surveillance system
213nuc	Thermonuclease precursor
214orfX	Sequencia aberta de leitura
215P	Posto de internação
216PAC	Pronto atendimento clínico
217pb	Par de base
218PBP	Proteína ligadora de penicilina
219P. CAT	Ponta de cateter
220PCR	Reação em cadeia da polimerase
221PED	Pediatria
222PFGE	Eletroforese de campo elétrico pulsado
223PVL	Leucocidina de Panton-Valentine
224REDCAP	Research Electronic Date Capture
225SCoN	<i>Staphylococcus</i> coagulase-negativo
226SCCmec	Cassete cromossômico <i>mec</i> de <i>Staphylococcus</i>
227S	Segundo
228SDS	Sodecil sulfato de sódio
229Sec. Oro	Secreção oral

230Sec. TQT	Secreção traqueal
231spa	Sequência do gene da proteína A
232SSSS	Síndrome estafilocócica da pele escaldada
233ST	Sequence type
234T	Timina
235Taq	DNA polimerase termoestável
236TBE	Tris – Borato – EDTA
237TE	Tris – EDTA
238Tnase	Thermonuclease
239Tn	Transpósons
240TSB	Caldo tripcaseína de soja
241UFC	Unidade formadora de colônia
242UI	Unidade intermediária
243URO	Urocultura
244UTI	Unidade de terapia intensiva
245UFGD	Universidade Federal da Grande Dourados
246V	Volts
247v/v	volume por volume
248	
249	
250	
251	
252	

253 **Vigilância epidemiológica de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina**  
254 **isolados de um hospital terciário público de Dourados/MS**

255

256

**RESUMO**

257

258 **Introdução:** *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) está constantemente asso-  
259 ciado a perfis de multiresistência e constituem uma das principais preocupações em infecções  
260 relacionadas aos serviços de saúde. Foi realizado um estudo transversal entre agosto/2016 e  
261 agosto/2017 para descrever as características clínicas e moleculares associadas às cepas de  
262 MRSA isoladas de um hospital terciário localizado no centro-oeste do Brasil. **Métodos:** As  
263 características clínicas associadas a infecções de corrente sanguínea por MRSA em neonatos  
264 foram investigadas com uma análise de caso-controle envolvendo 51 pacientes. A identifica-  
265 ção bacteriana foi realizada pelo sistema Phoenix™. A susceptibilidade antimicrobiana foi  
266 determinada pela microdiluição em caldo. A presença de genes de resistência a meticilina  
267 (*mecA*, *femA*), a leucocidina de Pantón-Valentine (*pvl*) codificada pelo gene *pvl* e a tipagem  
268 de *SCCmec* foi avaliada por PCR e sequenciamento de DNA. **Resultados:** Um total de 30 ce-  
269 pas de *S. aureus* resistentes à meticilina foram isoladas de 30 pacientes, sendo 23 delas  
270 MRSA adquiridas no ambiente hospitalar (76,6%) e 7 MRSA adquiridas na comunidade  
271 (23,4%). A maioria dos pacientes incluídos no estudo eram neonatos (57%). A síndrome da  
272 membrana hialina, a displasia broncopulmonar, a síndrome de aspiração de mecônio, a prema-  
273 turidade, a hospitalização prolongada e o uso de dispositivos invasivos foram associados a in-  
274 fecções de corrente sanguínea por MRSA em recém-nascidos. A amplificação por PCR e o se-  
275 quenciamento mostraram que os genes *mecA* e *femA* foram responsáveis pela resistência à  
276 meticilina. A análise molecular do *SCCmec* revelou que o *SCCmec* tipo IV foi o mais preva-  
277 lente. A maioria das cepas positivas para *pvl* foram identificadas como *Staphylococcus aureus*  
278 adquirida no ambiente hospitalar (HA-MRSA), indicando a diversificação bacteriana das ce-  
279 pas HA-MRSA e *Staphylococcus aureus* adquirida na comunidade CA-MRSA. **Conclusão:**  
280 este estudo mostrou que pacientes infectados / colonizados representam reservatórios para  
281 transmissão horizontal, assim, medidas de controle de infecção são necessárias para prevenir a  
282 disseminação de cepas resistentes a multi drogas (MDR) em instituições de saúde.

283

284 **Palavras-chave:** Resistência bacteriana; MRSA; Características clínicas.

285.

286 **Epidemiological surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus***  
287 **isolated from a public tertiary hospital in Dourados / MS**

288

289

**ABSTRACT**

290

291 **Background:** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) are frequently associated  
292 with multidrug-resistance profiles and a major concern in infections health services. A cross-  
293 sectional study was conducted between August/2016 and August/2017, to describe the clinical  
294 and molecular characteristics associated MRSA strains isolated from a tertiary hospital  
295 located in mid-western Brazil. **Methods:** Clinical characteristics associated with MRSA  
296 bloodstream infections in neonates were investigate with a case control analysis involving 51  
297 patients. Bacterial identification was performed by Phoenix™ system. Antimicrobial  
298 susceptibility was determined by broth microdilution. The presence of methicilin-resistance  
299 genes (*mecA*, *femA*), Panton-Valentine leukocidin encoding gene (*pvl*) and *SCCmec* typing  
300 was evaluated by PCR and DNA sequencing. **Results:** A total of 30 methicilin-resistant *S.*  
301 *aureus* strains were recovered from 30 patients, of which were identified as hospital acquired-  
302 MRSA (76,6%) and community-acquired-MRSA (23,4%). The majority of the patients  
303 included in the study were neonates (57%). Hyaline membrane syndrome, bronchopulmonary  
304 dysplasia, meconium aspiration syndrome, prematurity, long-term hospitalization and use of  
305 invasive devices were associated with MRSA bloodstream infections in neonates. PCR  
306 amplification and sequencing showed that *mecA* and *femA* genes were responsible for  
307 resistance to methicillin. Molecular analysis of *SCCmec* revealed that *SCCmec* type IV was the  
308 most prevalent. Most *pvl*-positive strains were identified as hospital-acquired *Staphylococcus*  
309 *aureus* (HA-MRSA), indicating bacterial diversification between HA-MRSA and acquired in  
310 the community (CA-MRSA) lineages. **Conclusion:** this study showed that infected/colonized  
311 patients represent reservoirs for horizontal transmission, thus infection control measures are  
312 needed to prevent the spread of multidrug resistant strains (MDR) strains in healthcare  
313 institutions.

314

315 **Keywords:** Bacterial resistance; MRSA; Clinical features.

316

317

318

**SUMÁRIO**

<b>3201 INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>3212 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	12
3222.1 <i>Staphylococcus aureus</i> .....	12
3232.2 Fatores de virulência.....	13
324      2.2.1 Exotoxinas.....	14
325      2.2.2 Toxina da Síndrome do Choque Tóxico.....	15
326      2.2.3 Toxinas esfoliativas.....	15
327      2.2.4 Leucocidina Panton – Valentine ( <i>pvl</i> ).....	16
3282.3 <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina- MRSA.....	17
3292.3 Tipos de <i>SSCmec</i> .....	22
330      2.3.1 <i>SSCmec</i> tipo I.....	22
331      2.3.2 <i>SSCmec</i> tipo II.....	22
332      2.3.3 <i>SSCmec</i> tipo III.....	22
333      2.3.4 <i>SSCmec</i> tipo IV.....	23
334      2.3.5 <i>SSCmec</i> tipo V.....	23
335      2.3.6 Outros tipos de <i>SSCmec</i> .....	23
3362.4 HA-MRSA/CA-MRSA.....	24
3372.5 Epidemiologia do MRSA no mundo.....	26
3382.6 Epidemiologia do MRSA no Brasil.....	27
3392.6 Infecções relacionadas à assistência à saúde – IRAS .....	28
<b>3403 OBJETIVOS</b> .....	30
3413.1 Objetivo geral.....	30
3423.2 Objetivos específicos.....	30
<b>3434 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	31
<b>3445 APÊNDICE</b> .....	40
3455.1 <b>PAPER</b> –Epidemiological surveillance of meticillin resistance <i>Staphylococcus aureus</i> isolated in a terciary public hospital.....	41
<b>3476 CONCLUSÃO</b> .....	58
348	
349	

## 3501.INTRODUÇÃO

351 O *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) é um grave problema de  
352saúde pública por ser um dos principais envolvidos em casos de infecções hospitalares no  
353mundo. Atualmente não é mais um micro-organismo exclusivo do ambiente hospitalar (HA-  
354MRSA), sendo encontrado frequentemente em infecções oriundas da comunidade (CA-  
355MRSA) (UDO et al., 2017; STEFANI et al.,2012). A indicação de relatórios mostrando a  
356presença cada vez maior dessas cepas da comunidade substituindo cepas hospitalares tem  
357causado uma miscigenação entre os dois tipos de MRSA tornando cada vez mais complicado  
358a diferenciação entre esses HA-MRSA e CA-MRSA (ZUMA et al., 2017).

359 A proteína responsável por conferir resistência aos  $\beta$ -Lactâmicos é denominada  
360proteína ligadora de penicilina (PBP2a). A PBP2a é codificada pelo gene *mecA* que está  
361inserido no cassete cromossomal estafilocócico (*SCCmec*) (BOYE et al., 2007). Existem 13  
362tipos descritos de *SCCmec*, porém apenas os tipos de I-V são globalmente distribuídos e  
363utilizados na classificação genética do MRSA sendo que os CA-MRSA estão associadas aos  
364*SCCmec* tipos IV e V e os HA-MRSA aos tipos I, II e II. Essa classificação é realizada  
365através da detecção molecular de regiões variáveis existentes no *SCCmec*, além da detecção  
366de genes para os tipos IV e V como o gene codificador da leucocidina Panton-valentine (*pvl*)  
367que é um fator de virulência associados principalmente a infecções de pele (SAN et al., 2017).

368 O crescimento da resistência antimicrobiana em bactérias responsáveis por infecções  
369hospitalares é um relevante desafio para a saúde pública (POIREL et al, 2007). A alta  
370frequência na resistência bacteriana frente à grande maioria dos antimicrobianos a nível  
371mundial torna-se preocupante principalmente em pacientes institucionalizados.  
372Hospitalizações prévias, diálise, uso de dispositivos invasivos e procedimentos cirúrgicos são  
373observados como fatores de riscos para esses processos infecciosos (OLIVEIRA et al., 2002).

374 A compreensão das diferentes cepas de *S. aureus* no ambiente intra-hospitalar e na  
375comunidade é de extrema importância em relação a saúde pública que se evidencia pelo  
376contínuo desenvolvimento do MRSA. Nos últimos anos houve uma acentuada verificação e  
377estudos sobre esse micro-organismo. A caracterização molecular permite estudos de perfis  
378epidemiológicos e origem clonal determinando um importante avanço no controle de *S.*  
379*aureus* (AGIUS et al., 2007). Diversas técnicas são utilizadas para caracterização dos MRSA  
380entre elas a eletroforese em gel de campo pulsado (PFGE), a tipagem de sequência  
381multilocus (MLST) e a tipagem por *SCCmec* (FATHOLAHZADEH et al., 2008).No

382 presente estudo realizamos a caracterização molecular, através das técnicas de reação em  
383 cadeia de polimerase (PCR) para tipagem de *SCCmec* e *pvl*, distribuição, perfil  
384 epidemiológico das amostras de MRSA de todos os setores hospitalares.

385       Através do presente estudo, espera-se gerar conhecimento sobre a epidemiologia  
386 molecular do MRSA, atualizando a vigilância epidemiológica, oferecendo informações  
387 relevantes para a abordagem clínica adequada ao paciente e visando contribuir com as ações  
388 em vigilância à saúde, medidas preventivas adequadas, bem como, reduzir gastos com  
389 internação de pacientes pelo Sistema Único de Saúde.

390

391

392

393

394

395

396

397

398

399

400

401

402

403

404

405

406

407

408

409

410

411

412

413

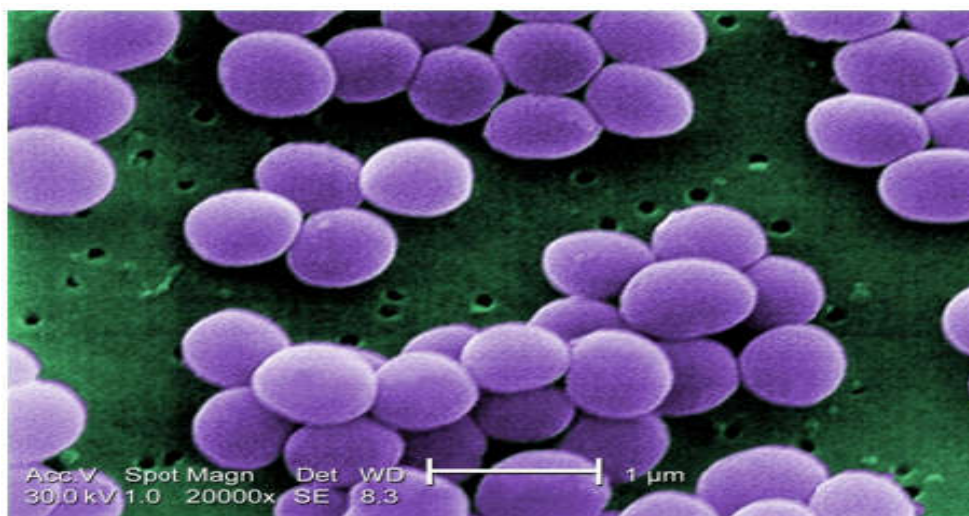
414

415

## 4162. REVISÃO DE LITERATURA

### 4172.1. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)

418 O *S. aureus* são cocos gram positivos e catalase positiva, sua apresentação se dá  
419isoladamente, aos pares ou em formato de cachos de uva quando visualizados a microscopia  
420de luz, isto está relacionado a sua divisão celular que acontece em três planos perpendiculares.  
421São arredondados, imóveis, esféricos (Fig. 1) aeróbios em grande parte podendo ser  
422anaeróbios facultativos. Se diferencia das demais espécies estafilocócicas devido a presença  
423da pigmentação dourada em suas colônias e resultado positivo para o teste de coagulase na  
424fermentação (BANNERMAN, 2006).



425

426Figura 1: Microscopia eletrônica de varredura de *Staphylococcus aureus*. Aumento de 20 mil  
427vezes e colorido por ferramenta de imagem. Fonte: Centers for Disease Control and  
428Prevention's Public Health image Library.

429

430 O *S. aureus* tem capacidade de sobreviver em ambientes inanimados como cateteres e  
431alimentos por longos períodos e em meios intracelulares (STEFANI; GOGLIO, 2010). Esse  
432patógeno se aloja em várias partes do corpo humano, incluindo a nasofaringe (EDWARDS;  
433MASSEY; CLARKE, 2012). A nasofaringe é a localização de primeira escolha para  
434colonização desse micro-organismo (BARROSO; MELIÇO-SILVESTRE; TAVEIRA, 2014).  
435O processo de colonização se dá pela presença do micro-organismo no hospedeiro, sem  
436manifestação clínica ou imunológica (CHEN et al., 2011). Os seres humanos são colonizados  
437em pele e mucosas naturalmente por *S. aureus*, o que comumente resulta na integração do  
438micro-organismo na microbiota do hospedeiro, tornando-se reservatórios. A transmissão do *S.*  
439 acontece no contato direto com o indivíduo portador do micro-organismo, tendo um



440potencial aumento em pacientes hospitalizados e profissionais institucionalizados (SASAKI et  
441al., 2011).

442 PODE se manifestar através de vários tipos de infecções, podendo acometer indivíduos  
443saudáveis, porém sua manifestação ocorre especialmente em pacientes debilitados  
444(HASSOUN; LINDEN; FRIEDMAN, 2017). As principais manifestações causadas por *S.*  
445*aureus* são as infecções por intoxicação alimentar, bacteremia, síndrome do choque tóxico,  
446síndrome da pele escaldada, pneumonias e principalmente infecções de tecidos moles e pele  
447(OSTOJIC; HUKIC, 2015).

448 Dentre os micro-organismos, o *S. aureus* é um dos patógenos que mais se manifesta no  
449desenvolvimento de resistência antimicrobiana nas infecções relacionadas à assistência à  
450saúde (IRAS), principalmente aquelas relacionadas a infecções de sítio cirúrgico, pneumonias,  
451endocardite e bacteremias (GRUNDMANN et al., 2010).

452 Estudos demonstram que além do Brasil, demais países e continentes relatam alta  
453incidência nos episódios de IRAS acometidos por *S. aureus*, como pode ser observado em um  
454estudo realizado nos Estados Unidos da América (EUA), onde foi analisada a prevalência de  
455*S. aureus* em 400 pacientes hospitalizados em uma instituição hospitalar em OHIO,  
456confirmando 25% dos relatos investigados (KAPOOR et al., 2014). Em um estudo semelhante  
457em Taiwan observou-se 39% dos casos de infecções de pele e tecidos moles (CHOU et al.,  
4582015). No Líbano, o *S. aureus* foi responsável de 12 a 65% pelas infecções de sítios cirúrgicos  
459(CHAHOUD et al., 2014). Na França, evidenciou-se o *S. aureus* como principal micro-  
460organismo relacionado aos casos de bacteremia, totalizando 18% da análise (BONNAL et al.,  
4612015).

462

### 4632.2. Fatores de virulência

464

465 Para se estabelecer um processo infeccioso, o *S. aureus* deve se aderir a tecidos ou  
466dispositivos proteicos como próteses, através de várias proteínas de superfície identificadas  
467como moléculas adesivas da matriz. Quando ocorre a adesão, mecanismos imunológicos dos  
468hospedeiros são ativados e então o *S. aureus* utiliza recursos na tentativa de escapar desses  
469mecanismos, facilitando o aparecimento da infecção. Um dos exemplos é a formação de  
470biofilme, onde coleções de polímeros produzidos pelo micro-organismo conferem proteção  
471contra respostas imunológicas e ação dos antimicrobianos (CORREAL et al., 2013).

472 O potencial de virulência nos isolados de *S. aureus* é caracterizada pela presença ou  
473ausência de genes de fatores de virulência, como os que codificam enterotoxinas

474estafilocócicas, leucocidinas, esfoliativas, hemolisinas e outras exotoxinas, toxinas da  
475síndrome do choque tóxico 1(*TSS-1*) e alelos do gene acessório regulador (*agr*) (SPANU et  
476al., 2012). Em cada cepa de *S. aureus* contém uma combinação de proteínas de superfície e  
477proteínas reguladoras, que são denominados os complexos clonais. Com isso pode-se observar  
478que todas as cepas possuem uma ampla variedade de elementos genéticos móveis que  
479codificam genes de resistência e virulência, o que indica constante transferência horizontal  
480(SUNG; LLOYD; LINDSAY, 2008).

481 Em relação a ampla variedade de fatores de virulência nas cepas de *S. aureus*, torna-se  
482muito laboriosa a definição de um fator de virulência predominante, isso confere ao *S. aureus*  
483uma multifuncionalidade característica em manifestar diferentes tipos de patologias, sendo  
484destaque em estudos de epidemiologia relacionados a assistência em saúde (MONTANARO  
485et al., 2011). Além disso, os *S. aureus* possuem também enzimas como coagulase, catalase,  
486hialuronidase, fibrinolisinases, lipases, nucleases e penicilinases fatores de virulência  
487contribuintes para a instalação, desenvolvimento e manutenção no hospedeiro (SANTOS et  
488al., 2007a; Lowy, 1998).

489 Diante disso a pesquisa na disposição dos fatores de virulência de *S. aureus* relata  
490conhecimentos importantes para a determinação de estratégias positivas no controle de  
491infecções (HWANG et al., 2010). Os produtos do gene ligados a especificidade do hospedeiro  
492podem se tornar objetivos diretos para agentes terapêuticos pretendendo a prevenção no  
493carreamento e infecções em animais ou humanos, diminuindo morbidade e letalidade (SUNG;  
494LLOYD; LINDSAY, 2008).

495

#### 4962.2.1. Exotoxinas

497

498 As funções mais importantes das exotoxinas são facilitar aderência do micro-  
499organismo ao tecido lesionado, a matriz tecidual ou à superfície das células do hospedeiro;  
500auxiliar na destruição tecidual e a propagação do micro-organismo; viabilizar a evasão de  
501anticorpos e respostas imunes mediadas pelo sistema complemento, principalmente o trabalho  
502dos fagócitos promovendo a lise da célula do hospedeiro, ainda ocorre a inibição da resposta  
503imunológica diante dos *S. aureus*, facilitando a patogênese (GRUMANN; NÜBEL;  
504BRÖKER, 2014).

505

506

507

508

**5092.2.2. Toxina da Síndrome do Choque Tóxico**

510

511 A Toxina da Síndrome do Choque Tóxico-1 (TSST-1) é caracterizada como a  
512 principal causadora de síndrome do choque tóxico (TSS), é manifestada pelos quadros de  
513 febre, hipotensão, congestão de múltiplos órgãos e choque em humanos (LERICHE; BLACK;  
514 FLEMING, 2012). A toxina possui propriedades biológicas em comum com outras  
515 exotoxinas pirogênicas, como a competência de iniciar febre, de aumentar o choque  
516 endotóxico, intensificar a disseminação não específica das células T, e em induzir a liberação  
517 de IL-1 e TNF-  $\alpha$  (TAKEUCHI et al., 1998).

518 O Center for Disease Control and Prevention (CDC), nos Estados Unidos, estabeleceu  
519 cinco critérios para caracterização e a precisão nos casos de TSS em um paciente, sendo caso  
520 confirmado o que se enquadra nos cinco critérios, e provável caso o que se enquadra em  
521 quatro critérios. Os critérios são definidos por febre acima de 38,9°C, eritema macular difuso,  
522 descamação após uma a duas semanas do aparecimento do eritema, hipotensão, e  
523 comprometimento múltiplo dos órgãos (CENTER FOR DISEASE CONTROL, 2011). A  
524 TSST-1 é codificada pelo gene *tst* pertencente ao cromossomo bacteriano de 15,2 kb  
525 denominado como ilha de patogenicidade 1 (DINGES; ORWIN; SCHLIEVERT, 2000).

526

**5272.2.3. Toxinas esfoliativas**

528

529 Os mecanismos de ação das toxinas esfoliativas não são bem determinados, porem  
530 acredita-se que o modo de ação da toxina foi desenvolvido juntamente com sua atividade  
531 proteolítica. De acordo com outras toxinas estafilocócicas, foi sugerido que as toxinas  
532 esfoliativas operassem como superantígenos, no entanto as respostas iniciais foram  
533 incoerentes (VAISHNANI, 2009). Devido as lesões da síndrome estafilocócica da pele  
534 escaldada (SSSS) não afirmarem evidências de solitação de células, acredita-se que a  
535 superantigenicidade das toxinas esfoliativas não está associada patogenicidade da doença,  
536 uma vez que é sugerido que a atividade proteolítica não depende da atividade mitogênica.  
537 Diante disso, a atividade proteolítica configura-se responsável pela exfoliação da pele na  
538 SSSS, portanto o funcionamento mitogênico não está ligado com os sinais da doença,  
539 podendo ter características fisiológicas ou condições particulares de experimentos  
540 (BUKOWSKI; WLADYKA; DUBIN, 2010).

541

542

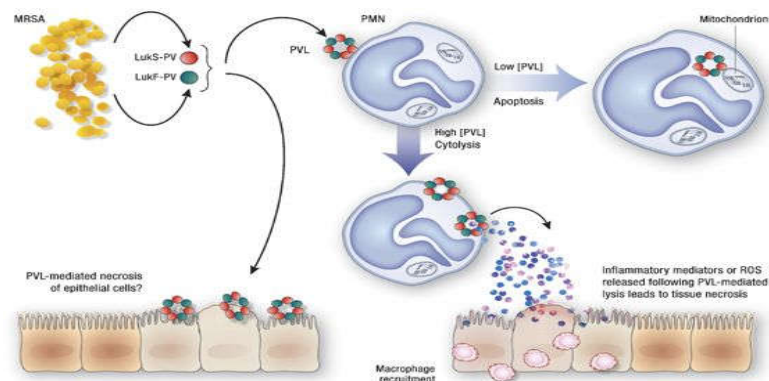
5432.2.4. Leucocidina Panton-Valentine (*pvl*)

544

545 As leucotoxinas fazem parte de uma família de proteínas que são classificadas como  
 546 formadoras de poros, são proteínas com peso molecular entre 32 e 35 kDa e instituídas por  
 547 duas classes de proteínas, a classe S e a classe F, ambas codificadas por genes do núcleo do  
 548 genoma, o core-genoma ou por fagos, que podem ser adquiridos por transferência horizontal.  
 549 A subunidade S funciona como ligante à célula do hospedeiro, iniciando a sua ligação a classe  
 550 F, ajudando na realização de ligações hexaédricas ou octaédricas, estimulando ações  
 551 biológicas como a formação de poros (YOONG; TORRES, 2013).

552 A ligação da leucocidina à célula alvo provocam a formação de canais de cálcio e de  
 553 poros transmembrana que são permeáveis à íons monovalentes, resultando na eliminação  
 554 celular (BARRIO; RAINARD; PRÉVOST, 2006). Foram definidas em cinco classes das  
 555 subunidades F (*HlgB*, *LukF-PV*, *LukD*, *LukF'-PV* e *LukG*) e seis classes de subunidades S  
 556 (*HlgA*, *HlgC*, *LukSPV*, *LukE*, *LukM* e *LukH*) (GRUMANN; NÜBEL; BRÖKER, 2014). Estão  
 557 associadas à lise celular da linhagem mielóide (monócitos, macrófagos e neutrófilos), e  
 558 também tem ação citotóxica em células como eritrócitos, trombócitos e linfócitos, tendo  
 559 possível responsabilidade na interferência da defesa imunológica. São toxinas de extrema  
 560 importância para a evasão de *S. aureus* ao sistema imunológico (Fig 2). Além do mais,  
 561 leucotoxinas são habilitadas a estimulação dos fagócitos a liberação de inúmeros mediadores  
 562 inflamatórios resultando em sua degranulação (DUMONT et al., 2011; SPAAN et al., 2013).

563



564

565 Figura 2. Modelo de como a PVL pode mediar a necrose tecidual. Os dois componentes de PVL, *LukS-PV* e  
 566 *LukF-PV* são secretados por *S. aureus* antes de se reunirem em um heptâmero formador de poros nas membranas  
 567 dos leucócitos polimorfonucleados (PMN). Concentrações elevadas de PVL causam lise de PMN, enquanto  
 568 concentrações baixas medeiam uma nova via de apoptose de PMN por ligação direta a membranas  
 569 mitocondriais. Necrose tecidual pode resultar da liberação de espécies reativas de oxigênio de PMNs lisados.  
 570 Alternativamente, a liberação do conteúdo granular dos PMNs lisados poderia desencadear uma resposta  
 571 inflamatória, resultando eventualmente em necrose tecidual (GENESTIER et al., 2005).

572

573 Em relação a sua distribuição epidemiológica apresentam ligação com a patologia  
574clínica em humanos. As amostras isoladas de *S. aureus* produtores de *pvl* estão ligadas com os  
575quadros de piodermites e pneumonias necrosantes (HANRATTY, et al., 2015). A leucocidina  
576*LukE/D* foi encontrada em amostras de pacientes com diarreia, mesmo após tratamento  
577antimicrobiano. Já os genes *LukM/LukF- PV* foram relatados em isolados de mastite de  
578ruminantes (BARRIO; RAINARD; PRÉVOST, 2006).

579 A *pvl* (*PVL/lukF-PV + lukS-PV*) tem se apresentado recorrentes em infecções agudas e  
580crônicas de pele e de tecidos moles causadas por *S. aureus*, abscessos e furunculoses,  
581caracterizadas pelo aparecimento da patologia causadas pelo micro-organismo fora do âmbito  
582hospitalar, também se apresenta envolvida nos casos de pneumonia necrosante  
583(SHALLCROSS et al., 2013). É responsável pela eliminação de leucócitos e necrose tecidual  
584(ARGUDÍN; MENDOZA; RODICIO, 2010).

585 Essa relação entre *pvl* e MRSA tem sido mais extensivamente demonstrada em países  
586como EUA e Japão, onde esse patógeno parece ser endêmico (MAEDA et al., 2012; KONO et  
587al., 2013; YAMAGUCHI et al., 2015). No Brasil alguns estudos têm falhado ao demonstrar  
588tal correlação e a *pvl* tem sido encontrada de forma inconsistente entre cepas MRSA e *S.*  
589*aureus* susceptível a metilina (MSSA) associadas a infecções nosocomiais ou de origem  
590comunitária (BRUST et al., 2013; BONESSO et al., 2014).

591

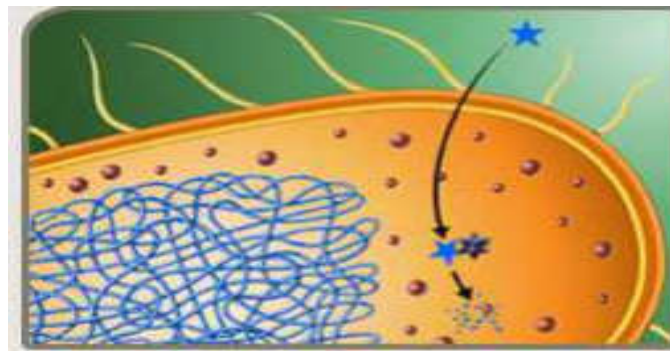
### 5922.3. *Staphylococcus aureus* resistente à metilina- MRSA

593

594 Em 2004, o genoma do *S. aureus* foi completamente sequenciado. Foram realizadas  
595análises de nove cepas sensíveis e resistentes, de origem animal, humana e laboratorial, onde  
596pode ser observado um alto índice de genes conservados. Existem demais genes que fazem  
597parte de um genoma acessório, compostos por ilhas genômicas de virulência, transposons e  
598plasmídeos. Grande parte dos genes de resistência a antimicrobianos são transferidos através  
599de plasmídeos, elementos genéticos móveis ou elementos de inserção que estão inseridos em  
600todos os organismos vivos e desempenham a função na organização genômica e na sua  
601própria mobilidade. Acredita-se que a alta capacidade de adaptação do genoma em diferentes  
602ambientes e hospedeiros, mecanismos de resistência aos antimicrobianos e sua  
603patogenicidade, são resultados da presença desses elementos. *S. aureus* apresentam  
604importante patogenicidade que se manifesta devido a diversos fatores de virulência que  
605facilitam o processo de fixação, colonização, ligação célula-célula e danos teciduais (FENG et  
606al., 2008).

607 A resistência bacteriana tem se tornado uma complicada e grave desordem de saúde  
608 pública, relacionada a elevada morbi-mortalidade em ambientes hospitalares.  
609 (WORTHINGTON; MELANDER, 2013). Nos anos 40 a penicilina, um antimicrobiano  $\beta$ -  
610 lactâmico, foi introduzida definitivamente para fins terapêuticos, viabilizando o tratamento  
611 em pacientes com infecção estafilocócica (WORTHINGTON; MELANDER, 2013).  
612 Rapidamente o micro-organismo desenvolveu resistência a essa droga e em 1942 foi isolado o  
613 primeiro *S. aureus* resistente à penicilina de origem hospitalar, logo depois na comunidade  
614 (DEURENBERG; STOBBERINGH, 2008a). A resistência à penicilina se desenvolve  
615 codificada pela expressão do gene *blaZ*, produtor de uma enzima chamada  $\beta$ -lactamase, que  
616 atua hidrolisando o anel  $\beta$ -lactâmico do antimicrobiano (Fig.3) (LOWY, 2003).

617



618

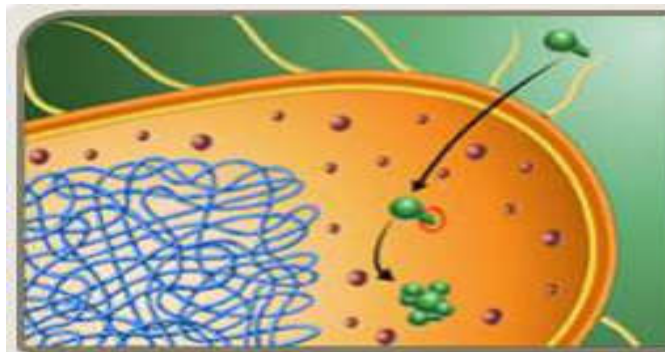
619 Figura 3– Representação da destruição enzimática do antimicrobiano (BRASIL, 2007).

620

621 No ano de 1959, teve início da utilização da meticilina, um antimicrobiano  $\beta$ -  
622 lactâmico semissintético que apresentava resistência à ação das enzimas  $\beta$ -lactamases. Logo  
623 em seguida, em 1960 teve o aparecimento do primeiro caso de MRSA em uma instituição  
624 hospitalar no Reino Unido, relacionada à expressão do gene *mecA* (DEURENBERG;  
625 STOBBERINGH, 2008b; FRAIMOW; TSIGRELIS, 2011). Os MRSA se destacam pelo  
626 importante índice e nocividade diante das patologias que podem desenvolver tanto no  
627 ambiente hospitalar como na própria comunidade (FIGUEIREDO; FERREIRA, 2014). O  
628 MRSA surgiu após adquirir um elemento genético móvel chamado cassete cromossômico  
629 estafilocócico (*SCCmec*) responsável pelo transporte do gene de resistência  $\beta$ -lactamase  
630 *mecA*, o qual representa o maior fator de resistência do MRSA (KARUMI SR, M.;  
631 YOUSEFI, 2011). A gravidade e disseminação de MRSA agregando genes multiresistentes  
632 limitam as opções de tratamento para infecções estafilocócicas, piorando os resultados  
633 clínicos (ELLINGTON et al., 2009; CHU et al., 2016).

634 Os antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos interferem diretamente na parede celular da bactéria,  
 635 unindo-se às proteínas ligadoras de penicilina (PBPs), que são enzimas transpeptidases  
 636 acopladas no citoplasma, alterando a estrutura da parede celular e impedindo a síntese de  
 637 peptídeoglicano (Fig. 4). O gene *mecA* codifica ao *S. aureus* resistência à meticilina e aos  
 638 antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos por baixa afinidade devido expressão de uma PBP (STEFANI  
 639 et al., 2012; WORTHINGTON; MELANDER, 2013; CASTANHEIRA, 2013).

640



641

642 Figura 4- Representação da alteração do local de ação do antibiótico. (BRASIL, 2007).

643

644 O SCC*mec* é um elemento móvel genético inserido em um amplo fragmento de DNA  
 645 e é codificado pelo gene *mecA* e *mecC*, já o gene *mecB* foi observado em um plasmídeo  
 646 (BECKER et al, 2018). O SCC*mec* se introduz em uma área específica determinada (*attB*sc)  
 647 na região 3' da *orfX* do genoma do *S. aureus* (MALACHOWA; DELEO, 2010). A  
 648 composição do SCC*mec* é feita pelo complexo *mec*, o complexo *ccr*, regiões de junção (J),  
 649 fatores de resistência e de virulência. Esses fatores, se presentes, são ligados na região J do  
 650 cassete (TURLEJ; HRYNIEWICZ; EMPEL, 2011). O complexo *mec* é composto pela  
 651 sequência de inserção (IS431), pelo gene *mecA* e seus genes reguladores *mecI* e *mecR1*. O  
 652 *mecI* codifica uma proteína repressora que atua na transcrição de *mecA* e o *mecR1* codifica  
 653 uma proteína transmembrana marcadora de  $\beta$ -lactâmicos, induzindo a transcrição do gene  
 654 (PETINAKI et al., 2001). Sem o tratamento com o antimicrobiano, a proteína *mecI* liga-se ao  
 655 gene *mecA*, inativando sua transcrição, mas quando a célula se liga com o  $\beta$ -lactâmico, a  
 656 proteína *mecR1* é aglomerada, o citoplasma da proteína ativa-se e se aglomera com o *mecI*,  
 657 ocorrendo a transcrição do *mecA* e expressão da PBP2a (DEURENBERG; STOBBERINGH,  
 658 2008a). O complexo *ccr* é composto pelos genes *ccr*, responsáveis pela codificação de  
 659 recombinases, que funciona introduzindo ou retirando o SCC*mec* no genoma da bactéria  
 660 (HANSSEN; KJELDEN; ERICSON SOLLID, 2004). O SCC*mec* é composto também por

661plasmídeos e transposons que usualmente apresentam genes de resistência adicionais a outras  
662classes de antimicrobianos (RAY; BOUNDY; ARCHER, 2016).

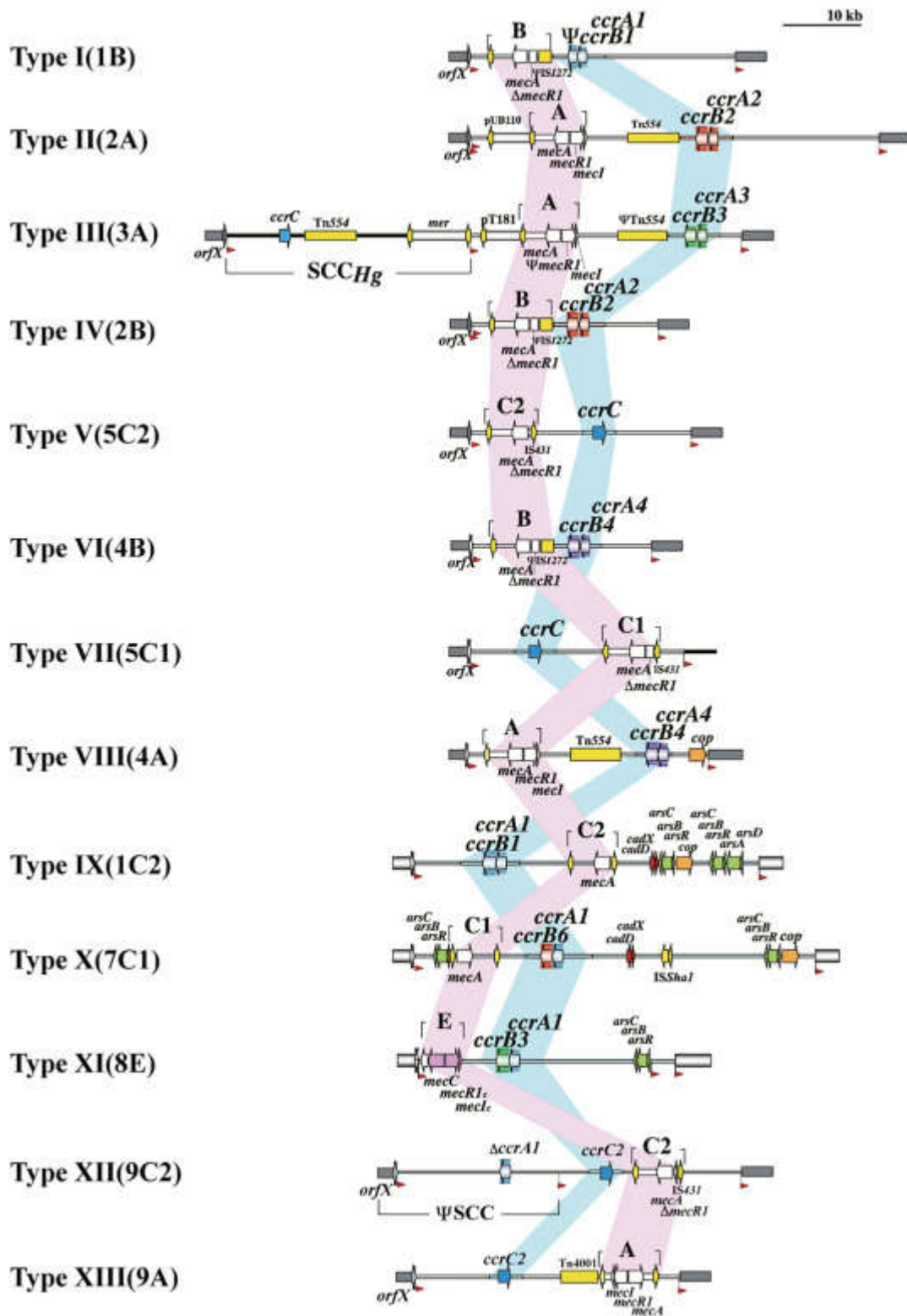
663 Até o momento foram identificados 13 tipos do SCC*mec* (Fig. 5) sendo classificados  
664do tipo I ao XIII e são diferenciados de acordo com a composição dos complexos de genes  
665*ccr* e genes *mec* introduzidos no cassete, todos os SCC*mec* contêm o gene *mecA*, com  
666exceção as cepas do SCC*mec* tipo XI que abrigam o gene *mecC*, também conhecido como  
667*mecA* LGA251 (PETERSDORF et al, 2015; LIU et al, 2016; LAKHUNDI, 2018).

668

669

670





671

672

673 Figura 5. Características genéticas dos elementos SCCmec I-XIII. As estruturas globais dos 13 tipos SCCmec  
 674 reconhecidos por IWG-SCC são ilustradas com base nas seguintes seqüências nucleotídicas (tipo SCCmec), ID  
 675 de isolado (n° de inclusão do GenBank): tipo I, NCTC10442 (AB033763); tipo II, N315 (D86934); tipo III,  
 676 67685/2082 (AB037671); tipo IV, CA05 (AB063172); tipo V, WIS [WBG8318] (AB121219); tipo VI, HDE288  
 677 (AF411935); tipo VII, JCSC6082 (AB373032), tipo VIII, C10682 (FJ390057); tipo IX, JCSC6943 (AB505628);  
 678 tipo X, JCSC6945 (AB505630); tipo XI, LGA251 (FR821779.1); tipo XII, BA01611 (KR187111) e tipo XIII,  
 679 67955-99-44 (MG674089). Os complexos do gene *mec* e *ccr* são sombreados rosa e azul, respectivamente.

680 Sequências de inserção e transposons identificados estão em amarelo. Genes relacionados à resistência a metais  
681 pesados e plasmídeos integrados localizados nas regiões J também são indicados. A ilustração é adaptada de  
682 Hiramatsu e outros (Hiramatsu et al., 2013).

683

### 684 2.3.1. Tipos de SCC*mec*

685

#### 686 2.3.1.1. SSC*mec* tipo I

687

688 O SCC*mec* tipo I que se apresenta no tamanho de 34,3 kb, se manifestou  
689 primeiramente no Reino Unido em 1960 e se disseminou universalmente naquela década. Sua  
690 estrutura é composta pelo gene *mecA*, que é o único determinante que lhe confere resistência  
691 (ZETOLA et al., 2005). Com a sua denominação de clone arcaico, foi a cepa de maior sucesso  
692 e mais pesquisada entre todas as cepas de MRSA. O clone ibérico também bastante  
693 conhecido, carrega o SCC*mec* tipo IA e é uma variante do clone arcaico. (CHAMBERS;  
694 DELEO, 2009).

695

#### 696 2.3.1.2. SCC*mec* tipo II

697

698 Primeiramente o SCC*mec* tipo II foi encontrado no Japão no ano de 1982 e  
699 denominado como clone New York/Japão. O clone EMRSA-16 também carrega o SSC*mec*  
700 tipo II (DEURENBERG; STOBBERINGH, 2009). O SCC*mec* tipo II contém várias  
701 características de resistência aos antimicrobianos não beta lactâmicos e confere o perfil de  
702 multirresistência as cepas que são encontradas em MRSA hospitalares (ZETOLA et al.,  
703 2005), isso se dá pela presença de genes de resistência adicionais que são inseridos em  
704 plasmídeos como o pUB110, pl258 e pt181 e em transposons como o Tn554  
705 (DEURENBERG, 2007).

706

#### 707 2.3.1.3. SCC*mec* tipo III

708

709 A primeira cepa carreadora de SCC*mec* tipo III (66,9kb) foi encontrada na Nova  
710 Zelândia em 1985. Semelhante ao SCC*mec* tipo II, esse cassete apresenta perfil de  
711 multirresistência na terapia antiestafilocócica e é típico de cepas hospitalares.  
712 (DEURENBERG; STOBBERINGH, 2009). Acredita-se que devido ao seu grande tamanho, a  
713 transferência horizontal no SCC*mec* tipo II e III ocorra com maior dificuldade comparada ao  
714 SCC*mec* tipo IV. A disseminação dessas cepas se dá especialmente pela pressão seletiva aos

715antimicrobianos e ao uso prolongado da droga através da transferência vertical (ZETOLA et  
716al, 2005). Em instituições hospitalares brasileiras o clone Endêmico Brasileiro (BEC) que  
717carreia o SCC*mec* tipo III, é o mais prevalente, bem como na Europa e na América do Sul  
718(CAMPOS et al, 2012).

719

#### 720 2.3.1.4. SCC*mec* tipo IV

721

722 Uma ampla variedade de clones MRSA carreando SCC*mec* tipo IV disseminados pelo  
723mundo, foram descritos desde o ano de 1990 (DEURENBERG; STOBBERINGH, 2009),  
724entre eles o clone EMRSA-15, o MRSA Berlin, o clone pediátrico entre outros (MIMICA,  
7252013). São cepas susceptíveis a vários antimicrobianos, especialmente os beta-lactâmicos,  
726apresentando grande semelhança com as cepas MSSA e o único gene de resistência carregado  
727pelo cassete é o *mecA* (DEURENBERG; STOBBERINGH, 2009). Devido a inferioridade do  
728seu tamanho (20,9 a 24,3 kb) quando comprado ao SCC*mec* Tipo II e III, apresentam maior  
729mobilidade e vantagem evolutiva na pressão aos antimicrobianos no ambiente hospitalar e de  
730grande rapidez de disseminação na comunidade (COHEN, 2007).

731

#### 732 2.3.1.5. SCC*mec* tipo V

733

734 A primeira cepa carreadora do SCC*mec* tipo V foi manifestada em 2004 na Austrália  
735(DEURENBERG; STOBBERINGH, 2009). Seu perfil de resistência confere exclusividade  
736aos antimicrobianos $\beta$ -lactâmicos (DEURENBERG, 2007) e como o SCC*mec* tipo IV estão  
737mais presentes em infecções da comunidade como infecções de pele e tecidos moles  
738(CHAMBERS; DELEO, 2009).

739

#### 740 2.3.1.6. Outros tipos de SCC*mec*

741

742 Primeiramente o SCC*mec* tipo VI foi encontrado em Portugal (OLIVEIRA;  
743MILHEIRIÇO; DE LENCASTRE, 2006), o SCC*mec* tipo VII na Suécia (DEURENBERG;  
744STOBBERINGH, 2009). Os SCC*mec* tipo IX e X foram descritos apresentando resistência a  
745metais (LI et al., 2011). O SCC*mec* tipo XI foi recentemente caracterizado na Irlanda  
746(SHORE et al., 2011).

747

748

749

**7502.4. MRSA hospitalar (HA-MRSA) e MRSA da comunidade (CA-MRSA)**

751  
752 Os MRSA originalmente se manifestaram nos ambientes hospitalares, mas na década  
753 de 90 pode ser observado, pacientes saudáveis desenvolvendo infecções por MRSA na  
754 comunidade. Diante desses acontecimentos foi-se estabelecida uma classificação do patógeno  
755 e sua denominação se apresentou como MRSA de origem hospitalar (HA-MRSA) e MRSA de  
756 origem da comunidade (CA-MRSA) (MEJÍA; ZURITA; GUZMÁN-BLANCO, 2010;  
757 STEFANI et al., 2012). Os SCC*mec* tipo I, II e III, estão principalmente introduzidos nas  
758 cepas de HA-MRSA e os SCC*mec* tipo IV e V nas cepas CA-MRSA (MITSUMOTO-  
759 KASEIDA et al., 2017). Em 2000, 25 estudos demonstraram cepas HA-MRSA associadas à  
760 multirresistência e relacionadas aos SCC*mec* tipos I, II, III, VI, VIII, IX, X e XI, enquanto as  
761 cepas de CA-MRSA associadas aos SCC*mec* tipos IV, V e VII, com susceptibilidade grande  
762 parte dos antimicrobianos não  $\beta$ -lactâmicos (Ito et al., 2009).

763 Os SCC*mec* do tipo I, II, III comparativamente mais antigos estão restritos a cepas de  
764 MRSA envolvidas em infecções associadas à assistência à saúde (HA-MRSA). Os clones  
765 típicos de MRSA HA-MRSA são denominados ST5 (CC5), ST239 (CC8), ST22 (CC22) e  
766 ST36 (CC30). Todavia, raramente são causadores de infecções em indivíduos saudáveis, sem  
767 históricos de hospitalização atual ou prévia nos últimos 6 a 12 meses antes da infecção. Uma  
768 consequência relacionada a aquisição de resistência antimicrobiana é a redução da aptidão  
769 competitiva. Isso pode ser observado quando associado a falha do HA-MRSA em se  
770 disseminar de forma eficaz na comunidade (FIGUEIREDO, 2017).

771 O HA-MRSA ST239, identificado através da tipagem por sequência multilocus  
772 (MLST), é de especial interesse clínico. Como ST240 e ST241 são variantes do locus único  
773 de ST239 e que diferem apenas por mutações nos genes marcadores *pta* ou *yqi*, esses STs são  
774 discutidos juntos como o complexo clonal (CC) 239. CC239 abrigando o SCC*mec* tipo III  
775 foram designados vários nomes em diferentes regiões geográficas, no Brasil foi denominado o  
776 clone brasileiro 09, 44 e 23. A CC239-MRSA-III é provavelmente a cepa pandêmica mais  
777 antiga de MRSA. Com isso, observa-se que CC239-MRSA-SCC*mec* tipo III é uma cepa  
778 verdadeiramente pandêmica que em praticamente meio século espalhou-se ao redor do  
779 mundo, causando infecções e até óbitos de pacientes. Esta pandemia não é originada de  
780 animais hospedeiros, mas de profissionais que trabalham em hospitais e centros cirúrgicos  
781 (MONECKE et al., 2018).

782 Em um estudo em instituições hospitalares brasileiras o *S. aureus* se apresentou como  
783a principal causa das infecções da corrente sanguínea, demonstrando um alto nível de  
784resistência à meticilina (43,7%). Os dados moleculares revelaram que o SCCmec tipo III  
785(46,7%), pertencente ao clone epidêmico brasileiro, mostrou-se o mais prevalente, porém,  
786observou-se a introdução no ambiente hospitalar de SCCmec tipo II, e em particular isolados  
787SCCmec tipo IV(MARRA et al., 2011). Ainda hoje, as cepas de MRSA com SCCmec tipo II  
788ou III são consideradas patógenos nosocomiais típicos em todo o mundo (CHEN et al., 2014).

789 Em relação a fatores epidemiológicos, os CA-MRSA são diagnosticados perante os  
790critérios preconizados pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), que descreve  
791infecção por MRSA em paciente com tratamento ambulatorial e sem internações prévias, sem  
792realização de procedimentos invasivos e sem cultura positiva para MRSA em até 48 horas  
793após internação hospitalar (MILLAR et al., 2007). O CA-MRSA estão ligados a presença de  
794SCCmec tipos IV, V, VII e a presença da citotoxina Pantón Valentine Leucocidina (*pvl*)  
795(MARIMÓN et al., 2012).

796 Mesmo com grandes números de relatos de cepas HA-MRSA multirresistentes,  
797universalmente pode ser observado um crescente avanço nas cepas de CA-MRSA onde  
798muitas delas se apresentam com características variadas e diferenciadas em todo mundo  
799(GESUALDO et al., 2013). As cepas denominadas CA-MRSA são diferentes das cepas HA-  
800MRSA em vários aspectos, como em relação as especificidades genéticas, epidemiológicas,  
801bacteriológicas. Estudos demonstram que cepas CA-MRSA são clinicamente semelhantes as  
802cepas de MSSA e pacientes que desenvolvem quadros infecciosos por cepas CA-MRSA,  
803apresentam manifestações clínicas rápidas e progressivas da patologia, evidenciando a grande  
804importância em relação a uma abordagem incisiva e correta na prescrição de antimicrobianos  
805(LIU et al., 2011). Em outro estudo, observou-se que as cepas CA-MRSA emergentes  
806manifestam em maior frequência o gene que expressa a proteína PVL, que é pouco encontrada  
807entre as cepas HA-MRSA (GORWITZ et al., 2006).

808 Em 2000, os clones de CA-MRSA disseminaram de forma rápida nos ambientes  
809hospitalares competindo com os clones de HA-MRSA, gerando importantes mudanças  
810epidemiológicas. Observa-se uma grande preocupação nas comunidades científicas em  
811relação à possibilidade de um clone CA-MRSA uma vez instalado em instituições  
812hospitalares pudesse alterar o seu DNA por clones tradicionais de HA-MRSA e, com isso  
813adquirir genes multirresistentes. Existe também a possibilidade de que rápida disseminação de  
814CA-MRSA em hospitais facilite a aquisição de genes mutáveis, melhore a sobrevivência e a  
815adaptação bacteriana, mesmo ocasionando resistência aos antimicrobianos (FIGUEIREDO,

8162017). Mudanças em relação a epidemiologia do CA-MRSA tem observado presença desses  
817patógenos no âmbito hospitalar agregados nos clones multirresistentes (KLEVENS;  
818MORRISON; NADLE, 2007). Com isso, clones SCCmec tipo IV vem se demonstrando  
819frequente em ambientes hospitalares no Brasil, sendo observado a transferência desses  
820patógenos para o ambiente hospitalar (VIDAL et al., 2009).

821 Outra mudança na epidemiologia do MRSA pode ser observada quando um clone  
822negativo para *pvl* em uma linhagem típica de CA-MRSA, apresenta-se amplamente restrito a  
823instituições hospitalares (FIGUEIREDO, et al., 2014). Como exemplo observa-se o clone  
824ST1-SCCmec tipo IV que foi caracterizado multirresistente, restrito ao ambiente hospital e  
825negativo para o *pvl*, relacionado ao CA-MRSA USA400 que se demonstrava positivo para *pvl*  
826causando infecções associadas a comunidade nos EUA e Canadá e teve seu surgimento em  
827hospitais brasileiros, o que dificulta a distinção entre CA-MRSA e HA-MRSA  
828(GUIMARÃES et al., 2015).

829

### 8302.5. Epidemiologia do MRSA no mundo

831

832 Com o progresso nos estudos relacionados a resistência antimicrobiana de *S. aureus*,  
833disseminação das cepas resistentes e epidemiologia molecular, a prevalência de algumas  
834cepas, vem se demonstrando alvos importantes de pesquisas em todo o mundo. O MRSA é  
835atualmente é o micro-organismo mais encontrado nas infecções hospitalares em muitas partes  
836do mundo, como nas Américas, Europa, Norte da África, Oriente Médio e Leste da Ásia  
837(ARIAS, et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2014). Em um estudo de prevalência mundial sobre  
838MRSA, pode ser observado taxas maiores que 50% nos países da América do Sul e América  
839do Norte, Malta e Ásia e taxas entre 25 e 50% nos países da China, Austrália, África e  
840Europa. Na América Latina, o MRSA tem uma alta prevalência nos ambientes hospitalares e  
841seus clones circulantes variam de acordo com as regiões demográficas (ARIAS, et al. 2017).  
842O Brasil foi um dos países da América do Sul que apresentou prevalência de MRSA maior  
843que 50% (STEFANI et al., 2012).

844 Na América do Sul o clone CA-MRSA dominante é o ST30. Nos EUA, o ST8 CA-  
845MRSA também conhecido por USA300 é o clone predominante nas infecções relacionadas a  
846comunidade. Com tudo, os fatores associados na disseminação de uma linhagem específica de  
847CA-MRSA e seus mecanismos desenvolvidos na diversificação bacteriana permanecem  
848desconhecidos (FIGUEIREDO et al., 2014).

849

850

851

852

**8532.6. Epidemiologia do MRSA no Brasil**

854

855 Em um estudo realizado no Brasil pelo grupo de vigilância e controle de patógenos  
856epidemiológicos (Scope), observou, através da avaliação de infecções de corrente sanguínea  
857em 16 hospitais, que 95% dos casos apresentavam pelo menos um micro-organismo, e o *S.*  
858*aureus* estava presente em 14% deles, sendo 43,7% denominados MRSA (MARRA et al.,  
8592011). Em 2014 a Anvisa, através da Rede de Monitoramento da Resistência Microbiana em  
860Serviços da Saúde (Rede RM) analisou as amostras de infecção primária da corrente  
861sanguínea (IPCS) em 908 unidades de terapia intensiva (UTIs) do Sistema Único de Saúde  
862(SUS), totalizando 2.637 pacientes infectados por *S. aureus*, demonstrando-se o micro-  
863organismo mais prevalente e destes, 61% (1606 pacientes) eram *S. aureus* resistentes à  
864metecilina (MRSA) (BRASIL, 2014).

865 Em outro estudo realizado pela Anvisa em 2015, relacionado a resistência bacteriana,  
866observou-se que, o *S. aureus* ocupou a terceira colocação como micro-organismo mais  
867encontrado nas infecções de corrente sanguínea totalizando 13,2% dos casos, sendo desses  
86813,8% representados pela região sudeste do Brasil e em pacientes sob cuidados intensivos.  
869(BRASIL, 2017).

870 O clone epidêmico brasileiro (BEC, ST 239, SCC*mec* III), foi detectado pela primeira  
871vez no Brasil na década de 1990 (SADER, et al., 1994) e tem se manifestado predominante  
872em grande parte dos hospitais brasileiros (ANDRADE, et al., 2016). Entretanto, mudanças  
873epidemiológicas do MRSA estão descritas em algumas instituições do Brasil. CAIAFFA, et  
874al. (2013) relataram a prevalência de MRSA, SCC*mec* tipo II em um hospital de São Paulo. O  
875USA800/Pediátrico (ST5, SCC*mec* IV) e o US400/MW2/WA-1 (ST1, SCC*mec* IV) foram  
876mais predominantes em cinco hospitais do Rio de Janeiro (ZUMA, et al., 2017).

877 Em 2013, em um estudo em hospitais do Rio de Janeiro e Porto Alegre observou-se o  
878aparecimento de cepas SCC*mec* IV, geneticamente associadas ao clone USA 800 (CORREAL  
879et al., 2013). O USA100 que anteriormente foi definido como clone New  
880York/Japão/ST5/CC5/SCC*mec* tipo II relacionado à multirresistência foi a linhagem de  
881MRSA predominante em um hospital militar, enquanto os isolados de MRSA policlonais, sem  
882multirresistência foram detectados em um hospital escola na cidade do Rio de Janeiro

883(CHAMON, et al., 2017). O USA100 apresentou prevalência maior que 80% em três hospitais  
884brasileiros localizados nas cidades de São Paulo e Porto Alegre (ARIAS, et al., 2017).

885 Estudos recentes estão demonstrando alterações epidemiológicas, não somente para  
886novas cepas de HA-MRSA, mas também em cepas CA-MRSA, com características de grande  
887importância clínica e epidemiológica (ANDRADE & LEAL, 2016).

888

#### 889**2.7. Infecções relacionadas à assistência à saúde – IRAS**

890

891 De acordo com a denominação determinada pela Agência Nacional de Vigilância  
892Sanitária (ANVISA), no Brasil, a infecção hospitalar ocorre quando existe um caso de  
893infecção adquirido após a admissão do paciente no ambiente hospitalar, manifestando-se ao  
894longo de sua internação ou após a alta, podendo estar relacionada ao período de hospitalização  
895ou aos procedimentos invasivos realizados, tendo as enfermarias e unidades de terapia  
896intensiva como os principais setores de manifestação. A higienização correta das mãos,  
897demonstra-se como principal aliado na prevenção das infecções, que também podem ser  
898ocasionadas pelo não cumprimento adequado das técnicas e procedimentos relacionados a  
899assistência à saúde. (BRASIL, 2018).

900 Três situações são requeridas para que aconteça a transmissão de infecção hospitalar, a  
901fonte de infecção, susceptibilidade do hospedeiro e os meios de transmissão. Os pacientes  
902podem ser denominados como fontes de infecções, os profissionais e os acompanhantes ou  
903visitantes em menor frequência. Pacientes imunocomprometidos são mais susceptíveis, como  
904os casos de recém-nascidos e pacientes em tratamento quimioterápico. A transmissão se dá  
905através do contato direto, por gotículas, aerossóis e ao uso de materiais comuns a todos os  
906pacientes como equipamentos, mobiliários, medicação, alimentação (CALIL, 2015).As IRAS  
907ainda se manifestam em pacientes e em profissionais de saúde mesmo com todo o avanço e  
908vigilância constante na assistência, elas são estabelecidas e determinadas de acordo com as  
909manifestações desenvolvidas na internação ou após a alta se houver alguma associação com  
910algum procedimento hospitalar realizado (HUANG, et al., 2016).

911 A importância na recorrência ou transitoriedade da colonização está relacionada a alta  
912probabilidade de proliferação do micro-organismo, tanto no ambiente hospitalar como na  
913comunidade. A disseminação do patógeno para o paciente está diretamente ligada a prestação  
914do cuidado e depende das medidas básicas de higiene adotadas. O funcionário colonizado por  
915MRSA está sujeito as mesmas ameaças da população de um modo geral quando em contato  
916com o patógeno, todavia, não se deve desconsiderar o risco de colonização por MRSA ao



917trabalhador. Diante disso, o conhecimento do estado do portador e sua descolonização  
918diminuem os riscos de possíveis infecções (BULLÉ et al., 2016).

919 A grande variabilidade nos países da América Latina, pode significar que os dados  
920sobre a incidência de MRSA em algumas instituições podem não apresentar uma boa  
921representatividade relacionado ao âmbito nacional, em geral nota-se que a prevalência de  
922infecções ocasionados por MRSA alta. Contudo, mesmo com a publicação de dados  
923epidemiológicos e microbiológicos, não foi possível concluir qual seria a melhor abordagem  
924para o trabalho na prevenção e no controle das infecções por MRSA. O controle hospitalar de  
925MRSA endêmico tem utilizados algumas estratégias como identificação previa e isolamento  
926de portadores assintomáticos, para fins de evitar proliferação, higienização do corpo com  
927antissépticos, terapia sistêmico e/ou tópico, orientações para melhor adesão na higiene das  
928mãos e outras medidas de precauções convenientes para a redução do estado do portador e  
929controle dos antimicrobianos. Essas metodologias podem auxiliar na redução da disseminação  
930de MRSA, e diminuindo taxas de portadores e infecções por MRSA em instituições  
931endêmicas. Com a boa adesão ao cumprimento dessas metodologias o resultado será positivo  
932em relação resposta clinica dos pacientes de alta complexidade, como os internados em  
933unidade de terapia intensiva (UTI) (RODRÍGUEZ-NORIEGA et al., 2010).

934

935

936

937

938

939

940

941

942

943

944

945

946

947

948

949

950

951

952

### 9533. OBJETIVOS

954

#### 9553.1. Objetivo geral

956

957       Caracterizar fenotipicamente e genotipicamente cepas de MRSA isoladas de pacientes  
958atendidos em um Hospital público da cidade de Dourados/MS.

959

#### 9603.2. Objetivos específicos

961

962       Avaliar o perfil de susceptibilidade das cepas frente aos antimicrobianos dos pacientes  
963de todos os setores hospitalares, infectados por MRSA;

964       Determinar os genes relacionados à resistência a meticilina;

965       Realizar a determinação do tipo de cassete cromossômico estafilocócico (*SCC<sub>mec</sub>*)  
966nas amostras de MRSA através da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR);

967       Determinar o perfil de virulência das amostras de MRSA investigando presença de  
968genes de virulência associados à expressão da toxina (*pvl - lukS-F*), por meio da técnica de  
969PCR;

970       Avaliar fatores associados a infecção de corrente sanguínea por MRSA em pacientes  
971neonatos.

972

973

974

975

976

977

978

979

980

981

982

983

984

985

## 9864 REFERÊNCIAS

987AGIUS, P., KREISWIRTH, B., NAIDICH, S., BENNETT, K. Typing *Staphylococcus aureus*  
988using the spa gene and novel distance measures. **IEEE/ACM Transactions on**  
989**Computational Biology and Bioinformatics (TCBB)**.V. 4, N. 4, P. 693-704. 2007.

990

991ANDRADE-FIGUEIREDO, M., LEAL-BALBINO, T.C. Clonal diversity and  
992epidemiological characteristics of *Staphylococcus aureus*: high prevalence of oxacillin-  
993susceptible mecA-positive *Staphylococcus aureus* (OS-MRSA) associated with clinical  
994isolates in Brazil. **BMC Microbiol.** V.16. 2016.

995

996ARIAS, C.A., REYES, J., CARVAJAL, L.P., RINCON, S., DIAZ, L., PANESSO, D., et al.  
997A prospective cohort multicenter study of molecular epidemiology and phylogenomics of  
998*Staphylococcus aureus* bacteremia in nine Latin American countries. **Antimicrob Agents**  
999**Chemother.** V. 61. 2017.

1000

1001ARGUDÍN, M. Á.; MENDOZA, M. C.; RODICIO, M. R. Food Poisoning and  
1002*Staphylococcus aureus*. **Enterotoxins Toxins.** 2010.

1003

1004BANNERMAN TL, PEACOCK SJ, MURRAY PR, BARON EJ, et al. *Staphylococcus*,  
1005*Micrococcus*, and other catalase-positive cocci. Manual of clinical microbiology. Volume 1,  
1006(Ed. 9). P. 390-411. 2006.

1007

1008BARRIO, M. B.; RAINARD, P.; PRÉVOST, G. LukM/LukF-PVL is the most active  
1009*Staphylococcus aureus* leukotoxin on bovine neutrophils. **Microbes and Infection.** V. 8, N.  
10108, P. 2068–2074, 2006.

1011

1012BARROSO, H.; MELIÇO-SILVESTRE, A.; TAVEIRA, N. **Microbiologia Médica.**1ª  
1013Edição. Lisboa: Lidel, 2014.

1014

1015BECKER, K., VAN ALEN, S., IDELEVICH, E.A., et. al. Plasmid-Encoded Transferable  
1016mecB-Mediated Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. **Emerging Infectious**  
1017**Diseases.** 2018.

1018

1019BHARADWAZ, M. et al. Isolation, purification, and characterization of staphylo coagulase, a  
1020blood coagulating protein from *Staphylococcus sp.* MBBJP S43. **International Journal of**  
1021**Biological Macromolecules.** V.102, p. 1312–1321, set. 2017.

1022

1023BONNAL, C.; BIRGAND, G.; LOLOM, I.; DIAMANTIS, S.; DUMORTIER, C.;  
1024L'HERITEAU, F.; ARMAND-LEFEVRE, L.; LUCET, J.C. *Staphylococcus aureus* healthcare  
1025associated bacteremia: An indicator of catheter related infections. **Med Mal Infect.** P. 1-5,  
10262015.

1027

1028BONESSO, M.F., MARQUES, S.A., CAMARGO, C.H., FORTALEZA, C.M.C.B., CUNHA,  
1029M.L.R.S. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in no outbreak  
1030skin infections. **Braz J Microbiol.** V. 45. P.1401-1407, 2014.

1031

1032BOYE, K., BARTELS, M.D., ANDERSEN, I.S., MOELLER, J.A., WESTH, H. A new  
1033multiplex PCR for easy screening of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* SCCmec

- 1034types I–V. **Clinical Microbiology and Infection**. V.13. N. 7. P. 725-7.2007.
- 1035BRASIL. **Resistência Microbiana**. (2007). Disponível em:  
 1036[http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controlere/rede\\_rm/cursos/rm\\_controlere/opas\\_web](http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opas_web)  
 1037/modulo3/mecanismos.htm. Acesso em 06/10/2018.
- 1038
- 1039BRASIL. **Boletim Informativo: Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de**  
 1040**Saúde**. (2014, 41p). Disponível  
 1041em:<https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/11->  
 1042boletim-informativo-seguranca-do-paciente-e-qualidade-em-servicos-de-saude. Acesso em:  
 104308/08/2018.
- 1044
- 1045BRASIL. **Medidas simples podem evitar infecção hospitalar**. Disponível em:  
 1046<<http://www.blog.saude.gov.br/index.php/53351-medidas-simples-podem-evitar-infeccao->  
 1047hospitalar>. 2018. Acesso em 24/08/2018.
- 1048
- 1049BRASIL. **Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos**  
 1050**Serviços de Saúde**. Brasília, 15 de maio de 2017. Disponível em <[http://portal.anvisa.gov.br/](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855)  
 1051documents/33852/271855>. Acesso em: 10 de agosto de 2018.
- 1052
- 1053BRUST, T., COSTA, T.M., AMORIM, J.C., ASENSI, M.D., FERNANDES, O., AGUIAR-  
 1054ALVES, F. Hospital-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the PVL  
 1055gene outbreak in a public hospital in Rio de Janeiro, Brazil. **Braz J Microbiol**. V. 44. P. 865-  
 1056868, 2013.
- 1057
- 1058BUKOWSKI, M.; WLADYKA, B.; DUBIN, G. **Exfoliative toxins of Staphylococcus**  
 1059**aureus** Toxins, 2010.
- 1060
- 1061BULLÉ, D. J. et al. Prevalência de *Staphylococcus aureus* metilina resistentes em  
 1062profissionais de saúde. **Revista de Enfermagem da UFSM**.V. 6, N. 2, P. 198, 2016.
- 1063
- 1064CAIAFFA, H.H., FILHO TRINDADE, P.A., CUNHA, P.G., ALENCAR, C.S., PRADO,  
 1065G.V., ROSSI, F., et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying SCCmec type II  
 1066was more frequent than the Brazilian endemic clone as a cause of nosocomial bacteremia.  
 1067**Diagn Microbiol Infect Dis**. V. 76. P. 518–520. 2013.
- 1068
- 1069CALIL, R. et al. **Manual da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH)**.  
 1070Universidade Estadual de Campinas, 2015.
- 1071
- 1072CAMPOS G.B. et al. Isolation, molecular characteristics and disinfection of methicillin-  
 1073resistant *Staphylococcus aureus* from ICU units in Brazil. **New Microbiol**. V. 35. P. 183-190.  
 10742012.
- 1075
- 1076CASTANHEIRA, B.A.M.G. **Mecanismos de resistência a antibióticos**. Universidade  
 1077Lusófona de Humanidades e Tecnologia Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde,  
 1078Lisboa, 2013.
- 1079
- 1080CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Community-associated**  
 1081**MRSA information for clinicians**.2005.
- 1082
- 1083CENTER FOR DISEASE CONTROL. **Toxic-Shock Syndrome**, 2011.

1084

1085 CHAHOUD, J.; KANAFANI, Z.; KANJ, S.S. Surgical site infections following spine  
1086 surgery: eliminating the controversies in the diagnosis. **Frontiers in Medicine**. V. 1, N. 7, P.  
1087 1-10, 2014.

1088

1089 CHAMBERS H.F.; DELEO F.R. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the  
1090 antibiotic era. **Nature Reviews Microbiology**. V. 7, P. 629–641. 2009.

1091

1092 CHAMON, R.C., RIBEIRO, S.D., COSTA, T.M., NOUÉR, S.A., SANTOS, K.R. Complete  
1093 substitution of the Brazilian endemic clone by other methicillin-resistant *Staphylococcus*  
1094 *aureus* lineages in two public hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. **Braz J Infect Dis**. 21:185–  
1095 189. 2017.

1096

1097 CHATTERJEE, S.S.; OTTO, M. Improved understanding of factors driving methicillin  
1098 resistant *Staphylococcus aureus* epidemic waves. **Clinical Epidemiology**. V.5, P. 205– 217,  
1099 2013.

1100

1101 CHEN, C.-J. et al. Factors associated with nasal colonization of methicillin-resistant  
1102 *Staphylococcus aureus* among healthy children in Taiwan. **Journal of clinical microbiology**.  
1103 V. 49, N. 1, P. 131–7, 2011.

1104

1105 CHEN, C.J., HUANG, Y.C. Nova epidemiologia da infecção por *Staphylococcus aureus* na  
1106 Ásia. **Clin Microbiol Infect**. V. 20. P. 605-23.2014.

1107

1108 CHOU, Y.H.; LEE, M.S.; LIN, R.Y.; WU, C.Y. Risk factors for methicillin-resistant  
1109 *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infections in outpatients in Taiwan. **Epidemiol.**  
1110 **Infect**. V. 143, N. 4, P. 749-753, 2015.

1111

1112 CHU, M. et al. Role of Berberine in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus*  
1113 *aureus* Infections. **Scientific Reports**. V. 6, N. 1, P. 247-48, 22 jul. 2016.

1114

1115 COHEN P. R. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin  
1116 infections: a review of epidemiology, clinical features, management, and prevention.  
1117 **International Journal of Dermatology**. V. 46, N. 2.P. 230-230. February 2007.

1118

1119 CORREAL JCD. et al. Staphylococcus aureus infections: change in epidemiology at Pedro  
1120 Ernesto University Hospital. **Revista HUPE**, Rio de Janeiro. V. 12. N. 3. P. 31-46. 2013.

1121 DEURENBERG, R.H. et al. The molecular evolution of methicillin resistant *Staphylococcus*  
1122 *aureus*. **Clinical Microbiology and Infection**. V. 13, N. 3, P. 222 – 235. 2007.

1123 DEURENBERG, R. H.; STOBBERINGH, E. E. The evolution of *Staphylococcus aureus*.  
1124 **Infection, Genetics and Evolution**. 2008a.

1125

1126 DEURENBERG, R. H.; STOBBERINGH, E. E. The evolution of *Staphylococcus aureus*.  
1127 **Infection, Genetics and Evolution**. V. 8, N. 6.P. 747–763. 2008b.

1128

1129 DEURENBERG, R. H., & STOBBERINGH, E. E. *The molecular evolution of hospital- and*  
1130 *community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. **Current Molecular**  
1131 **Medicine**. V. 9. N. 2.P.100-115. 2009.

1132

1133DINGES, M. M.; ORWIN, P. M.; SCHLIEVERT, P. M. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*.1134**Clinical Microbiology Reviews**. V. 13.N. 1.P. 16–34. 2000.

1135

1136DUMONT, A. L. et al. Characterization of a new cytotoxin that contributes to *Staphylococcus*1137*aureus* pathogenesis. **Molecular Microbiology**.V. 79. N. 3. P. 814–825, 2011.

1138

1139EDWARDS, A. M.; MASSEY, R. C.; CLARKE, S. R. Molecular mechanisms of

1140*Staphylococcus aureus* nasopharyngeal colonization. **Molecular Oral Microbiology**, 2012.

1141

1142ELLINGTON, M. J. et al. Polyclonal multiply antibiotic-resistant methicillin-resistant

1143*Staphylococcus aureus* with Panton-Valentine leucocidin in England. **Journal of**1144**Antimicrobial Chemotherapy**. V. 65. N. 1. P. 46–50, 2009.

1145

1146FATHOLAHZADEH, B., EMANEINI, M., GILBERT, G., UDO, E., ALIGHOLI, M.,

1147MODARRESSI, M.H., et al. Staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) analysis1148and antimicrobial susceptibility patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*1149(MRSA) isolates in Tehran, Iran. **Microb Drug Resist**.V.14. N.3. P.217-20. 2008.

1150

1151FENG, Y. et al. Evolution and pathogenesis of *Staphylococcus aureus*: Lessons learned from1152genotyping and comparative genomics. **FEMS Microbiology Reviews**. 2008.

1153

1154FERNANDES, F.L.; CARVALHO, F.G.; JUNIOR, D.R.P. Perfil de susceptibilidade de

1155isolados clínicos odontológicos do gênero *Staphylococcus sp.* antissépticos bucais e1156antimicrobianos. **Journal of Applied Pharmaceutical Sciences**.V.1. P. 9-18, 2014.

1157

1158FIGUEIREDO, A. M. S. What is behind the epidemiological difference between community-

1159acquired and health-care associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? **Virulence**.

1160V. 8. N. 6. P. 640-642. 2017.

1161

1162FIGUEIREDO, A.M., FERREIRA, F.A. The multifaceted resources and microevolution of

1163the successful human and animal pathogen methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Mem**1164**Inst Oswaldo Cruz**. V. 109. N. 3. P. 265-78. 2014.

1165

1166FRAIMOW, H.S.; TSIGRELIS, C. Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit:

1167Mechanisms, Epidemiology, and Management of Specific Resistant Pathogens. **Critical Care**1168**Clinics**. V. 27. N. 1. P. 163–205, 2011.

1169

1170GENESTIER A. L., MICHALLET M.C., PREVOST G., et al. *Staphylococcus aureus*

1171Panton–Valentine leucocidin directly targets mitochondria and induces Bax-independent

1172apoptosis of human neutrophils. **J Clin Invest**. V. 115. P. 3117–3127. 2005.

1173

1174GESUALDO F, BONGIORNO D, RIZZO C, BELLA A, MENICHELLA D, STEFANI S, et

1175al. MRSA nasal colonization in children: prevalence meta-analysis, review of risk factors and

1176molecular genetics. **The Pediatric infectious disease journal**. V. 32. N. 5. P. 479-485.2013.

1177

1178GORWITZ RJ, JERNIGAN DB, POWERS JH, JERNIGAN JA. Participants in the Centers

1179for Disease Control and Prevention–Convended Experts’ Meeting on Management of MRSA in

1180the Community. Strategies for clinical management of MRSA in the community: summary of

1181an experts’ meeting convened by the Centers for Disease Control and Prevention. 2006.

1182

1183GRUMANN, D.; NÜBEL, U.; BRÖKER, B. M. *Staphylococcus aureus* toxins - Their  
1184functions and genetics. **Infection, Genetics and Evolution**. V. 21. P. 583–592, 2014.

1185

1186GRUNDMANN, H. et al. Geographic distribution of *Staphylococcus aureus* causing invasive  
1187infections in Europe: A molecular-epidemiological analysis. **PLoS Medicine**. V. 7. N. 1.  
11882010.

1189

1190GUIMARÃES, M.A. et al. A comparison of virulence patterns and in vivo fitness between  
1191hospital- and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* related to the  
1192USA400 clone. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. V. 34. N. 3. P. 497-50. 2015.

1193

1194HANRATTY J, et al. Panton-Valentine leukocidin positive *Staphylococcal aureus* infections  
1195of the head and neck: case series and brief review of literature. **J Oral Maxillo fac Surg**. V.  
119673. N. 4. P. 666-70. Apr. 2015.

1197

1198HANSEN, A. M.; KJELDSEN, G.; ERICSON SOLLID, J. U. Local Variants of  
1199Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* in Sporadic Methicillin-Resistant *Staphylococcus*  
1200*aureus* and Methicillin-Resistant Coagulase-Negative Staphylococci: Evidence of Horizontal  
1201Gene Transfer? **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. V. 48. N. 1. P. 285–296, 2004.

1202

1203HASSOUN, A.; LINDEN, P. K.; FRIEDMAN, B. Incidence, prevalence, and management of  
1204MRSA bacteremia across patient populations—a review of recent developments in MRSA  
1205management and treatment. **Critical Care**. V. 21. N. 1, P. 211, 14 dez. 2017.

1206

1207HEROLD, B. C. et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in  
1208children with no identified predisposing risk. **Jama: the journal of the American Medical**  
1209**Association**. V. 279. N 8. P. 593–598, 1998.

1210

1211HIRAMATSU, et al. Genomic basis for methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*.

1212**Infect. Chemother**. V. 45. P. 117-136, 2013.

1213

1214HUANG P, PICHON B, GAO S, RIBNER BA, COSGROVE AS, Black SR. The impact of  
1215hospital-acquired infections with multidrug-resistant bacteria in an oncology intensive care  
1216unit. **Int J Infect Dis**. V. 31. P. 32-36,2016.

1217

1218ITO T. et al. Classification of staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*): guidelines  
1219for reporting novel SCC*mec* elements **Antimicrob. Agents Chemother**. V. 53. P. 4961-4967.  
12202009.

1221

1222KAPOOR, R. et al. Preoperative prevalence of *Staphylococcus aureus* in cardiothoracic and  
1223neurological surgical patients. **Frontiers in public health**. V. 2, N. 214, P. 1-4, 2014.

1224

1225KARUMI SR, M.; YOUSEFI, J. V. Evaluation of five Phenotypic Methods dor Detection of  
1226Methicilin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). **Iranian Journal of Pathology**, 2011.

1227

1228KIMBER, I. et al. Toxic Shock Syndrome: Characterization of Human Immune Responses to  
1229TSST-1 and Evidence for Sensitivity Thresholds. **Toxicological Sciences**. V. 134. N. 1. P.  
123049–63, 2013.

1231

1232KONO, M., ODA, Y., KITO, Y., WATANABE, Y., ANDO, T., KAMIDE, R., OHNISHI,  
1233A. Molecular epidemiology of Panton-Valentine leukocidin (PVL) – positive *Staphylococcus*  
1234*aureus* associated with skin and soft tissue infection. **Rinsho Byori Jpn J Clin Pathol.** V. 61.  
1235P. 659-664, 2013.

1236

1237KLEVENS, R.; MORRISON, M.; NADLE, J. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus*  
1238*aureus* infections in the United States. **Jama: the journal of the American Medical**  
1239**Association.** V. 298. N. 15. P. 1763–1771, 2007.

1240

1241LAKHUNDI S., ZHANG K. *Staphylococcus aureus* resistente à metilina: caracterização

1242molecular, evolução e epidemiologia. **Clinical microbiology reviews.** 2018.

1243

1244LERICHE, T.; BLACK, A. Y.; FLEMING, N. A. Toxic Shock Syndrome of a Probable  
1245Gynecologic Source in an Adolescent: A Case Report and Review of the Literature. **Journal**  
1246**of Pediatric and Adolescent Gynecology.** V. 25. N. 6, 2012.

1247

1248LI S, SKOV RL, HAN X, et al. Novel Types of Staphylococcal Cassette  
1249Chromosome *mec* Elements Identified in Clonal Complex 398 Methicillin-Resistant  
1250*Staphylococcus aureus* Strains. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy.** V. 55. N. 6. P.  
12513046-3050. 2011.

1252LIU Cet al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the  
1253treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children.  
1254**Clinical infectious diseases.** V. 52. N. 3. P. e18-e55. 2011.

1255

1256LIU, J., CHEN, D., PETERS, B., LI, L., LI, B., XU, Z., SHIRLIFF, M. Staphylococcal  
1257chromosomal cassettes *mec* (SCC*mec*): A mobile genetic element in methicillin-resistant  
1258*Staphylococcus aureus*. **Journal Microbial Pathogenesis.** V. 101, N.12, P.56-67. 2016.

1259

1260LOWY, F. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. **Journal of**  
1261**Clinical Investigation.** V. 111. N. 9. P. 1265–1273, 2003.

1262

1263LOWY, F. *Staphylococcus aureus* infections. **The New England Journal of medicine.** V.  
1264339. N. 8. P.520-532, 1998.

1265

1266MAEDA, T., SAGA, T., MIYAZAKI, T., KOUYAMA, Y., HARADA, S., IWATA, M.,  
1267YOSHIZAWA, S., KIMURA, S., ISHII, Y., URITA, Y., SUGIMOTO, M., YAMAGUCHI,  
1268K., TATEDA, K. Genotyping of skin and soft tissue infection (SSTI)-associated methicillin-  
1269resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains among outpatients in a teaching hospital in  
1270Japan: Application of a phage-open reading frame typing (POT) kit. **J Infect**  
1271**Chemother.** V.18. N. 6.P. 906-914, 2012.

1272

1273MALACHOWA, N.; DELEO, F. R. Mobile genetic elements of *Staphylococcus aureus*.  
1274**Cellular and Molecular Life Sciences,** 2010.

1275

1276MARIMÓN, J. M. et al. Molecular characterization of *Staphylococcus aureus* carrying the  
1277panton-valentine leukocidin genes in northern Spain. **Journal of Infection.** V. 64. N. 1.P. 47–  
127853, 2012.

1279



- 1280MARRA, A.R. et al. Nosocomial Bloodstream Infections In Brazilian Hospitals: Analysis Of  
12812,563 Cases From A Prospective Nationwide Surveillance Study. **Journal of Clinical**  
1282**Microbiology**. V. 49. N. 5.P. 1866-187, 2011.
- 1283
- 1284MEJÍA, C.; ZURITA, J.; GUZMÁN-BLANCO, M. Epidemiology and surveillance of  
1285methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Latin America. **The Brazilian journal of**  
1286**infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**.  
1287V. 14. N. 2. P. 79–86, 2010.
- 1288
- 1289MILLAR, B. C. et al. Proposed definitions of community-associated methicillin-resistant  
1290*Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). **Journal of Hospital Infection**. 2007.
- 1291
- 1292MIMICA M.J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Brazil. **New**  
1293**microbiológica**. V.36. N. 107, 2013.
- 1294
- 1295MITSUMOTO-KASEIDA, F. et al. Clinical and pathogenic features of SCC*mec* type II and  
1296IV methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. **Journal of Infection and**  
1297**Chemotherapy**. V. 23. N. 2. P. 90–95. Fev. 2017.
- 1298
- 1299MONECKE, S. et al. Molecular Typing of ST239-MRSA-III from diverse geographic  
1300locations and the evolution of the SCC*mec* III element during its intercontinental spread.  
1301**Front. Microbiol**. V. 6. N. 9. Jul2018.
- 1302
- 1303MONTANARO, L.; SPEZIALE, P.; CAMPOCCIA, D.; RAVAIOLI, S.; CANGINI, I.;  
1304PIETROCOLA, G.; GIANINI, S.; ARCIOLA, C.R. Scenery of *Staphylococcus*  
1305implant infections in orthopedics. **Future Microbiol**. V. 6. P. 1329-1349, 2011.
- 1306
- 1307OLIVEIRA, D.C., LENCASTRE, H. Multiplex PCR strategy for rapid identification of  
1308structural types and variants of the *mec* element in methicillin-resistant *Staphylococcus*  
1309*aureus*. **Antimicrob Agents Chemother**. V. 46. N.7. P. 2155-61.2002.
- 1310
- 1311OLIVEIRA DC, MILHEIRIÇO C, DE LENCASTRE H. Redefining a Structural Variant of  
1312Staphylococcal Cassette Chromosome *mec*, SCC*mec* Type VI. **Antimicrobial Agents and**  
1313**Chemotherapy**. V. 50. N. 10. P. 3457-3459. 2006.
- 1314
- 1315OSTOJIC, M.; HUKIC, M. Genotypic and phenotypic characteristics of Methicillin resistant  
1316*Staphylococcus aureus* (MRSA) strains, isolated on three different geography locations.  
1317**Bosnian Journal of Basic Medical Sciences**. V. 15. N. 3. P. 48–56, 2015.
- 1318
- 1319PETERSDORF, S. et. al. A Novel Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* Type XI primer  
1320for detection of *mecC*-Harboring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from  
1321screening specimens. **J. Clin Microbiol**. V.53. N. 12.P. 3938-41, 2015.
- 1322
- 1323PETINAKI, E. et al. Detection of *mecA*, *mecR1* and *mecI* genes among clinical isolates of  
1324methicillin-resistant staphylococci by combined polymerase chain reactions. **The Journal of**  
1325**antimicrobial chemotherapy**. V. 47.N 3. P.297–304. 2001.
- 1326
- 1327POIREL, L., PITOUT, J.D., NORDMANN, P. Carbapenemases: molecular diversity and  
1328clinical consequences. **Future Microbiol**. V. 2. N. 5. P. 501-12.2007.

1329

1330RAY, M. D.; BOUNDY, S.; ARCHER, G. L. Transfer of the methicillin resistance genomic  
1331island among *staphylococci* by conjugation. **Molecular Microbiology**. V. 100. N. 4. P. 675–  
1332685. Maio 2016.

1333

1334RODRÍGUEZ-NORIEGA, E. et al. Evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*  
1335clones in Latin America International. **Journal of Infectious Diseases**, 2010.

1336

1337SADER, H.S., PIGNATARI, A.C., HOLLIS, R.J., JONES, R.N. Evaluation of interhospital  
1338spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Sao Paulo, Brazil, using pulsed-field  
1339gel electrophoresis of chromosomal DNA. **Infect Control Hosp Epidemiol**. V. 15. P.320–  
1340323. 1994.

1341

1342SAN, S.I.T.P. et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)  
1343infection and the molecular characteristics of MRSA bacteraemia over a two-year period in a  
1344tertiary teaching hospital in Malaysia. **BMC infectious diseases**. V. 17. N. 1. P. 274. 2017.

1345

1346SANTOS, A. L. DOS et al. *Staphylococcus aureus*: visiting a strain of clinical importance.  
1347**Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. V. 43. P 413–423. 2007a.

1348

1349SASAKI, V.D.M et al. Vigilância de Infecção de sítio cirúrgico no pós-alta hospitalar de  
1350cirurgia cardíaca reconstrutora. **Texto Contexto Enfermagem**. V. 20. N.2. P. 328-332, 2011.

1351

1352SHALLCROSS, L. J. et al. The role of the Panton-Valentine leucocidin toxin in  
1353staphylococcal disease: A systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious**  
1354**Diseases**. V.13, N. 1, P 43–54, 2013.

1355

1356SHORE AC, DEASY EC, SLICKERS P, et al. Detection of Staphylococcal Cassette  
1357Chromosome *mec* Type XI Carrying Highly Divergent *mecA*, *mecI*, *mecR1*, *blaZ*,  
1358and *ccr* Genes in Human Clinical Isolates of Clonal Complex 130 Methicillin-  
1359Resistant *Staphylococcus aureus*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. V.55. N. 8. P.  
13603765-3773. 2011.

1361

1362SPAAN, A. N. et al. The Staphylococcal Toxin Panton-Valentine Leukocidin Targets Human  
1363C5a Receptors. **Cell host & microbe**. V. 13. N. 5. P. 584-594. May 2013.

1364

1365SPANU, V. et al. Virulence factors and genetic variability of *Staphylococcus aureus* strains  
1366isolated from raw sheep's milk cheese. **International Journal of Food Microbiology**. V.  
1367153. N. 1–2. P. 53–57, 2012.

1368

1369STEFANI, S. et al. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Global epidemiology  
1370and harmonisation of typing methods. **International Journal of Antimicrobial Agents**.  
13712012.

1372

1373STEFANI, S.; GOGLIO, A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: related infections  
1374and antibiotic resistance. **International Journal of Infectious Diseases**. V. 14, N. 4, 2010.

1375

- 1376SUNG, J. M. L.; LLOYD, D. H.; LINDSAY, J. A. *Staphylococcus aureus* host specificity:  
1377Comparative genomics of human versus animal isolates by multi-strain microarray.  
1378**Microbiology**. V. 154. N. 7. P. 1949–1959, 2008.
- 1379
- 1380TAKEUCHI, S. et al. Production of toxic shock syndrome toxin by *Staphylococcus aureus*  
1381isolated from mastitic cow's milk and farm bulk milk. **Veterinary Microbiology**. V. 59. N. 4.  
1382P. 251–258, 1998.
- 1383
- 1384TODD, J. et al. TOXIC-SHOCK SYNDROME ASSOCIATED WITH PHAGE-GROUP-I  
1385STAPHYLOCOCCI. **The Lancet**. V. 312. N. 8100. P. 1116–1118, 1978.
- 1386
- 1387TURLEJ, A.; HRYNIEWICZ, W.; EMPEL, J. Staphylococcal Cassette Chromosome *mec*  
1388(SCC*mec*) classification and typing methods: An overview. **Polish Journal of Microbiology**,  
13892011.
- 1390
- 1391UDO, E.E., BOSWIHI, S.S. Antibiotic Resistance Trends in Methicillin-Resistant  
1392*Staphylococcus aureus* Isolated in Kuwait Hospitals: 2011-2015. **Medical Principles and**  
1393**Practice**. V. 26. N. 5. P. 485-90. 2017.
- 1394
- 1395VAISHNANI, J. Superantigen. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and**  
1396**Leprology**. V. 75. N. 5. P. 540–544. 2009.
- 1397
- 1398VIDAL, P.M. et al. Differences between “classical” risk factors for infections caused by  
1399methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and risk factors for nosocomial  
1400bloodstream infections caused by multiple clones of the staphylococcal cassette chromosome  
1401*mec* type IV. **Infection control and hospital epidemiology**. P. 139–145. 2009.
- 1402
- 1403WORTHINGTON, R.J.; MELANDER C. Overcoming Resistance to  $\beta$ -Lactam Antibiotics.  
1404**The Journal of Organic Chemistry**. V 78. N. 9. P. 4207–4213. 2013.
- 1405
- 1406YOONG, P.; TORRES, V. J. The effects of *Staphylococcus aureus* leukotoxins on the host:  
1407Cell lysis and beyond. **Current Opinion in Microbiology**, 2013.
- 1408
- 1409YAMAGUCHI, T., OKAMURA, S., MIURA, Y., KOYAMA, S., YANAGISAWA, H.,  
1410MATSUMOTO, T. Molecular Characterization of Community-Associated Methicillin-  
1411Resistant *Staphylococcus aureus* Isolated from Skin and Pus Samples of Outpatients in Japan.  
1412**Microb Drug Resist**. V. 21. N. 4. P. 441-447. 2015.
- 1413
- 1414ZETOLA, N. et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an  
1415emerging threat. **The Lancet Infectious Diseases**. V.5. N.5. P. 275-286. May 2005.
- 1416
- 1417ZUMA, A.V. et al. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*  
1418isolated from blood in Rio de Janeiro displaying susceptibility profiles to non- $\beta$ -lactam  
1419antibiotics. **Braz J Microbiol**. V.48. P. 237–241. 2017.
- 1420
- 1421

**14225 APÊNDICE**

1423

1424 **Epidemiological surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated in a**  
1425 **tertiary public hospital**

1426

1427

1428 Carolina Rangel de Lima Santos<sup>1</sup>, Silvana Beutinger Marchioro<sup>1</sup>.

1429

1430

1431

1432<sup>1</sup>Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde, Dourados, MS,

1433Brasil.

1434

1435

1436Artigo submetido a revista Journal of Infection and Public Health

1437Qualis: B2

1438

1439

1440

1441

1442

1443Corresponding author: Silvana Beutinger Marchioro, Universidade Federal da Grande

1444Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde, Laboratório de Pesquisa em Ciências da Saúde,

1445Dourados, MS, Brasil. Phone: +55 67 3410-2320. E-mail address:

1446silvanamarchioro@ufgd.edu.br

1447

1448

**1449Abstract**

1450**Background:** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) are frequently associated  
1451with multidrug-resistance profiles and a major concern in infections health services. A cross-  
1452sectional study was conducted between August/2016 and August/2017, to describe the clinical  
1453and molecular characteristics associated MRSA strains isolated from a tertiary hospital  
1454located in mid-western Brazil. **Methods:** Clinical characteristics associated with MRSA  
1455bloodstream infections in neonates were investigate with a case control analysis involving 51  
1456patients. Bacterial identification was performed by Phoenix™ system. Antimicrobial  
1457susceptibility was determined by broth microdilution. The presence of methicilin-resistance  
1458genes (*mecA*, *femA*), Panton-Valentine leucocidin encoding gene (*pvl*) and *SCCmec* typing  
1459was evaluated by PCR and DNA sequencing. **Results:** A total of 30 methicilin-resistant *S.*  
1460*aureus* strains were recovered from 30 patients and identified as hospital acquired-MRSA  
1461(n=23; 76,6%) and community-acquired-MRSA (n=7; 23,4%). The majority of the patients  
1462included in the study were neonates (57%).Hyaline membrane syndrome, bronchopulmonary  
1463dysplasia, meconium aspiration syndrome, prematurity, long-term hospitalization and use of  
1464invasive devices were associated with MRSA bloodstream infections in neonates. PCR  
1465amplification and sequencing showed that *mecA*and *femA* genes were responsible for  
1466resistance to methicllin. Molecular analysis of *SCCmec* revealed that *SCCmec* type IV was the  
1467most prevalent. PVL-positive strains were identified as hospital acquired-MRSA (HA-  
1468MRSA), indicating bacterial diversification between HA-MRSA and community acquired-  
1469MRSA (CA-MRSA) lineages. **Conclusion:** In conclusion, this study showed that  
1470infected/colonized patients represent reservoirs for horizontal transmission, thus infection  
1471control measures are needed to prevent the spread of MDR strains in healthcare institutions.

1472

**1473Keywords:** Bacterial resistance; MRSA; clinical characteristics.

## 1474 1. Introduction

1475 Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) has become a serious healthcare  
1476concern worldwide involved in many infections in intensive care units (ICU) (1, 2). MRSA  
1477was once associated only with health care settings, including hospitals and other health care  
1478environments(HA-MRSA), however cases of community-acquired methicillin-resistant  
1479*Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) infections has been frequently reported (3-5). CA-  
1480MRSA infections appear to be on the rise and have been described in several populations.  
1481Reports showing the increasing presence of these community strains replacing hospital-  
1482associated strains has caused miscegenation between the two types of MRSA making it  
1483complicated the distinction between these strains (6, 7).

1484 The global emergence and spread of MRSA harboring multi-resistance genes has left  
1485clinicians with limited antimicrobial treatment options for these infections (8). Methicillin  
1486resistance primarily results from the expression of *mecA* gene that encodes an alternative  
1487penicillin-binding protein (PBP2a or PBP2') that has low affinity for most semisynthetic  
1488penicillins, including methicillin, nafcillin, and oxacillin (7, 9, 10). This methicillin-resistant  
1489genetic component is carried on a mobile genetic element designed staphylococcal cassette  
1490chromosome (*SCCmec*) and is transferred among staphylococcal species, conferring broad-  
1491spectrum b-lactam resistance (11-13).

1492 Thirteen types of *SCCmec* (I to XIII) have been identified thus far, classified  
1493according to the structural organization and genetic content, however only the types I to V are  
1494globally distributed. CA-MRSA strains are associated to *SCCmec* types IV and V while HA-  
1495MRSA strains to types I, II and III. This classification is performed through the molecular  
1496detection of variable regions in the *SCCmec*. SCC elements carrying genes other than *mecA*  
1497have also been identified in staphylococci. These elements carry genes for fusidic acid  
1498resistance, a capsule gene cluster, and a mercury resistance operon (6, 14, 15).

1499 Understanding the resistance mechanisms is of great interest to the prevention of  
1500 nosocomial infections. Given the importance of antimicrobial resistance surveillance to  
1501 control the spread of multidrug-resistance MRSA, the present study was conducted to  
1502 determine the prevalence and microbiological characteristics of MRSA strains isolated from  
1503 in a tertiary hospital located in mid-western Brazil. In addition we aimed to identify factors  
1504 associated with acquisition of these strains.

1505

## 1506 **2. Material and Methods**

### 1507 **2.1 Study site and patients**

1508 Data were collected from patients hospitalized in a public tertiary care hospital located  
1509 in the city of Dourados, in Mato Grosso do Sul (a central-western Brazilian state). The  
1510 facilities provides 187, distributed among infirmaries, maternal and infant area and the UTIs  
1511 adult, pediatric, neonatal and intermediate care units (IU). This cross-sectional study was  
1512 conducted from August/2016 to August/2017. A case of healthcare-associated MRSA (HA-  
1513 MRSA) was considered as a patient who presented a positive culture of MRSA obtained on or  
1514 after 48 hours of admission to the hospital. A case of community-associated MRSA (CA-  
1515 MRSA) was considered if the culture was obtained before 48 hours of admission to the  
1516 hospital with no history of hospitalization, surgery, dialysis, or residence in a long-term care  
1517 facility within 12 months preceding the culture date, or the presence of a central vascular  
1518 catheter (CVC) within the 2 days prior to MRSA culture (16). This study was conducted with  
1519 the approval of the Research Ethics Committee from the Universidade Federal da Grande  
1520 Dourados (number 1.905.211/2017).

1521

### 1522 **2.2 Bacterial strains**



1523 The MRSA isolated during the study period were obtained from 30 patients.  
1524 Colonization was defined as the isolation of strains without clinical manifestation of infection.  
1525 Clinical infection was defined by medical diagnosis according to clinical criteria (sepsis,  
1526 fever, changes in frequency or colour of secretions, or new radiological findings), as well as  
1527 isolation of one strain of MRSA (17).

1528

### 1529 **2.3 Bacterial identification and susceptibility testing**

1530 Bacterial species were identified using the BD Phoenix™ automated system(18). The  
1531 minimal inhibitory concentrations (MICs) of antimicrobials were determined and the  
1532 following antimicrobials were tested: ampicillin, penicillin G, oxacillin, daptomycin,  
1533 trimethoprim/sulfamethoxazol, vancomycin, clindamycin, erythromycin,  
1534 quinupristin/dalfopristin, linezolid, rifampin, minocycline, tetracycline, gentamicin  
1535 nitrofurantoin (19).

1536

### 1537 **2.4 PCR amplification and sequencing**

1538 Genomic DNA of MRSA strains were extracted from fresh cultures and the  
1539 concentration and purity of the total DNA was determined by optical density measured using  
1540 a spectrophotometer (BioDrop, Walnut Creek, CA, USA). PCR reactions were prepared in  
1541 laminar flow containing Invitrogen PCR master mix (Thermo Fisher Scientific, California,  
1542 USA) using specific *primers* (9, 20-24) (Table 1). In order to confirm the specie identification  
1543 of the strains the presence of the gene *nucA* was evaluated. Methicillin-resistance was  
1544 evaluated by the presence of *mecA*, *femA* genes. *SCCmec* typing was performed for all  
1545 MRSA isolates by multiplex PCR as previously described. The production of Panton-  
1546 Valentine leukocidin (PVL) cytotoxin was evaluated in all MRSA isolates by the presence of  
1547 *lukS-PV-lukF-PV* (*pvl* genes). Amplified PCR products were purified with GFX PCR DNA

1548and Gel Band Purification Kit (GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA) and then were  
1549sequenced using the Big Dye Terminator Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, Foster  
1550City, USA). Reactions were performed using an ABI 3730 XL DNA Analyzer (Applied  
1551Biosystems, Foster City, California, USA).

1552

### 1553**2.5 Case-control study**

1554 To identify factors associated with the acquisition of MRSA bloodstream infection in  
1555neonate patients hospitalized in the ICU, a case-control study was conducted. A case was  
1556defined as a patient who presented MRSA strain isolated from clinical cultures during the  
1557study period. Controls were patients without the isolation of MRSA strains in the first 48  
1558hours after admission (at a 2:1 ratio to the case group). Each control was randomly selected  
1559from inpatients admitted within the study period matched for age, clinical manifestation,  
1560pathogen and hospital ward. Clinical records from inpatients were reviewed and the following  
1561data were recorded: demographics; medical history and co-morbid conditions; location prior  
1562to admission; ward of admission; hospital course (duration and ward location); invasive  
1563procedures (devices use and surgery) receiving of mechanical ventilation; treatment with  
1564immunosuppressant drugs; antibiotic exposure history; source of infection and outcome  
1565(recovery/death). All clinical data were recorded and the statistical analysis was performed by  
1566the program SPSS, version 18 (Chicago, IL, USA) using the univariate model. Variables with  
1567 $p < 0.20$  were considered to be statistically significant.

1568

## 1569 **3 Results**

### 1570 **3.1 Patients of the study**

1571 A total of 457 episodes of *Staphylococcus* sp. were recorded during the period of  
1572study. Eighty-three strains were identified as *S. aureus* and 30 methicilin-resistant *S. aureus*

1573strains were recovered from 30 patients. Following the criteria established by CDC most  
1574MRSA isolates were identified as HA-MRSA (n = 23; 76,6%). The patients were hospitalized  
1575in different hospital wards, including neonatal ICU (n = 17; 57%), adult ICU (n = 11; 37%)  
1576and pediatric ICU (n = 2; 6%) and the median length of their hospital stay was 50 days. The  
1577majority of the patients included in the study were neonates (median age 12/days, range 3–28  
1578days). No differences were observed regarding the sex of the patients ( $P = 0.54$ ). Furthermore,  
157963% (n = 19) of the identified strains were obtained from blood culture, 13% (n = 4) from  
1580tracheal aspirates, 7% (n = 2) from urine culture, 7% (n = 2) from catheter tip and 10% (n = 3)  
1581from other sites.

1582

### 1583           **3.2 Antibiotic susceptibility**

1584           Regarding the susceptibility profile, 66% (n = 20) of the strains were resistant to more  
1585than 3 classes of antimicrobial agents, thus classified as multidrug resistant (MDR). The  
1586strains identified as HA-MRSA presented higher resistance rates compared with CA-MRSA  
1587strains (Table 2). All MRSA strains were resistant to penicillins. In contrast, all MRSA were  
1588susceptible to vancomycin (MICs ranged from 0,5 µg/mL to 2 µg/mL), linezolid (MICs  
1589ranged from 1 µg/mL to 4 µg/mL) and daptomycin (MIC 0,25 µg/mL to 1 µg/mL).

1590

### 1591           **3.3 Molecular characterization**

1592           PCR amplification and sequencing showed that the *nucA* and *mecA* gene were present  
1593in all strains. The *femA* gene was detected in 16 (54%) strains. Molecular analysis of *SCCmec*  
1594revealed that *SCCmec* type IV (n = 15; 50%) was the most prevalent followed by *SCCmec*  
1595type I (n = 10; 33%), *SCCmec* type V (n = 4; 13%) and *SCCmec* type III (n = 1; 4%). PVL  
1596gene was present in 18 (60%) MRSA strains. Interesting the majority PVL-positive strains  
1597were HA-MRSA isolated from blood culture (Table 3).

### 1598 3.4 Case-control study

1599 Considering that all neonate patients had an episode of MRSA bloodstream infection a  
1600 case control study was performed to identify factors associated with the acquisition of  
1601 infection. Fifty-one patients (17 cases and 34 controls) were included in the study and there  
1602 were no significant differences ( $P = 0.50$ ) among cases and controls with regard to baseline  
1603 demographics. In the univariable analysis, MRSA strains were associated with hyaline  
1604 membrane syndrome, bronchopulmonary dysplasia, meconium aspiration syndrome,  
1605 prematurity, long-term hospitalization and use of invasive devices. Table 4 presents the  
1606 descriptive statistics for cases and controls. The analysis of data on patient outcomes revealed  
1607 no significant differences ( $P > 0.21$ ) between mortality rates of MRSA patients and MSSA  
1608 (17.64 and 2.9 %, respectively).

1609

### 1610 4 Discussion

1611 The global emergence and spread of multidrug-resistance strains is a severe challenge  
1612 for public health(25). Among different gram-positive pathogens MRSA, is the major cause of  
1613 hospital acquired infections as well as infections acquired from the community (10, 26, 27).  
1614 The overall prevalence of MRSA in our study was 36.1%, which is comparable to the results  
1615 obtained in previous studies (16, 28, 29). During hospitalization the patients  
1616 infected/colonized with MRSA strains, were subjected to invasive devices and were exposed  
1617 to more than three different antibiotics prior to the isolation of MRSA strains. These factors  
1618 probably represent severe underlying illness and consequently increased susceptibility to  
1619 infection from multidrug-resistant organisms (16, 30).

1620 In our study neonate patients were more susceptible to develop MRSA bloodstream  
1621 infection (57%), this may be related to the fact that newborn's innate defense mechanisms are  
1622 immature to respond against therapeutic interventions, which could favour the acquisition of

1623these strains (31). In the univariate analysis central venous catheterization, mechanical  
1624ventilation, orogastric tube, prematurity, long-term hospitalization, antibiotic exposure and  
1625neonatal comorbidities were associated with BSI in neonates. Previous studies described  
1626similar results (16, 31, 32). In this study, three patients died by sepsis during the study,  
1627therefore the poor outcome observed could not be attributed solely to the presence of MRSA  
1628strains, and could also be related with unfavorable clinical condition, considering the patients  
1629presented several comorbidities.

1630 To analyze the mechanisms of antimicrobial resistance, phenotypic and molecular  
1631assays of MRSA isolates were performed. MRSA strains exhibited high rates of resistance to  
1632several antibiotics, notably all strains were susceptible to vancomycin which is the antibiotic  
1633of choice for the treatment of infections caused by MRSA strains. The presence of *mecA* and  
1634*femA* genes were responsible for the resistance to methicillin observed among the strains  
1635evaluated. *SCCmec* type IV was the predominant type identified and, although previous  
1636studies report that type IV is usually related to CA-MRSA strains (6, 33), in our study  
1637*SCCmec* type IV was mainly identified in HA-MRSA strains, different from the established  
1638pattern (11). Moreover typical CA-MRSA strains display the production of PVL toxin (34),  
1639however our results showed that 94% of PVL-positive strains were identified as HA-MRSA.  
1640These findings indicate an important epidemiological change, leading to bacterial  
1641diversification of these lineages (35).

1642 The main limitation of this study was the lack of data regarding the genetic  
1643relationship of the strains, which made it difficult to determine if there was an outbreak.  
1644Nevertheless, this study was able to provide relevant information regarding surveillance of  
1645MRSA strains. In addition, our findings demonstrated that infected or colonized patients  
1646represent reservoirs for horizontal transmission and spread of MDR strains, thus continuous

1647epidemiologic surveillance is highly recommended to efficiently prevent nosocomial  
1648infections.

#### 1649References

16501. Stefani S, Chung DR, Lindsay JA, Friedrich AW, Kearns AM, Westh H, et al. Meti-  
1651cillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): global epidemiology and harmonisation of  
1652typing methods. International journal of antimicrobial agents. 2012;39(4):273-82.
16532. Thampi N, Showler A, Burry L, Bai AD, Steinberg M, Ricciuto DR, et al. Multicenter  
1654study of health care cost of patients admitted to hospital with *Staphylococcus aureus* bac-  
1655teremia: Impact of length of stay and intensity of care. Am J Infect Control. 2015;43(7):739-  
165644.
16573. Song Q, Wu J, Ruan P. Predominance of community-associated sequence type 59 me-  
1658thicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a paediatric intensive care unit. J Med Microbiol.  
16592018;67(3):408-14.
16604. Thomas S, Crooks K, Islam F, Massey PD. Community-associated methicillin-resis-  
1661tant *Staphylococcus aureus* infections in Aboriginal children attending hospital emergency  
1662departments in a regional area of New South Wales, Australia: a seven-year descriptive study.  
1663Western Pacific surveillance and response journal : WPSAR. 2017;8(4):6-12.
16645. Yang JF, Kishore K. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus*  
1665*Aureus* Subretinal Abscess in a Nonbacteremic Patient Treated with Internal Drainage and  
1666Retinectomy. Retinal cases & brief reports. 2018.
16676. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Char-  
1668acterization, Evolution, and Epidemiology. Clin Microbiol Rev. 2018;31(4).
16697. Zhan XY, Zhu QY. Evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Evi-  
1670dence of positive selection in a penicillin-binding protein (PBP) 2a coding gene *mecA*. Infec-  
1671tion, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in  
1672infectious diseases. 2018;59:16-22.
16738. Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century--a clinical super-  
1674challenge. N Engl J Med. 2009;360(5):439-43.
16759. Azimian A, Havaei SA, Fazeli H, Naderi M, Ghazvini K, Samiee SM, et al. Genetic  
1676characterization of a vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from the respiratory  
1677tract of a patient in a university hospital in northeastern Iran. J Clin Microbiol.  
16782012;50(11):3581-5.
167910. San Sit P, Teh CSJ, Idris N, Sam I-C, Omar SFS, Sulaiman H, et al. Prevalence of me-  
1680thicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection and the molecular characteristics  
1681of MRSA bacteraemia over a two-year period in a tertiary teaching hospital in Malaysia.  
1682BMC infectious diseases. 2017;17(1):274.
168311. Dhawan B, Rao C, Udo EE, Gadepalli R, Vishnubhatla S, Kapil A. Dissemination of  
1684methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* SCC*mec* type IV and SCC*mec* type V epidemic  
1685clones in a tertiary hospital: challenge to infection control. Epidemiol Infect.  
16862015;143(2):343-53.
168712. Japoni A, Jamalidoust M, Farshad S, Ziyaeyan M, Alborzi A, Japoni S, et al. Charac-  
1688terization of SCC*mec* types and antibacterial susceptibility patterns of methicillin-resistant  
1689*Staphylococcus aureus* in Southern Iran. Jpn J Infect Dis. 2011;64(1):28-33.

169013. Shitrit P, Openheim M, Reisfeld S, Paitan Y, Regev-Yochay G, Carmeli Y, et al. 1691Characteristics of SCCmec IV and V Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in 1692Israel. *Isr Med Assoc J*. 2015;17(8):470-5.
169314. Baig S, Johannesen TB, Overballe-Petersen S, Larsen J, Larsen AR, Stegger M. Novel 1694SCCmec type XIII (9A) identified in an ST152 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. 1695Infection, Genetics and Evolution. 2018;61:74-6.
169615. International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chro- 1697mosome E. Classification of staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCCmec): guidelines 1698for reporting novel SCCmec elements. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(12):4961-7.
169916. Shuping LL, Kuonza L, Musekiwa A, Iyaloo S, Perovic O. Hospital-associated methi- 1700cillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A cross-sectional analysis of risk factors in South 1701African tertiary public hospitals. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188216.
170217. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health 1703care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. 1704Am J Infect Control. 2008;36(5):309-32.
170518. Zurita J, Mejia C Fau - Guzman-Blanco M, Guzman-Blanco M. Diagnosis and suscep- 1706tibility testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Latin America. (1678-4391 1707(Electronic)).
170819. Institute C, Standards L. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Test- 1709ing. 2016.
171020. Ardic N, Sareyyupoglu B, Ozyurt M, Haznedaroglu T, Ilga U. Investigation of amino- 1711glycoside modifying enzyme genes in methicillin-resistant staphylococci. *Microbiol Res*. 17122006;161(1):49-54.
171321. Boye K, Bartels MD, Andersen IS, Moeller JA, Westh H. A new multiplex PCR for 1714easy screening of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* SCCmec types I–V. *Clinical 1715Microbiology and Infection*. 2007;13(7):725-7.
171622. Ito T, Ma XX, Takeuchi F, Okuma K, Yuzawa H, Hiramatsu K. Novel type V staphy- 1717lococcal cassette chromosome *mec* driven by a novel cassette chromosome recombinase, 1718*ccrC*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(7):2637-51.
171923. Jarraud S, Mougél C, Thioulouse J, Lina G, Meugnier H, Forey F, et al. Relationships 1720between *Staphylococcus aureus* genetic background, virulence factors, agr groups (alleles), 1721and human disease. *Infect Immun*. 2002;70(2):631-41.
172224. Kim CH, Khan M, Morin DE, Hurley WL, Tripathy DN, Kehrli M, et al. Optimization 1723of the PCR for detection of *Staphylococcus aureus* nuc gene in bovine milk. *J Dairy Sci*. 17242001;84(1):74-83.
172525. van Duijkeren E, Schink AK, Roberts MC, Wang Y, Schwarz S. Mechanisms of Bac- 1726terial Resistance to Antimicrobial Agents. *Microbiology spectrum*. 2018;6(1).
172726. Heckel M, Geißdörfer W, Herbst FA, Stiel S, Ostgathe C, Bogdan C. Nasal carriage of 1728methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) at a palliative care unit: A prospective 1729single service analysis. *PLoS One*. 2017;12(12):e0188940.
173027. Samutela MT, Kalonda A, Mwansa J, Lukwesa-Musyani C, Mwaba J, Mumbula EM, 1731et al. Molecular characterisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) iso- 1732lated at a large referral hospital in Zambia. *Pan Afr Med J*. 2017;26:108.

173328. Masaisa F, Kayigi E, Seni J, Bwanga F, Muvunyi CM. Antibiotic Resistance Patterns  
1734and Molecular Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Clinical  
1735Settings Study in Rwanda. The American journal of tropical medicine and hygiene. 2018.
173629. Moosavian M, Shahin M, Navidifar T, Torabipour M. Typing of staphylococcal cas-  
1737sette chromosome mec encoding methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates in  
1738Ahvaz, Iran. New microbes and new infections. 2018;21:90-4.
173930. Wang CY, Wang YC, Yang YS, Chang CY, Chen KY, Lai JJ, et al. Microbiological  
1740features, clinical characteristics and outcomes of infective endocarditis in adults with and  
1741without hemodialysis: A 10-year retrospective study in Northern Taiwan. Journal of microbi-  
1742ology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi. 2018.
174331. Romanelli RM, Anchieta LM, Mourao MV, Campos FA, Loyola FC, Mourao PH, et  
1744al. Risk factors and lethality of laboratory-confirmed bloodstream infection caused by non-  
1745skin contaminant pathogens in neonates. Jornal de pediatria. 2013;89(2):189-96.
174632. Washam MC, Ankrum A, Haberman BE, Staat MA, Haslam DB. Risk Factors for  
1747*Staphylococcus aureus* Acquisition in the Neonatal Intensive Care Unit: A Matched Case-  
1748Case-Control Study. Infection control and hospital epidemiology. 2018;39(1):46-52.
174933. Abbasian S, Farahani NN, Mir Z, Alinejad F, Haeili M, Dahmardehei M, et al. Geno-  
1750typic characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from a burn centre by using agr, spa  
1751and SCCmec typing methods. New microbes and new infections. 2018;26:15-9.
175234. Rokney A, Baum M, Ben-Shimol S, Sagi O, Anuka E, Agmon V, et al. Dissemination  
1753of the Methicillin Resistance *Staphylococcus Aureus* Pediatric Clone (ST5-T002-IV-PVL+)  
1754as a Major Cause of Community Associated Staphylococcal Infections in Bedouin Children,  
1755Southern Israel. The Pediatric infectious disease journal. 2018.
175635. Harada D, Nakaminami H, Miyajima E, Sugiyama T, Sasai N, Kitamura Y, et al.  
1757Change in genotype of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) affects the antibi-  
1758ogram of hospital-acquired MRSA. Journal of infection and chemotherapy : official journal of  
1759the Japan Society of Chemotherapy. 2018;24(7):563-9.

1760

1761

1762

1763

1764

1765

1766

1767

1768

1769

1770

1771

1772

1773



1774

1775

1776**Table 1.** Sequence of oligonucleotides used for the molecular characterization MRSA strains.

Gene	Primer	Sequencia de primer (5' - 3')	bp	Referênci
<i>fomA</i>	F	CTTACTTACTGCTGTACCTG	64	(20)
	R	ATCTCGCTTGTGTGTGC		
<i>nucA</i>	F	GCGATTGATGGTGATACGGTT	27	(24)
	R	AGCCAAGCCTTGACGA ACTAAAGC		
<i>mecA</i>	F	AGAAGATGGTATGTGGAAGTTAG	58	(9)
	R	ATGTATGTGCGATTGTATTGC		
SCC <i>me</i>	F beta	ATTGCCTTGATAATAGCCYTCT	93	(22)
	R alfa 3	TAAAGGCATCAATGCACAAAACACT		
	F <i>ccrC</i>	CGTCTATTACAAGATGTTAAGGATAAT	51	(22)
	R <i>ccrC</i>	CCTTTATAGACTGGATTATTCAAAAATAT		
	F 1272	GCCACTCATAACATATGGAA	41	(21-22)
	R 1272	CATCCGAGTGAAACCCAAA		
	F	TATACCAAACCCGACA ACTAC	35	(21-22)
	R	CGGCTACAGTGATAACATCC		
<i>Pvl/</i>	F	ATCATTAGGTAAAATGTCTGGACATGAT	43	(23)
<i>lukE</i>	R	GCATCAAGTGTATTGGATAGCAAAAAGC		

1777**Abbreviations:** F (Forward), R (Reverse), bp (base pair).

1778

1779

1780

1781

1782

1783

1784

1785

1786

1787**Table 2.** Antimicrobial susceptibility profile of MRSA strains isolated during the period of

1788study.

Class	Antimicrobials	Resistant	Sensitive	Intermediary	Resistant	
					CA-MRSA	HA-MRSA
Penicillin	Ampicillin					
	Oxacillin	30 (100%)	-	-	5 (17%)	25 (83%)
	Penicillin G					
Lincosamines	Clindamycin	12 (40%)	18 (60%)	-	3 (25%)	9 (75%)
Aminoglycosides	Gentamicin	15 (50%)	14 (46,6%)	1 (3,4%)	2 (13,4%)	13 (86,6%)
Ansamycins	Rifampin	6 (20%)	24 (80%)	-	1 (16,7%)	5 (83,3%)
Sulfonamides	Trimethoprim+					
	sulfamethoxazol	14 (46,6%)	16 (53,3%)	-	1 (7,1%)	13 (92,9%)
Tetracycline	Tetracycline	6 (20%)	23 (76,6%)	1 (3,4%)	2 (33,3%)	4 (66,6%)
Streptogramins	Quinupristin+					
	dalfopristin	1 (3,3%)	27 (90%)	2 (6,7%)	1 (100%)	-
Glycopeptides	Vancomycin	-	30 (100%)	-	-	-
Oxazolidones	Linezolid	-	30 (100%)	-	-	-
Cyclic lipopeptide	Daptomycin	-	30 (100%)	-	-	-
Macrolids	Erithromycin	18 (60%)	9 (30%)	3 (10%)	4 (22,2%)	12 (66,6%)

1789 **Abbreviations:** CA-MRSA (community acquired), HA-MRSA (hospital acquired).

1790 **Table 3.** Characterization molecular MRSA strains isolated from 30 patients hospitalized in a  
1791 tertiary public hospital in Dourados.

Pac ient	War d	Age /sex	Culture site	So urc e	<i>m</i> <i>ec</i> A	<i>fe</i> <i>m</i> A	<i>n</i> <i>uc</i> A	SCC <i>mec</i>	<i>P</i> <i>v</i> <i>l</i>	Outco me
26	N2	75Y /M	Urine	CA	+	+	+	IV	-	Dischar ge
101	SC	27Y /F	Peritoneal fluid	HA	+	-	+	I	-	Dischar ge
126	ICU NEO	10D /M	Blood	HA	+	+	+	I	-	Dischar ge
127	ICU NEO	6D/ F	Blood	CA	+	+	+	IV	-	Dischar ge
131	ICU NEO	28D	Blood	HA	+	+	+	IV	+	Dischar ge

135	ICU NEO	28D /M	Blood	CA	+	+	+	I	+	Discharge
136	PED	2Y/ M	Tracheal aspirates	HA	+	-	+	IV	+	Discharge
139	ICU NEO	15D /F	Blood	HA	+	+	+	IV	+	Discharge
140	N3	81Y /F	Blood	HA	+	+	+	IV	+	Death
143	ICU NEO	15D /M	Blood	HA	+	+	+	IV	+	Discharge
146	ICU	65Y /M	Tracheal aspirates	HA	+	+	+	I	+	Death
148	ICU NEO	28D /M	Blood	HA	+	+	+	IV	+	Discharge
149	ICU	58Y /F	Catheter tip	HA	+	+	+	I	+	Discharge
155	ICU NEO	15D /M	Blood	HA	+	+	+	V	+	Discharge
156	ICU NEO	3D/ F	Blood	HA	+	+	+	I	+	Discharge
165	ICU	65Y /M	Blood	CA	+	+	+	V	+	Discharge
167	ICU NEO	15D /M	Blood	HA	+	-	+	IV	+	Discharge
170	ICU NEO	28D /F	Blood	HA	+	-	+	IV	+	Discharge
175	ICU	57Y /M	Tracheal aspirates	HA	+	-	+	V	-	Discharge
176	ICU PED	8Y/ M	Tracheal aspirates	HA	+	+	+	IV	+	Discharge
181	ICU NEO	15D /F	Blood	HA	+	+	+	V	+	Discharge

184	ICU NEO	12D /M	Blood	HA	+	-	+	IV	-	Discharge
195	F. AID	25Y /F	Urine	CA	+	-	+	IV	-	Discharge
202	ICU NEO	10D /M	Blood	HA	+	-	+	IV	+	Discharge
213	ICU NEO	15D /M	Blood	HA	+	-	+	IV	-	Death
259	ICU NEO	28D /F	Blood	HA	+	-	+	III	-	Discharge
260	ICU NEO	10D /F	Blood	HA	+	-	+	I	+	Discharge
261	F. AID	22Y /M	Skin	CA	+	-	+	I	-	Discharge
266	N4	75Y /M	Catheter tip	HA	+	-	+	I	-	Discharge
270	ICU	76Y /F	Wound surgery	CA	+	-	+	I	-	Discharge

Abbreviation: N 2,3,4 (nursery 2,3,4), SC (surgery Center), ICU PED (ICU pediatric), PED (pediatrics), ICU (ICU adult), F.AID (first aid), ICU NEO (ICU neonatal), Y (years), D (days), F (female), M (male), CA (community acquired), HA (hospital acquired).

1795

1796

1797

1798

1799

1800

1801 **Table 4:** Clinical features associated with acquisition of MRSA bloodstream infection in  
1802 neonate patients.

1803

Characteristics	Case patients (n = 17)	Control patients (n = 34)	P
<b>Neonate weight</b>			
Low weight	5 (29,41)	9 (26,47)	0,82
Very low weight	2 (11,76)	2 (5,88)	0,46
Extreme low weight	2 (11,76)	2 (5,88)	0,46
<b>Comorbidities</b>			
Bronchopulmonary dysplasia	1 (5,88)	0	<b>0,15</b>
Hyaline membrane syndrome	9 (52,94)	4 (11,76)	<b>&lt;0,01</b>

Hypoglycemia	1(5,88)	1(2,94)	0,61
Icterus	2 (11,76)	6 (17,65)	0,58
Meconium aspiration syndrome	1 (5,88)	0	<b>0,15</b>
Neonatal Anoxia	3 (17,65)	4 (11,76)	0,56
Neonatal pneumonia	2 (11,76)	7 (20,59)	0,43
<b>Hospitalization</b>			
Prenatal	10 (58,82)	17 (50)	0,55
Prematurity (GA<37 weeks)	10 (58,82)	13 (38,23)	<b>0,16</b>
Prolonged hospitalization	8 (47,05)	8 (23,52)	<b>0,09</b>
Surgical procedure	2 (11,76)	6 (17,65)	0,58
<b>Use of antimicrobials</b>			
Aminoglycosides	9 (52,94)	12 (35,29)	0,22
β-lactam (penicilins/β-lactamaseinhibitors)	10 (58,82)	28 (82,35)	0,06
Glycopeptides	6 (35,29)	13(32,24)	0,83
Metronidazole	3 (17,65)	0	<b>0,01</b>
Lincosamines	2 (11,76)	0	<b>0,04</b>
<b>Presence of device</b>			
Nasogastric tube	2 (11,76)	10 (29,41)	<b>0,16</b>
Orogastric tube	9 (52,94)	10 (29,41)	<b>0,10</b>
Mechanical ventilation	6 (35,29)	15 (44,12)	0,54
Central venous cateter	4 (23,53)	15 (44,12)	<b>0,15</b>
Umbilical cateter	4 (23,53)	4 (11,76)	0,27

**18056 CONCLUSÃO**

1806

1807 Este estudo fornece informações relevantes sobre a vigilância de cepas de MRSA.

1808 Nossos achados demonstraram que pacientes infectados ou colonizados representam

1809 reservatórios para transmissão horizontal e disseminação de cepas multirresistentes. Os

1810 resultados obtidos demonstram uma mudança epidemiológica no perfil molecular de cepas

1811 HA-MRSA e CA-MRSA, resultando na diversificação dessas linhagens e dificultando a

1812 diferenciação entre elas. Desta forma a vigilância epidemiológica contínua é extremamente

1813 importante para prevenir infecções nosocomiais.

1814

1815

1816

1817

1818

1819

1820

1821

1822

1823

1824

1825

1826

1827

1828

1829

1830

1831

1832

1833

1834

1835

1836

1837

1838

**1839 PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA**

1840

1841