

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Cezar Vinícius Würdig Riche

**Epidemiologia de infecções  
bacterêmicas por  
*Staphylococcus aureus* resistentes a  
meticilina (MRSA) de Porto Alegre**

**UFCSPA**

Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

Porto Alegre  
2022

**Cezar Vinícius Würdig Riche**

**Epidemiologia de infecções  
bacterêmicas por  
*Staphylococcus aureus* resistentes a  
meticilina (MRSA) de Porto Alegre**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Dr. Cícero Armídio Gomes Dias  
Coorientador: Dr. Diego Rodrigues Falci

**Porto Alegre  
2022**

### Catálogo na Publicação

Riche, Cezar Vinícius Würdig  
Epidemiologia de infecções bacterêmicas por  
Staphylococcus aureus resistentes a meticilina (MRSA) de  
Porto Alegre / Cezar Vinícius Würdig Riche. -- 2022.  
102 p. : il., tab. ; 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências  
da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde, 2022.

Orientador(a): Cícero Armídio Gomes Dias ;  
coorientador(a): Diego Rodrigues Falci.

1. Staphylococcus aureus. 2. MRSA. 3. Bacteremia. 4.  
Epidemiologia. 5. Caracterização genotípica. I. Título.



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL  
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

**UFCSPA**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE


## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

### **ATA nº 1150 - 2022**

De acordo com o estabelecido previamente pela Comissão Coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, realizou-se aos vinte e sete dias do mês de maio de 2022, às quatorze horas, na modalidade remota, via Google Meet, a defesa de Tese de Doutorado do aluno **Cezar Vinícius Würdig Riche** orientado pelo professor **Cícero Armídio Gomes Dias** e coorientado pelo professor **Diego Rodrigues Falci**. O trabalho defendido intitula-se “**Epidemiologia de infecções bacteriêmicas por Staphylococcus aureus resistentes a meticilina (MRSA) de Porto Alegre**”. A Banca Examinadora foi composta pelos professores **Airton Tetelbom Stein** (UFCSPA), **Alessandro Comarú Pasqualotto** (UFCSPA), **Antonio Carlos Campos Pignatari** (UNIFESP) e **Janira Prichula** (Harvard University). Após a abertura da sessão o aluno dispôs de 40 minutos para expor seu trabalho. Ao término da apresentação, foi realizada a arguição do aluno pelos membros da banca examinadora. Cada examinador teve até 20 minutos para sua arguição, tendo o aluno igual tempo para resposta. Ao término da Sessão foi anunciada a aprovação do aluno que, após a homologação da Tese de Doutorado, receberá o título de Doutor em Ciências da Saúde: Epidemiologia e Métodos Diagnósticos. Nada mais havendo a tratar, foi encerrada a sessão e lavrada a presente ata, que será assinada pelo orientador do aluno e pela Coordenação do Programa.

Porto Alegre, 27 de maio de 2022.

Prof. Pedro Roosevelt Torres Romão  
Coordenador

  
Prof. Cícero Cícero Armídio Gomes Dias  
Orientador

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. **Cícero Dias**, pela orientação do Mestrado ao Doutorado, por me abrir as portas da Microbiologia, pelas diversas discussões e contribuições. Agradeço imensamente sua capacidade de compreender as particularidades que passamos nestes anos, além do apoio ao período de Doutorado Sanduíche. Agradeço sua amizade.

Ao Prof. Dr. **Mário Ramirez**, que aceitou o desafio de tutorar um aluno de fora dos Estreptococos e, se não bastasse, com todos os desafios de receber um médico para ensinar genômica. Agradeço por me oportunizar a realização do sonho da vivência internacional. Meu muito obrigado pela confiança!

Ao meu coorientador, **Diego Falci**, que me incentivou à pesquisa desde a Residência em Infectologia. Assim como aos professores da Microbiologia da UFCSPA, minha segunda casa.

Aos amigos **Marcos Pinho, João Carriço, Catarina Costa, Ana Friães** e Prof. **José Melo-Cristino**, que me receberam com a melhor acolhida possível, assim como aos seus familiares. A **Joana, Inês** e demais colegas do IMM, que em muito me facilitaram a vida dentro e fora do laboratório.

Minha gratidão às queridas amigas que fiz durante a Pós-graduação: **Janira, Mariana, Adriana, Bernard, Lisiane** e **Gabriela**, muito mais do que parceiras de trabalho. Também aos meus companheiros de período sanduíche: **Otávio** e **Rafael**, que nos apoiamos desde antes da partida.

Aos meus amigos **Gustavo, Francis, Klaus** e **Diego** que, por muitas vezes compreenderam a minha ausência, mas estavam ao meu lado quando necessário.

Aos colegas médicos, enfermeiros, farmacêuticos e demais equipes que durante mais de dois anos atuamos juntos no enfrentamento da COVID-19, dentro e fora das CIHs. Apesar de não ser o foco deste trabalho, foi grande o desafio enfrentado em paralelo.

Aos meus pais **Roberto** e **Margarete** e ao irmão **Luiz Gustavo** e cunhada **Tairine**, que acompanham minha trajetória, me incentivam e participam de cada conquista. Minha gratidão por acreditarem e fazer do meu sonho o de vocês também.

A minha mais que namorada **Rebeca Bibi Inhoque**, que entrou neste Doutorado realmente junto comigo, compartilhando noites de trabalho, experimentos

e análises, uma vida à distância e de viagens. Não tenho como descrever, essa conquista é nossa.

Gostaria de agradecer a todas as instituições que me permitiram realizar este trabalho (UFCSPA, IMM e GHC) e demais pessoas que estiveram comigo ou colaboraram para que este sonho fosse realizado.

Muito obrigado!

*But the real way to get happiness is  
by giving out happiness to other people.  
Try and leave this world a little better  
than you found it and when your turn  
comes to die, you can die happy in feeling  
that at any rate you have not wasted your  
time but have done your best.*

Sir. Robert Baden-Powell

## Resumo

O *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA) é um importante patógeno humano, associado a uma variedade de síndromes clínicas. A ocorrência de bacteremia associada a esses quadros está associada a elevada morbidade e mortalidade. O entendimento da epidemiologia, tendências clínicas e desfechos é importante para o desenvolvimento de medidas preventivas e protocolos de tratamento. Sob essa perspectiva, esse trabalho teve como objetivo analisar a epidemiologia e caracterizar MRSA isolados de infecções bacterêmicas de MRSA oriundos de hospitais de Porto Alegre, Brasil. O estudo compreende dados clínicos epidemiológicos, bem como a caracterização bioquímica e molecular de MRSA isolados de hemocultura de pacientes atendidos em hospitais de Porto Alegre no período de 2014 a 2019. Testes de suscetibilidade aos antimicrobianos foram realizados pelos métodos de disco-difusão e fitas de gradiente. A caracterização genotípica, com detecção de genes de resistência e virulência e a tipagem molecular, foi realizada por detecção *in silico* por meio de dados obtidos por *high throughput sequencing*, utilizando a tecnologia Illumina. Como resultado foi verificado uma elevada incidência de bacteremia por *S. aureus* (68,5 casos/100.000 pacientes/ano) e não foi identificada variação estatisticamente significativa durante o período, sendo a proporção de infecções por MRSA de 22% (variação: 19 a 27%). A maioria dos pacientes foram do sexo masculino (64,3%), com mediana de idade de 62 anos, intervalos interquartis (IIQ) de 51 a 74 anos, que apresentavam múltiplas comorbidades. Dentre as comorbidades mais frequentes cabe destacar: hipertensão (45,2%), diabetes mellitus (31,6%) e cardiopatias (21,1%). Dois escores de gravidade foram avaliados, o Índice de Comorbidade de Charlson com mediana de 5 pontos (IIQ: 3 a 6) e o Escore de Bacteremia de Pitt com mediana de 1 ponto (IIQ: 1 a 4). A maior parte das infecções foram relacionadas à assistência à saúde (IRAS) e o principal foco identificado foram dispositivos intravasculares (28,5%). Além disso, foi evidenciada uma mortalidade de 31,2% em 30 dias, sendo identificados dois fatores de risco independentes para mortalidade: o Índice de Comorbidade de Charlson aOR 1,222 (1,061-1,409; p=0,006) e o Escore de Bacteremia de Pitt aOR 1,726 (1,410-2,112; p<0,001). Os dados sugerem que pacientes com mais comorbidades presentes ou apresentações iniciais de bacteremia com maior gravidade tendem a apresentar maior mortalidade. A terapia antimicrobiana empírica com droga com atividade anti-MRSA

foi um fator protetor com aOR 0,319 (0,126-0,806; p=0,016). A maioria dos isolados de MRSA apresentou perfil de resistência a mais de um antimicrobiano além dos beta-lactâmicos, com um total de 35,1% dos isolados multirresistentes. Por meio da caracterização molecular desses isolados, foram detectados cinco diferentes tipos de SCCmec, sendo o SCCmec IV (68,2%) o mais frequente, além de elevada presença da leucocidina de Panton-Valentine (53,8%). Este estudo pode evidenciar a presença de onze sequências tipo (ST) relacionadas a cinco complexos clonais (CC) entre os isolados, sendo os principais: CC5, CC30 e CC8. Foi caracterizado o clone mais prevalente entre as infecções comunitárias, o ST30-SCCmecIVc-PVL+ e o CC5 como associados às IRAS. Foram identificados ST não descritas previamente e outras não identificadas em infecções na América Latina, além de identificar a baixa frequência do *Brazilian endemic clone* (BEC), uma linhagem antes circulante, evidenciada em somente 3,3% dos isolados.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Staphylococcus aureus*, MRSA, bacteremia, epidemiologia e caracterização genotípica.

## Abstract

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a major human pathogen associated with a variety of clinical syndromes. The occurrence of bacteremia related to these conditions is associated with high morbidity and mortality. Understanding the epidemiology, clinical trends, and outcomes is important for the development of preventive measures and treatment protocols. Thus, the objective of this study is to analyze the epidemiology and characterize the isolates of MRSA bacteremic infections from hospitals in Porto Alegre, Brazil. This cohort study was performed from 2014 to 2019, with clinical and epidemiological data and with the characterization of MRSA isolates from blood cultures of patients treated in hospitals in Porto Alegre. The susceptibility to antimicrobials was evaluated by the disk diffusion method and by gradient strips. Genotypic characterization with detection of resistance and virulence genes and molecular typing was performed by *in silico* detection using data obtained by high throughput sequencing, with Illumina technology. A high incidence of *S. aureus* bacteremia of 68.5 cases per 100,000 patients per year was described and no statistically significant variation was identified during the period. The proportion of MRSA infections was 22% (range: 19 to 27%). Most patients were male (64.3%), the median age was 62 years and interquartile range (IQR) of 51 to 74 years, and presented with multiple comorbidities, the most frequent: hypertension (45.2%), diabetes mellitus (31.6%), and heart disease (21.1%). Two severity scores were evaluated, the Charlson comorbidity index median was 5 (IQR: 3 - 6) and the Pitt bacteremia score median was 1 (IQR: 1 - 4). Most infections were healthcare-associated, and the most frequent focus was intravascular devices (28.5%). It was identified a 31.2% 30-day mortality, and two independent risk factors for mortality were identified: Charlson comorbidity index aOR 1.222 (1.061-1.409; p=0.006) and Pitt bacteremia score aOR 1.726 (1.410-2.112; p<0.001). This data suggests that patients with more comorbid conditions or more severe presentation tend to present with higher mortality. Empirical therapy with an anti-MRSA agent was a protective factor aOR 0.319 (0.126-0.806; p=0.016). Most MRSA isolates showed a resistance profile to more than one antimicrobial besides beta-lactams, with a total of 35.1% of the isolates considered multidrug resistant. Through the molecular characterization was possible to identify the presence of five different SCCmec types, with SCCmec IV (68.2%) being the most frequent. High prevalence of Pantone-Valentine leucocidin (53.8%) was

detected. This study could evidence the presence of eleven sequence types (ST) related to five clonal complexes (CC) among the isolates: CC5, CC30 and CC8. It was characterized the most prevalent clone among community infections, ST30-SCC*mecIVc*-PVL+, and identified the CC5 as associated with healthcare-associated infections. Two new ST were described, and others ST not previously identified in infections in Latin America. Finally, low frequency of the Brazilian endemic clone (BEC), a previously circulating lineage, was now evidenced in only 3.3% of the isolates.

**Keywords:** *Staphylococcus aureus*, MRSA, bacteremia, epidemiology and genotypic characterization.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Representação dos determinantes de virulência de <i>Staphylococcus aureus</i> .....	24
Figura 2 - Diagrama da estrutura do operão <i>agr</i> e do sistema de <i>quorum-sensing</i> ...	27
Figura 3 - Diagrama da estrutura geral do elemento <i>SCCmec</i> .....	30
Figura 4 - Esquema de comparação da estrutura genética dos elementos <i>SCCmec</i> .....	32
Figura 5 - Distribuição mundial das principais ST e <i>SCCmec</i> conforme prevalência por continente.....	38

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

agr	<i>Accessory gene regulator</i>
BEC	<i>Brazilian epidemic clone</i>
CA	<i>Community-acquired</i>
CC	Complexo clonal
CHIPS	Proteína estafilocócica inibidora da quimiotaxia
ClfA	Fator de agregação ao fibrinogênio A
ClfB	Fator de agregação ao fibrinogênio B
Cna	Proteína de ligação ao colágeno
CP5	Serotipo capsular 5
CP8	Serotipo capsular 8
Eap	Proteína de aderência extracelular
ETA	Enterotoxina esfoliativa A
ETB	Enterotoxina esfoliativa B
FnbpA	Proteína de ligação a fibronectina A
FnbpB	Proteína de ligação a fibronectina B
HA	<i>Healthcare-associated</i>
IRAS	Infecções relacionadas à assistência à saúde
LA	<i>Livestock-associated</i>
MLST	<i>Multilocus sequence typing</i>
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
MSCRAMM	<i>Microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules</i>
PAI	Peptídeo autoindutor
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PFGE	<i>Pulsed field gel electrophoresis</i>
PBP	Proteínas ligadoras de penicilina
PVL	Leucocidina de Pantón-Valentine
QS	<i>Quorum-sensing</i>
SCCHg	Cassete cromossômico estafilocócio <i>Hg</i>
SCCmec	Cassete cromossômico estafilocócio <i>mec</i>
SKA	Estafiloquinase
SNC	Sistema nervoso central
SpA	Proteína A estafilocócica

ST	Sequência tipo
TSST-1	Toxina da síndrome do choque tóxico

## SUMÁRIO

<b>1. APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>17</b>
<b>2.1 <i>Staphylococcus aureus</i> .....</b>	<b>17</b>
<b>2.2 Patogenicidade .....</b>	<b>18</b>
2.2.1 Manifestações clínicas .....	19
2.2.2 Síndromes relacionadas às toxinas estafilocócicas.....	19
2.2.3 Infecções de pele e tecidos moles .....	20
2.2.4 Osteomielite e artrite séptica.....	21
2.2.5 Infecções invasivas .....	21
2.2.6 Bacteremia .....	22
<b>2.3 Determinantes de virulência.....</b>	<b>23</b>
2.3.1 Adesinas .....	24
2.3.2 Evasinas.....	25
2.3.3 Exoproteínas .....	25
2.3.4 Regulador gene acessório .....	26
<b>2.4 Resistência aos antimicrobianos.....</b>	<b>28</b>
2.4.1 Resistência à penicilina.....	28
2.4.2 Resistência à meticilina.....	29
2.4.3 Cassete cromossômico estafilocócico <i>mec</i> .....	30
<b>2.5 Epidemiologia .....</b>	<b>32</b>
2.5.1 Classificação epidemiológica das infecções .....	33
2.5.2 Epidemiologia clínica do MRSA .....	34
2.5.3 Epidemiologia molecular do MRSA.....	36
<b>3. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>41</b>
<b>4. OBJETIVO.....</b>	<b>42</b>
<b>4.1 Objetivo geral.....</b>	<b>42</b>
<b>4.2 Objetivos Específicos .....</b>	<b>42</b>
<b>5. ARTIGOS CIENTÍFICOS.....</b>	<b>43</b>
<b>5.1 Artigo .....</b>	<b>44</b>
<b>5.2 Manuscrito .....</b>	<b>53</b>
<b>6. CONCLUSÕES .....</b>	<b>71</b>
<b>7. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>73</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>86</b>
<b>8.1 Pareceres dos Comitês de Ética em Pesquisa .....</b>	<b>87</b>
<b>8.2 Escores clínicos de gravidade .....</b>	<b>95</b>

<b>8.3</b>	<b>Produção Científica Complementar.....</b>	<b>97</b>
------------	----------------------------------------------	-----------

## 1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na Tese de Doutorado intitulada: “Epidemiologia de infecções bacterêmicas por *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina (MRSA) de Porto Alegre”, apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, em maio de 2022.

As questões de pesquisa que estimularam o desenvolvimento deste trabalho se referem a compreensão da epidemiologia e de aspectos genômicos do MRSA. Buscou-se descrever o perfil epidemiológico dos pacientes acometidos, identificar os fatores de risco para mortalidade e identificar os principais clones associados a essas infecções. Para contribuir com as respostas, foi realizado um estudo de coorte com acompanhamento por cinco anos (2014 a 2019) de pacientes atendidos em hospitais de Porto Alegre – RS.

Os dados desta tese foram produzidos no Laboratório de Microbiologia Molecular e no Laboratório de Cocos Gram-Positivos da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e durante um período de Doutorado Sanduíche (setembro de 2018 a agosto de 2019), no Laboratório do Prof. Dr. Mário Ramirez (*Mário Ramirez Lab.*), no Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal. Esse trabalho obteve apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e do grupo de pesquisa do Prof. Dr. Mário Ramirez, Lisboa, Portugal.

Esta tese está dividida em: apresentação, revisão da literatura, justificativa, objetivos, artigos científicos, conclusões, referências e anexos. Uma vez que os resultados que compõem a tese serão submetidos a periódicos internacionais, eles estão apresentados em forma de manuscrito, em língua inglesa e com formatação específica de acordo com as diretrizes de cada revista.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 *Staphylococcus aureus*

O *Staphylococcus aureus* é uma bactéria esférica (coco), Gram-positiva, anaeróbia facultativa, imóvel, não formadora de esporos, com diâmetro aproximado de 0,5 a 1,5 $\mu$ m. Costuma se apresentar como células únicas, aos pares ou em aglomerados quando observados à microscopia (Riedel e Carroll, 2016; Que e Moreillon, 2020).

Este microrganismo pertence à família *Staphylococcaceae* e ao gênero *Staphylococcus*, o qual é constituído de um total de 59 espécies, sendo o *S. aureus* considerado o principal em relevância clínica e o mais virulento (Parlet et al., 2019; Richardson, 2019; Parte et al., 2020). É um patógeno bem reconhecido, sendo sua primeira descrição realizada em 1880, por Sir. Alexandre Ogston, a partir de pus de abscessos cutâneos (Riedel e Carroll, 2016).

O *S. aureus* cresce em meios de cultura não seletivos, com temperatura ótima de crescimento a 37°C, sendo suas colônias lisas, arredondadas e brilhantes. As colônias costumam apresentar pigmentação amarela, mas podendo também ser branca ou acinzentada. Quando cultivados em ágar sangue produzem uma zona difusa de hemólise ( $\beta$ -hemólise) ao redor das suas colônias e é produtor das enzimas coagulase, catalase e DNase (Vaudaux et al., 2006; Tuchscher et al., 2010; Que e Moreillon, 2020).

É um microrganismo ubíquo que coloniza a pele, trato respiratório superior, gastrointestinal e urogenital de cerca de 20 a 40% da população adulta, os quais servem como portadores de longo prazo (Parlet et al., 2019). Também pode colonizar animais para produção ou domésticos, servindo como reservatório. Como patógeno, está associado a uma ampla gama de síndromes clínicas-infecciosas, principalmente associadas a quebra da barreira cutânea (Armand-Lefevre et al., 2005; Hogan et al., 2019).

## 2.2 Patogenicidade

A transmissão do *S. aureus* ocorre por contato direto com indivíduos infectados ou colonizados, bem como por contato indireto com superfícies ou dispositivos previamente contaminados (Lee et al., 2018; Pearson et al., 2019). A infecção pode ocorrer por inoculação ou entrada direta deste patógeno em uma ferida, mas geralmente este processo costuma ser precedido da colonização do hospedeiro. A colonização por *S. aureus* é um fator de risco bem estabelecido para a doença estafilocócica. Esse é um processo assintomático, sendo os sítios mais comumente colonizados o introito nasal, o períneo e as axilas (Verhoeven et al., 2014; Dayan et al., 2016; Laux et al., 2019). O processo patogênico geralmente inicia por quebras da barreira cutânea ou mucosa, permitindo que a bactéria acesse os tecidos adjacentes ou a corrente sanguínea (Wertheim et al., 2005).

Ao conseguir superar essas barreiras, o *S. aureus* utiliza-se de diversos fatores de virulência para se evadir do sistema imune. A produção de toxinas é uma característica do *S. aureus* e tem papel importante na modulação do sistema imune do hospedeiro. A produção destes fatores de virulência (que incluem as exotoxinas) representam, aproximadamente, 10% do secretoma do *S. aureus* e podem ser classificados em três grupos conforme suas funções: citotoxinas, enzimas citotóxicas e superantígenos (Kusch e Engelmann, 2014; Tam e Torres, 2019). Associado a esses, a produção de enzimas, fatores de evasão imune (como a cápsula polissacarídea e a proteína A) e produção de biofilme servem para dificultar a fagocitose e resistir a destruição após a ingestão (Tong et al., 2015; Bennett e Thomsen, 2020; Kwiecinski e Horswill, 2020).

Condições predisponentes do hospedeiro humano também estão associadas a colonização por *S. aureus*, tais como idade (crianças e idosos), obesidade, diabetes mellitus, doença renal crônica dialítica, imunossupressões (como infecção pelo HIV ou tratamento onco-hematológicos), doenças dermatológicas ou presença de feridas. Fatores relacionados às condições ou hábitos de vida também estão descritas, como viver em condições de aglomeração ou em instituições de longa permanência, o uso de drogas injetáveis ou ser profissional da saúde (Popovich et al., 2013; Verhoeven et al., 2014). Uma vez estabelecido o processo infeccioso, as manifestações clínicas vão variar muito de acordo ao sítio da infecção ou conforme a ação das toxinas estafilocócicas (Tong et al., 2015).

### **2.2.1 Manifestações clínicas**

A doença pelo *S. aureus* pode se manifestar como uma ampla gama de síndromes clínicas-infecciosas. Essas manifestações são decorrentes do efeito das toxinas estafilocócicas ou pela invasão de tecidos pelo patógeno, podendo ser infecções limitadas às camadas superficiais da derme ou infecções consideradas complicadas e invasivas (Que e Moreillon, 2020).

### **2.2.2 Síndromes relacionadas às toxinas estafilocócicas**

As doenças decorrentes dessas toxinas podem ocorrer diretamente pela produção por microrganismos colonizando ou infectando um tecido, ou indiretamente, quando secretadas em alimentos ou bebidas (Tam e Torres, 2019). Entre as toxinas mais comuns secretadas pelo *S. aureus* estão as toxinas esfoliativas, as leucotoxinas, as hemolisinas, as enterotoxinas e a toxina da síndrome do choque tóxico (Kong et al., 2016).

Aproximadamente 2% das cepas de *S. aureus* produzem toxinas chamadas de esfoliativas, sendo as toxinas esfoliativas A ou B (ETA ou ETB) as mais relevantes (Tam e Torres, 2019). O alvo destas toxinas é o desmossoma das células da derme. Essas toxinas são liberadas localmente, podendo ocasionar bolhas localizadas ou, quando atingem disseminação sistêmica, podem provocar uma descamação generalizada da pele – sendo então chamada de “síndrome da pele escaladada estafilocócica”. Essa síndrome costuma ocorrer em recém-nascidos ou crianças com idade menor de 1 ano, apresentando baixa mortalidade apesar da idade dos doentes (Bennett e Thomsen, 2020).

O *S. aureus* pode produzir um amplo número de enterotoxinas, tendo sido identificadas até o momento as enterotoxinas A, B, C, D, E, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, U, T e V, além de outras toxinas homólogas (Hait et al., 2018). Essas toxinas são termoestáveis e não costumam ser desnaturadas durante o cozimento dos alimentos. Apesar de todas as características clínicas relacionada a cada toxina não estar completamente esclarecida, a apresentação mais comum é de náuseas, vômitos e diarreias associados ao consumo de alimentos contaminados (Hait et al., 2018; Bennett e Thomsen, 2020).

A síndrome do choque tóxico é uma manifestação grave associada às toxinas estafilocócicas. Ela é ocasionada pelo superantígeno TSST-1, sendo responsável por uma super ativação do sistema imune – principalmente do MHC da classe II (Bennett e Thomsen, 2020). Essa toxina é produzida pelo *S. aureus* e absorvida localmente no sítio colonizado ou infectado, podendo ser no trato respiratório, na pele ou em mucosas, relacionada ao uso de absorventes íntimos (Schlievert e Davis, 2020). A apresentação clínica costuma ser de febre alta, exantema cutâneo, vômitos, edema periférico e hipotensão. Nesta síndrome, apesar da manifestação sistêmica, não é comum ser evidenciada a presença de *S. aureus* em corrente sanguínea (Tam e Torres, 2019; Schlievert e Davis, 2020).

### **2.2.3 Infecções de pele e tecidos moles**

O *S. aureus* é um dos principais patógenos causadores das infecções de pele e tecidos moles, tendo a ele relacionados uma ampla variedade de síndromes clínicas (Vella et al., 2021). Dentre as infecções não complicadas, devemos citar o impetigo e ectima, assim como foliculite e a furunculose. Normalmente, esses quadros são limitados e com menor duração. Quanto as infecções complicadas as manifestações mais frequentes são o abscesso cutâneo e a celulite, ou ainda infecções mais profundas como a miosite piogênica e a fascíte (Tong et al., 2015; Bouvet et al., 2017).

A celulite é uma inflamação aguda da derme e tecido subcutâneo, muitas vezes precedidas por úlceras, dermatites ou mesmo por lesões menores. Essa síndrome é mais comum de ocorrer nos membros inferiores e pode se propagar por contiguidade, via linfática ou hematogênica (Pasternack e Swartz, 2020). Dados epidemiológicos dos Estados Unidos referem uma incidência de celulite ou abscessos cutâneos de 32,5 casos para 1.000 pessoas-ano (Hersh et al., 2008). Sendo que até 20% dos adultos com infecções de pele e tecidos moles vão apresentar recorrência da doença em até doze meses (Bouvet et al., 2017). Essas doenças variam de gravidade conforme o tempo de evolução e a extensão acometida no paciente (Pasternack e Swartz, 2020).

Devemos considerar também a importância do *S. aureus* como causador de infecções de sítio cirúrgico, sendo um dos principais agentes evidenciados (Owens e Stoessel, 2008). Essas infecções estão associadas a aumento da morbi-mortalidade

dos pacientes, aumento do tempo de permanência e das readmissões hospitalares (Tuon et al., 2019).

#### **2.2.4 Osteomielite e artrite séptica**

O *S. aureus* é o mais comum agente causador de infecções ósseas e de artrites sépticas. Para o desenvolvimento dessas síndromes clínicas é necessário que ocorra um trauma ou manipulação do sítio, ou acometimento por contiguidade de um sítio próximo infectado, ou ainda por disseminação hematogênica em casos de bacteremia (Urish e Cassat, 2020).

Osteomielite é uma debilitante infecção do osso (periósteo, cortical ou medula), sendo o *S. aureus* o patógeno mais frequentemente isolado dessas infecções (Olson e Horswill, 2013; Kavanagh et al., 2018). A incidência destas infecções pode variar de 0,05 até 9,8 casos por 100.000 pessoas-ano, apresentando um aumento do risco com o envelhecimento dos indivíduos. Além da idade, comorbidades como diabetes mellitus, doenças imunossupressoras ou uso de drogas injetáveis também estão associadas a osteomielites (Tong et al., 2015). Para o desenvolvimento da artrite séptica outros fatores de risco também devem ser considerados, como a artrite reumatoide e outras artropatias, além de cirurgia ou manipulação da articulação (Earwood et al., 2021).

#### **2.2.5 Infecções invasivas**

A pneumonia também é uma manifestação importante da infecção pelo *S. aureus*, sendo mais frequente em recém-nascidos, imunossupressos e no doente crítico. É também um agente relevante nas pneumonias adquiridas na comunidade, muitas vezes precedidas de uma infecção pelo vírus da Influenza, sendo o responsável por 2 a 5% dessas pneumonias (Tong et al., 2015; Self et al., 2016). Uma complicação comum é o empiema, o qual é responsável por quase um terço dos casos, podendo ocorrer também a formação de abscessos pulmonares (Keynan e Rubinstein, 2013). Entre os fatores de risco para pneumonia por *S. aureus* estão o baixo índice de massa corporal, tabagismo, doença pulmonar crônica, diabetes, doença onco-hematológica e história prévia de pneumonia (Self et al., 2016).

Apesar de não ser uma apresentação comum, a meningite por *S. aureus* é uma doença grave. Essa apresentação corresponde de 1 a 7% dos casos de meningite bacteriana adquiridas na comunidade, sendo de até 50% a mortalidade (Tong et al., 2015; Antonello and Riccardi, 2022). A disseminação para o sistema nervoso central (SNC) costuma ocorrer após manipulação cirúrgica ou por via hematogênica secundária a uma infecção em curso, podendo ser responsável por até 20% das meningites pós-procedimentos (Antonello e Riccardi, 2022).

Além disso, o *S. aureus* é um dos principais patógenos associados a infecções de corrente sanguínea em pacientes hospitalizados, estando frequentemente relacionado a infecções de dispositivos vasculares (Keynan e Rubinstein, 2013). Entre as principais complicações estão as infecções metastáticas, assim como a endocardite infecciosa. A apresentação clínica de sepsis por *S. aureus* costuma se apresentar de maneira similar a outras sepses de origem bacteriana, sendo bem descritas as alterações hemodinâmicas, febre e estresse ventilatório (Tong et al., 2015; Hassoun et al., 2017).

A endocardite é uma das complicações mais graves da bacteremia por *S. aureus*, sendo uma infecção com elevada mortalidade se não tratada adequadamente, muitas vezes necessitando de abordagem cirúrgica. A incidência pode variar de 2 a 8 casos por 100.000 pessoas-ano, podendo ser superior em populações específicas, sendo um importante fator de risco o histórico de prótese valvar cardíaca (Asgeirsson et al., 2018). A persistência da bacteremia em pacientes com endocardite pode ser superior a 30%, podendo ocasionar novas complicações. Essa condição pode ser mais grave que quando ocasionada por outros microrganismos, estando frequentemente associada a quadros de sepsis e elevada mortalidade (Holland et al., 2014; Tong et al., 2015; Turner et al., 2019).

### **2.2.6 Bacteremia**

Bacteremia é definida como a presença de bactérias viáveis na corrente sanguínea, podendo estar ou não associada a um processo patológico. A resposta clínica à bacteremia é variável e depende tanto do patógeno quanto do hospedeiro (Barlam e Kasper, 2018). Caso esse fenômeno ocorra de forma transitória ele costuma ser de menor significância (podendo ocorrer sem repercussões clínicas). Contudo,

muitas vezes está relacionado a um processo infeccioso em progresso, sendo uma manifestação sistêmica desta infecção (Lindberg et al., 2022).

Além das infecções cutâneas, a bacteremia é uma das manifestações mais bem descritas da doença estafilocócica. Ela pode ser definida como a presença de um ou mais isolados de *S. aureus* em hemoculturas de pacientes com sinais clínicos de infecção (como febre, tremores, calafrios, toxemia ou hipotensão) (Friedman, 2002). Essa condição pode ser desenvolvida como uma complicação de uma infecção invasiva já estabelecida por *S. aureus* ou pela entrada na corrente sanguínea a partir da quebra da barreira cutânea ou mesmo por dispositivos intravasculares (Wilson, 2011).

As bacteremias por *S. aureus* podem ser consideradas complicadas ou não complicadas. Elas são consideradas não complicadas quando a infecção apresenta os seguintes critérios: infecção relacionada a cateter e o dispositivo é removido, culturas de *follow-up* sem crescimento do microrganismo, resolução da febre em até 72 horas, não haver evidência de endocardite infecciosa, não haver material prostético implantado e não ocorrer infecção metastática. Caso ocorra qualquer um destes achados a infecção é considerada com complicação (Holland et al., 2014; Hassoun et al., 2017).

A ocorrência de bacteremia por *S. aureus* está associada a elevada mortalidade, variando de 20 a 50% dos casos, apesar do tratamento adequado (Holland et al., 2014; Asgeirsson et al., 2018). Além disso, a bacteremia pode ocasionar complicações subsequentes (ocorrendo de 10 a 53% dos casos), como infecções metastáticas (infecção de sítios previamente não acometidos), recorrência (5 a 10%) ou a contaminação de órteses, próteses ou dispositivos vasculares. E ainda, dos pacientes com a infecção resolvida, até um terço podem apresentar sequelas, como a tromboflebite séptica (Asgeirsson, 2018; Kern e Rieg, 2020; Kwiecinski e Horswill, 2020).

### **2.3 Determinantes de virulência**

Para os processos de colonização ou infecção dos tecidos, o *S. aureus* conta com um amplo arsenal de fatores de virulência. Tais fatores auxiliam na adesão às células do hospedeiro, invasão dos tecidos e disseminação no organismo, evasão do sistema imune e para a produção de toxinas. Dessa forma, a virulência e a

complexidade das infecções do *S. aureus* são multifatoriais e relacionadas, em grande parte, a ação combinada desses diversos fatores (Gallardo-Garcia et al., 2016; Liu et al., 2016; Richardson, 2019).

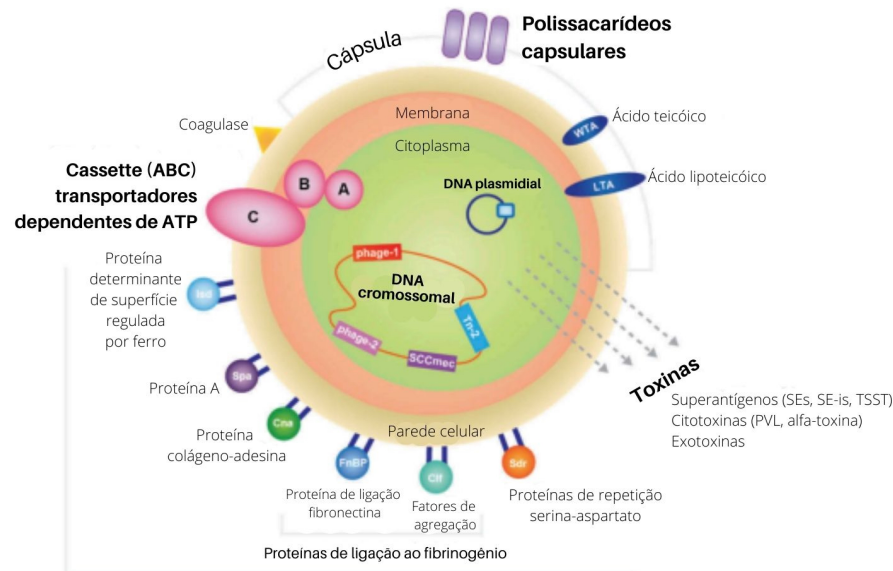


FIGURA 1 – Representação dos determinantes de virulência de *Staphylococcus aureus*.

Adaptado de Dayan *et al.* 2016.

### 2.3.1 Adesinas

A adesão a superfície celular é determinante nas fases iniciais de colonização e infecção do hospedeiro, sendo essa etapa mediada por diversas adesinas microbianas que reconhecem elementos da matriz extracelular ou do plasma: *microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules* – MSCRAMM (Dayan et al., 2016; Tam e Torres, 2019). Entre os principais integrantes das MSCRAMM está a proteína A estafilocócica (*Staphylococcal protein A* – SpA) que exerce a função de inibição de imunoglobulinas, dificultando a opsonização e a fagocitose. Outros elementos são as proteínas de ligação a fibronectina A e B (*fibrinectin-binding proteins* – FnbpA e FnbpB), a proteína de ligação ao colágeno (*collagen-binding protein* – Cna) e os fatores de agregação ao fibrinogênio A e B (*clumping factors* – ClfA e ClfB), também exercendo funções antifagocíticas (Dayan et al., 2016; Liu et al., 2016; Hassoun et al., 2017).

### 2.3.2 Evasinas

O *S. aureus* secreta diversas proteínas e enzimas extracelulares para sua proteção contra as respostas inata e adaptativa do hospedeiro. Entre essas a proteína estafilocócica inibidora da quimiotaxia (CHIPS) que impede a ligação do complemento aos macrófagos que é secretada por, aproximadamente, 60% das cepas. Outras evasinas são a proteína extracelular de ligação ao fibrinogênio, a proteína de aderência extracelular (Eap) e a estafiloquinase (SAK), que atua inibindo a fixação do complemento (de Jong et al., 2019; Richardson, 2019).

O polissacarídeo capsular é mais um fator de virulência que protege esse patógeno da ligação do complemento e consequente fagocitose pelos macrófagos, além de promover a adesão às células hospedeiras (O’Riordan e Lee, 2004; Visansirikul et al., 2020). Ele é expresso por mais de 90% dos isolados de *S. aureus*, sendo descritos 13 sorotipos de polissacarídeos capsulares diferentes. Apesar disso, os serotipos capsulares 5 e 8 (CP5 e CP8) são os majoritariamente identificados em isolados de infecção em humanos. Estudos epidemiológicos mostram que a expressão do serotipo capsular parece estar fortemente relacionada ao complexo clonal (CC) e não apresentam variação (ou *switching*) para escapar do sistema imune dos hospedeiros (D. Li et al., 2017; Mohamed et al., 2019; Visansirikul et al., 2020).

### 2.3.3 Exoproteínas

Uma importante parte do secretoma do *S. aureus* são suas exoproteínas, sendo elas as exoenzimas, as toxinas e os supertantígenos. Quando consideramos as enzimas extracelulares, podemos destacar a coagulase, que catalisa a conversão do fibrinogênio em fibrina, sendo esta característica utilizada inclusive para a identificação deste patógeno (Ahmad-Mansour et al., 2021; Cheung et al., 2021). Outras enzimas presentes no *S. aureus* são a catalase, que promove a inativação do peróxido de hidrogênio no interior de células fagocíticas, assim como a nuclease, a hialuronidase, a colagenase e as proteases e lipases, que atuam na facilitando a disseminação nos tecidos. Outras toxinas incluem as hemolisinas (alfa, beta e gama-hemolisinas) diretamente envolvidas na atividade hemolítica identificadas em 99% dos genomas sequenciados deste microrganismo, e as leucocidinas (Lakhundi e Zhang, 2018; Turner et al., 2019; Cheung et al., 2021).

Também cabe salientar as leucocidinas, proteínas binárias responsáveis pela formação de poros na membrana celular dos leucócitos. A leucocidina de Pantone-Valentine (PVL) além de ser uma toxina importante, associada a destruição leucocitária e necrose tecidual, é utilizada também como um marcador epidemiológico. A PVL é codificada pelos genes *lukS-PV* e *lukF-PV*, é codificada por aproximadamente 5% dos isolados de *S. aureus*, todavia está presente em mais de 40% dos isolados de infecções graves de pele e tecidos moles, bem como de pneumonias necrotizantes (Jiang et al., 2017; Cheung et al., 2021). Estudos epidemiológicos já evidenciaram a associação da presença da PVL a infecções originadas na comunidade ocasionadas por este patógeno, principalmente em isolados de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) (Tong et al., 2015; Tsouklidis et al., 2020).

Os superantígenos são uma família de exotoxinas estafilocócicas capaz de causar a ativação não específica do sistema imune, em especial das células T. A prevalência dos genes desses antígenos tem sido avaliada em diversos estudos, apresentando variações: a toxina 1 (TSST-1) é o superantígeno associado a síndrome do choque tóxico, sendo codificada pelo gene *tst*, detectado em 5 a 20% dos *S. aureus*; as enterotoxinas estafilocócicas, também consideradas superantígenos, apresentam uma prevalência de 10 a 60% dos isolados (Chung et al., 2014; Park et al., 2019; Sadeghi et al., 2019).

#### **2.3.4 Regulador gene acessório**

Associado a essa ampla gama de fatores de virulência, sistemas de regulação e adaptação do *S. aureus* ao hospedeiro se fazem necessários. O sistema *quorum-sensing* (QS) é um mecanismo de comunicação entre células bacterianas, que permite controlar a expressão de genes em resposta à densidade populacional da bactéria e ao ambiente, por meio da secreção de moléculas autoindutoras e detecção de moléculas extracelulares (Le e Otto, 2015; Tan et al., 2018).

O regulador gene acessório (*agr*) é o principal sistema QS em *Staphylococcus sp.*, sendo um regulador global, que controla a expressão dos fatores de virulência envolvidos durante os processos de colonização e infecção. O *agr*, em *S. aureus*, regula positivamente a produção de fatores de virulência secretados pelas células bacterianas, como as exoenzimas, as toxinas e os superantígenos, e negativamente

na expressão de proteínas de superfície e adesinas (Le e Otto, 2015; García-Betancur et al., 2017).

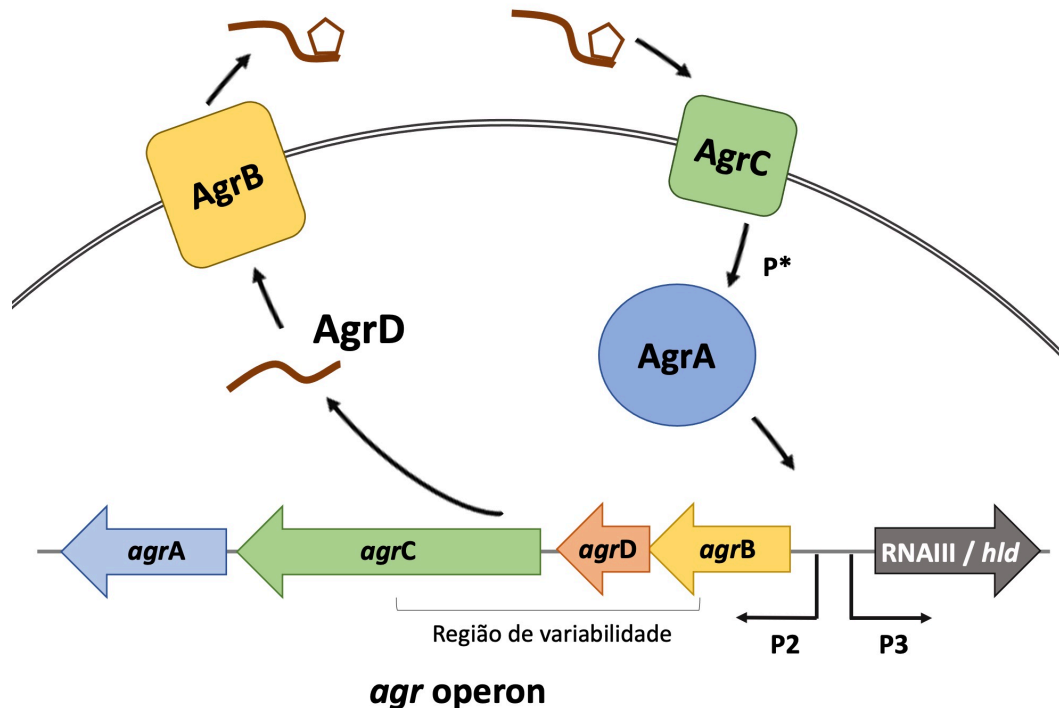


FIGURA 2 – Diagrama da estrutura do operão *agr* e do sistema de *quorum-sensing*. Figura do autor.

O *locus agr* tem 3,5kb de tamanho e é composto por duas unidades transcricionais divergentes, RNAII e RNAIII, que são expressos pelos promotores P2 e P3, respectivamente. O RNAII tem um tamanho de 3kb e contém quatro genes: *agrB*, *agrD*, *agrC* e *agrA* (Le e Otto, 2015; Choudhary et al., 2018; Tan et al., 2018).

O *agrD* codifica o precursor do peptídeo autoindutor (PAI), enquanto o produto do *agrB* é a endopeptidase transmembrana, responsável pela sua modificação e exportação para o extracelular. Os genes *agrC* e *agrA* codificam um sistema de transdução de dois componentes envolvidos, sendo o *agrC* o sensor transmembrana, enquanto o *agrA* o regulador da resposta. O sinal para a regulação do sistema é dependente de densidade do PAI, conforme a ativação o *agrA* liga-se no promotor P2, para a transcrição do RNAII, ou no promotor P3, para o RNAIII (Le e Otto, 2015; Choudhary et al., 2018; Tan et al., 2018).

O operon P3 codifica o RNAIII, um regulador essencial de resposta ao sistema *agr*. O RNAIII pode interagir com sequências regulatórias de DNA alvo ou atuar

através de um mecanismo de antisenso – regulando a tradução de determinados genes. Além de sua função regulatória, o único produto da tradução do RNAIII é a delta-hemolisina, codificada pelo gene *hld* (Le e Otto, 2015; García-Betancur et al., 2017; Tam e Torres, 2019).

O locus *agr* é, de maneira geral, conservado nos *Staphylococcus spp.*, sendo que as variações nas sequências dos genes *agrB*, *agrD* e *agrC* resultam em variações na produção do PAI e consequentes variações na sua sinalização. Esses polimorfismos desse locus resulta na classificação de quatro grupos: *agrI*, *agrII*, *agrIII* e *agrIV*. A importância desses grupos se dá uma vez que cada PAI somente atua como agonista em seu próprio grupo *agr* e atua como inibidor dos demais (Le e Otto, 2015; Choudhary et al., 2018).

## **2.4 Resistência aos antimicrobianos**

A capacidade de resistência aos antimicrobianos do *S. aureus* deve-se, em sua maior parte, pela presença de elementos genéticos móveis (tais como plasmídeos, transposons e cassetes cromossômicos) que podem ser adquiridos. Nestes elementos costumam estar fatores de virulência e de resistência aos antimicrobianos para este agente (Turner et al., 2019). Um dos elementos genéticos mais importantes quanto a resistência aos antimicrobianos no *S. aureus* é o cassete cromossômico estafilocócio *mec* (*SCCmec*) (Hiramatsu et al., 2013).

### **2.4.1 Resistência à penicilina**

Na década de 1940, ao início do uso clínico da penicilina, esta foi a droga de escolha para o tratamento das infecções estafilocócicas. Contudo, ainda nos primeiros anos de uso da penicilina, já foram descritos isolados resistentes a este antimicrobiano. A disseminação destas cepas resistentes ocorreu primeiramente em hospitais e, posteriormente, seguiu ocorrendo também na comunidade, sendo amplamente prevalente já na década de 1970 (Lobanovska e Pilla, 2017). A resistência à penicilina ocorre devido a produção de uma penicilinase (uma beta-lactamase codificada pelo gene plasmidial *blaZ*) que degrada o anel beta-lactâmico inativando esse antimicrobiano (Turner et al., 2019). Atualmente, essa enzima está

amplamente difundida, presente em até 90% dos isolados de *S. aureus* (Hagstrand Aldman et al., 2017).

Devido à elevada prevalência de isolados resistentes à penicilina, a meticilina (ou oxacilina) passou a ser a droga de escolha para o tratamento de infecções estafilocócicas. A meticilina é uma penicilina semissintética resistente a beta-lactamase, tendo sido introduzida em 1959. Contudo, em 1961 o primeiro isolado de MRSA já foi descrito (Liu et al., 2016; J. Li et al., 2017).

#### 2.4.2 Resistência à meticilina

A meticilina, assim como os demais antimicrobianos beta-lactâmicos, tem seu sítio de ação nas proteínas ligadoras de penicilina (PBP). As PBPs são transpeptidases responsáveis pela síntese da parede celular bacteriana. Ao interferir na PBP, a meticilina impede a formação completa do peptidoglicano, e assim provoca a lise bacteriana (Lowy, 2003; Peacock e Paterson, 2015; Lee et al., 2018).

O principal mecanismo de resistência a meticilina é por meio da produção de uma PBP modificada, a PBP2a (ou PBP2'). Essa PBP apresenta baixa afinidade com os antimicrobianos beta-lactâmicos, mas apesar de estruturalmente diferente, o peptidoglicano não altera a sua função (Hiramatsu et al., 2013; Peacock e Paterson, 2015; Lee et al., 2018). Assim a resistência à meticilina deve ser compreendida como resistência aos beta-lactâmicos, sendo todas as penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos (Liu et al., 2016). A PBP2a é codificada pelo gene *mecA* (2,1Kb), que é parte integrante do *SSCmec* (Hiramatsu et al., 2013). Além do gene *mecA*, a um mecanismo de resistência a meticilina semelhante ocorre pela aquisição do gene *mecC*, que codifica uma proteína homóloga a PBP2a: a PBP2a<sub>LGA</sub>. O *mecC* faz parte do *SCCmec* tipo XI e está associado a transmissão zoonótica de MRSA (Lee et al., 2018; Gajdács, 2019).

Em isolados com resistência a meticilina, mas com ausência da PBP2a, pode ocorrer a super-expressão de outras PBPs, também com baixa afinidade a beta-lactâmicos, ou de beta-lactamases. Outro mecanismo também descrito é a presença de maior quantidade de enzima de síntese de peptidoglicano disponível (Stapleton e Taylor, 2002; Lee et al., 2018).

O surgimento do MRSA impôs um grande desafio a terapia das infecções estafilocócicas, principalmente no que se refere às bacteremias, devido às limitadas

opções terapêuticas restantes (Purrello et al., 2016). Um fator complicador concomitante a ampla resistência aos beta-lactâmicos, em isolados de MRSA associados a infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), muitas vezes, são evidenciados perfis fenotípicos com resistência a outras classes de antimicrobianos – principalmente aos aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e macrolídeos (Holland et al., 2014; Tong et al., 2015; Purrello et al., 2016).

### 2.4.3 Cassete cromossômico estafilocócico *mec*

O SCC*mec* é um elemento genético móvel que contém o gene *mec* e genes que controlam a sua expressão. Existem três elementos básicos na composição do SCC*mec*: o complexo gene *mec* (que contém os genes *mecA* ou *mecC*), o cassete cromossômicos recombinase *ccr* (*ccrAB* ou *ccrC*) e as regiões J (chamadas de *junkyard*, mas também de *joining regions*) (Hiramatsu et al., 2013; Liu et al., 2016).

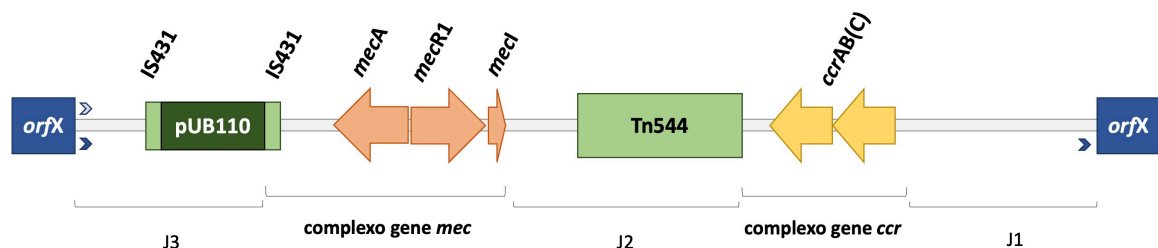


FIGURA 3 – Diagrama da estrutura geral do elemento SCC*mec*.

O elemento SCC*mec* é integrado a terminação 3' da *orfX*, com regiões de repetição diretas e invertidas em suas inserções, o complexo gene *mec* é composto pelo gene *mecA* e seus reguladores (*mecR1* e *mecI*) e o complexo gene *ccr*.

Figura do autor.

O complexo gene *mec* é composto pelo gene *mec*, responsável pela codificação da PBP2a, e pelos seus genes reguladores: *mecR1* (proteína transdutora) e *mecI* (repressor) (Hiramatsu et al., 2013). Esse complexo tem, aproximadamente, 30 a 50Kb e pode ser diferenciado em 5 classes, conforme a variação de sua composição. O gene *mecA* apresenta mais variações, sendo categorizado nas classes A, B, C1 e C<sub>2</sub>, enquanto o gene *mecC* é categorizado na classe E (McClure-Warnier et al., 2013; Liu et al., 2016; Kaya et al., 2018).

O complexo *ccr* é o responsável pela integração e excisão do *SSCmec*. De acordo com os diferentes tipos de *ccrAB*, *ccrC* e seus genes regulatórios associados, o complexo gene *ccr* é classificado em 8 alotipos. Foram descritos até o momento quatro tipos de *ccrA* (*ccrA1*, *ccrA2*, *ccrA3* e *ccrA4*), cinco *ccrB* (*ccrB1*, *ccrB2*, *ccrB3*, *ccB4* e *ccrB5*) e dois *ccrC* (*ccrC1* e *ccrC2*) (Rolo et al., 2017; Kaya et al., 2018). Junto a este complexo outros genes de resistência a antimicrobianos não beta-lactâmicos e metais pesados podem ser inseridos, como o *SCCHg*, facilitando a troca de informação genética entre os MRSA (IWG-SCC, 2009; Liu, 2016).

A região J também é um elemento integrante do *SCCmec*, sendo classificadas suas partes em J1, J2 e J3. De maneira geral, a região J1 é situada a direita do complexo *ccr*, a J2 entre os complexos *ccr* e *mec* e a J3 do *mec* até a *orfX* – existindo diferenças nessa estrutura nos *SCCmec* tipos VII, IX, XII e XIII. Essa região costuma abrigar outros elementos genéticos como o transposição *Tn554* e outros genes de resistência de origem plasmidial, como o plasmídeo pT181 (Liu et al., 2016; Miragaia, 2018).

Conforme a sua estrutura, os elementos *SCCmec* são classificados nos tipos I ao XIV, baseado na natureza dos complexos *mec* e gene *ccr* nele contidos (Hiramatsu et al., 2013; Liu et al., 2016; Baig et al., 2018; Urushibara et al., 2020). Sendo essa caracterização muito utilizada para a tipagem molecular dos MRSA (IWG-SCC, 2009; Uehara, 2022).

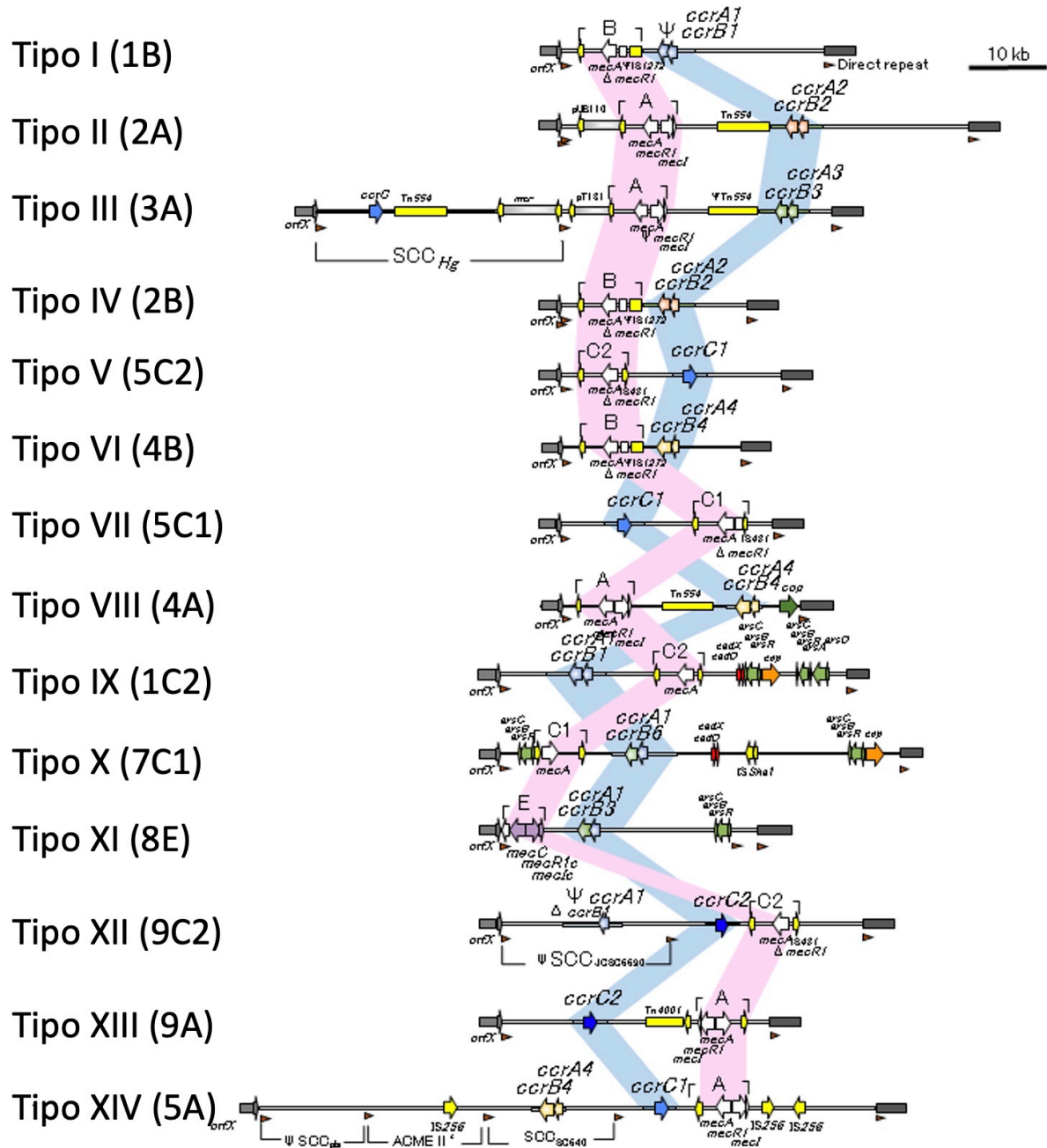


FIGURA 4 – Esquema de comparação da estrutura genética dos elementos SCCmec. A localização do complexo *mec* está destacada na cor rosa e a localização do gene *ccr* está destacada na cor azul.

Adaptado de Uehara *et al.* 2022.

## 2.5 Epidemiologia

A epidemiologia clínica e molecular do *S. aureus* apresentou grandes mudanças desde a década de 1990, com o aumento no número de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) e o aumento de casos de infecções de pele

e tecidos moles ocasionadas por MRSA adquiridos na comunidade (CA-MRSA) (Tong, 2015; Souli, 2019). Entre os impactos dessas alterações na epidemiologia, foram evidenciadas combinações não usuais do perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos e o aumento das infecções em áreas ou populações que não apresentavam fatores de risco (Rasigade et al., 2014). Essas consequências tornam ainda mais relevante o acompanhamento contínuo da epidemiologia das infecções estafilocócicas.

### **2.5.1 Classificação epidemiológica das infecções**

A classificação da epidemiologia e o entendimento da origem das infecções são importantes para a identificação de fatores de risco presentes no paciente, como a realização de procedimento médico ou uso de antimicrobianos, fatores organizacionais ou características do próprio paciente (Hughes, 2008; Cardoso et al., 2013; World Health Organization, 2016). As definições para classificação das infecções foram implementadas em hospitais nos Estados Unidos em 1988, pelo *Centers for Disease Control and Prevention / National Healthcare Safety Network* com o propósito de vigilância das infecções nosocomiais (Horan et al., 2008). Desde então, diversas modificações já foram realizadas, além de critérios definidos para infecções em populações específicas (neonatal e longa-permanência) terem sido criados (Friedman et al., 2002; Lenz et al., 2012; Haque et al., 2018). No Brasil, os critérios diagnósticos das infecções foram definidos pela Portaria nº. 2.616, de 12 de maio de 1998 (BRASIL, 1998).

Assim, podemos considerar a classificação das origens de infecções em adultos como (Cardoso et al., 2014; Friedman et al., 2018; Haque et al., 2018):

- Infecção comunitária (CA) é aquela constatada em até 48 horas da admissão ou atendimento a paciente (ou em incubação), desde que não relacionada a atendimento médico ou em serviço de saúde previamente;
- Infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) é aquela constatada após 48 horas da admissão do paciente, ou que se associada a atendimento médico ou em serviço de saúde (hemodiálise, procedimento cirúrgico ou endoscópico – mesmo que ambulatorial, instituição em clínica de longa permanência) nos últimos 90 dias, ou que venha a se manifestar tardiamente sendo relacionada a órteses ou próteses;

- Infecção hospitalar (HA) é uma IRAS, mas com um conceito mais restrito, sendo aquela infecção constatada após 48 horas da admissão hospitalar do paciente, ou que se manifestar até 2 (duas) semanas após a sua alta.

### **2.5.2 Epidemiologia clínica do MRSA**

O risco por infecção pelo MRSA deve ser seriamente considerado, uma vez que esses pacientes têm maior mortalidade (com taxas variando de 15 a 40% dos pacientes), aumento do tempo de hospitalização e maiores custos associados ao tratamento que pacientes com infecções por *S. aureus* suscetíveis a meticilina. Da mesma forma, pacientes com infecção por MRSA também apresentam maiores taxas de falência renal, instabilidade hemodinâmica e dependência de ventilação mecânica que pacientes com infecções por *S. aureus* suscetíveis a meticilina (Keynan e Rubinstein, 2013; Tong et al., 2015; Hassoun et al., 2017; Horino e Hori, 2020).

Conforme previamente descrito, algumas populações apresentam maior risco para colonização pelo *S. aureus*, sendo hospitalizações, uso de dispositivos vasculares, realização de procedimentos invasivos ou cirurgias e o uso de antimicrobianos também fatores de risco para colonização ou infecção pelo MRSA. O estudo realizado pelo Consórcio Internacional de Controle de Infecções Nosocomiais, entre 2012 e 2017, identificou uma prevalência de 50,7% de MRSA entre infecções de doentes críticos (Rosenthal et al., 2020). Destaca-se também que o MRSA é o causador mais comum de infecções de sítio cirúrgico, principalmente quando associado a órteses ou próteses e um dos principais causadores de bacteremia, mostrando-se como um relevante agente nas IRAS (Souli et al., 2019; Turner et al., 2019; Weiner-Lastinger et al., 2020).

Além de ser causa de infecções graves de pele e tecidos moles e de pneumonias, quando ocasionadas pelo CA-MRSA o risco de complicações é aumentado, incluindo a ocorrência de bacteremias, infecções metastáticas ou endocardite infecciosa (Keynan e Rubinstein, 2013). Infecções por CA-MRSA prevalecem em grupos populacionais como: homens que fazem sexo com homens, esportistas, militares, pessoas privadas de liberdade, usuários de drogas injetáveis e pessoas vivendo em condições de aglomeração ou limitadas condições socioeconômicas (Lakhundi e Zhang, 2018; Romero e de Souza da Cunha, 2021).

A frequência de bacteremia por *S. aureus* varia por idade, gênero, condições clínicas e comorbidades dos pacientes, assim como varia por regiões e populações. O risco é aumentado para crianças e idosos, principalmente após os 70 anos, sendo também em indivíduos do sexo masculino, com uma ocorrência de até 1,5 vezes mais casos nessas populações (Tong et al., 2015; Hassoun et al., 2017). Quanto a incidência, em um estudo internacional com países da Europa, América do Norte e Oceania, foi reportada uma incidência de bacteremia por *S. aureus* de 26,1 por 100.000 pessoas-ano, sendo de 1,9 por 100.000 pessoas-ano para MRSA (Laupland et al., 2013). Dados dos Estados Unidos mostram uma incidência maior de bacteremias por *S. aureus*, até 45,7 casos por 100.000 pessoas-ano e quando ocasionadas por MRSA de 16,1 casos por 100.000 pessoas-ano (Rhee et al., 2015).

Ao se avaliar a prevalência de MRSA, estudos de vigilância mostraram variações regionais e temporais na epidemiologia das infecções por MRSA. Conforme o relatório global de vigilância da resistência aos antimicrobianos da Organização Mundial da Saúde, em todas as regiões avaliadas a prevalência de MRSA foi superior a 20%, podendo exceder a 80% (World Health Organization, 2014). Um estudo europeu de prevalência e caracterização molecular do MRSA de infecções adquiridas na comunidade, evidenciou prevalência média de 15,1% de infecções relacionadas a este agente, podendo ser até 29% conforme a região avaliada (Bouchiat et al., 2017). Essas discrepâncias podem ser entendidas, uma vez que dados de vigilância sugerem que a prevalência do MRSA apresenta uma tendência de redução na América do Norte e Comunidade Europeia, enquanto seguem evidenciando como ele sendo um patógeno relevante em países em desenvolvimento (Jokinen et al., 2018; Seas et al., 2018; Kern e Rieg, 2020).

Dados da América Latina mostram que o MRSA é um problema relevante, apesar das diferenças entre os países. Dados do *SENTRY Antimicrobial Surveillance Program*, avaliaram a prevalência de microrganismos de infecções de corrente sanguínea durante um intervalo de 20 anos, mostrando uma prevalência de MRSA na América Latina entre 16,4 e 21,5% (Diekema et al., 2019). Enquanto Seas e colaboradores evidenciaram em uma coorte prospectiva de 2011 a 2014, na qual incluiu 24 hospitais da América Lática, sendo 3 centros do Brasil, uma prevalência de 44,7% de MRSA em isolados de corrente sanguínea, com uma marcada heterogeneidade entre as regiões avaliadas (Seas et al., 2018).

Dados nacionais mostram que a frequência de IRAS por MRSA no Brasil é elevada, permanecendo em, aproximadamente, 20% das infecções primárias de corrente sanguínea (Martins, 2014). Em um amplo estudo multicêntrico, Marra e colaboradores evidenciaram o *S. aureus* como primeiro agente associado a bacteremias em pacientes com IRAS no Brasil. Esse estudo também evidenciou uma prevalência de 43,5% de MRSA (Marra et al., 2011). Em uma revisão sistemática com dados da América Latina sobre infecções comunitárias, Leme e colaboradores identificaram 4,5 a 25% de infecções por CA-MRSA entre isolados brasileiros (Leme et al., 2021). No Rio Grande do Sul, um estudo de um hospital universitário que avaliou 5 anos de isolados de *S. aureus* de infecções comunitárias e IRAS, evidenciou uma prevalência de 33,3% MRSA – dados que mostram a relevância deste patógeno em nosso meio (Rodrigues et al., 2015).

### 2.5.3 Epidemiologia molecular do MRSA

Conforme descrito previamente, a epidemiologia do MRSA é complexa e segue em evolução. A dinâmica deste microrganismo costuma ocorrer em ondas clonais, caracterizadas por disseminações e declínios, com variações pelo tempo e regiões geográficas. Considere-se também que as técnicas utilizadas para a realização da caracterização molecular e investigação da origem dos isolados, das relações clonais e da epidemiologia de surtos, por apresentarem variado poder discriminatório, não agrupam as amostras da mesma maneira (Grundmann et al., 2010; Giulieri et al., 2020).

Dentre as técnicas mais utilizadas para a tipagem molecular de isolados de MRSA incluem a tipagem do elemento *SCCmec* por técnicas de PCR, que significa reação em cadeia da polimerase (do inglês, *polymerase chain reaction*); ou eletroforese em campo pulsado (do inglês, *pulsed field gel electrophoresis* – PFGE); ou por tipagem por sequenciamento de um único locus, do gene da região X da proteína A do *S. aureus* (*spa typing*). Muitos estudos foram realizados com a técnica de MLST (do inglês, *multilocus sequence typing*) devido a capacidade de comparação de resultados e objetividade nas análises. Essa técnica, que analisa sete genes constitutivos do microrganismo, permite a caracterização de uma sequência tipo (ST) conforme os genes identificados e o agrupamento dentro de respectivos complexos clonais (CC). Contudo, nos últimos anos, o *high-throughput sequencing* – HTS

(sequenciamento de nova geração) tem sido cada vez mais utilizado (Enright et al., 2002; Lakhundi e Zhang, 2018; Turner et al., 2019).

A disseminação inicial do MRSA ocorreu predominantemente no cenário hospitalar, mostrando-se um patógeno bem adaptado nestes ambientes, sendo a maior variedade de clones descritos e circulantes relacionados a IRAS ou chamados de HA-MRSA (do inglês, *healthcare-associated*). Nos Estados Unidos, os clones USA100-SCC*mecII*-ST5 e USA800-SCC*mecIV*-ST5 (ambos pertencentes ao CC5) são historicamente os clones mais prevalentes. Enquanto na Europa, o EMRSA-15 (SCC*mecIV*-ST22) é um dos clones dominantes, sendo importante enfatizar que pertencia originariamente a uma linhagem de CA-MRSA, mostrando a capacidade de circulação destas linhagens também em hospitais (Wyllie et al., 2011; Lindsay, 2013; Lakhundi e Zhang, 2018). No Brasil, o *Brazilian epidemic clone* (BEC-SCC*mecIII*-ST239) foi durante muito tempo o principal circulante em diversos hospitais, havendo um processo de substituição por outros clones internacionais já evidenciado (Carvalho et al., 2017; Chamon et al., 2017).

Infecções comunitárias por MRSA foram primeiramente descritas em 1990, em indivíduos sem fatores de risco, desde então, diversos clones foram associados ao CA-MRSA. Num estudo de pacientes atendidos em emergências nos Estados Unidos em 2006, Moran e colaboradores identificaram o padrão clonal USA300-SCC*mecIV* como a linhagem mais prevalente, com a detecção da PVL em 98% nestes isolados de infecções comunitárias, sendo, desde então, o USA300 (ST8) o clone epidêmico de infecções comunitárias naquele país (Moran et al., 2006; Turner et al., 2019). No Brasil, os CA-MRSA são majoritariamente caracterizados pelo SCC*mec* tipo IV, e pertencentes aos CC5-ST5, CC8-ST8 e CC30-ST30. De maneira geral, os MRSA com elementos SCC*mec* tipos IV, V e VI estariam associados ao CA-MRSA, e com menor frequência apresentam determinantes de resistência a antimicrobianos (Liu et al., 2016; Romero e de Souza da Cunha, 2021). A primeira referência nacional ao CA-MRSA é relacionada a infecções de pele e tecidos moles, entre 2002 e 2003, em Porto Alegre. Esses isolado pertenciam ao clone Oceania Southwest Pacific (OSPC), SCC*mecIV*-ST30 e PVL presente (Ribeiro et al., 2005).

O CC398 foi descrito como o mais importante dos associados a criadores de animais, chamados de LA-MRSA (do inglês, *livestock-associated*). O CC398 apresentou uma grande disseminação na Ásia e na Europa, inicialmente relacionado a fazendeiros, veterinários e infecções por alimentos contaminados. Atualmente, o

CC398 está presente em pessoas sem um vínculo clássico de exposição a produções agrícolas (André et al., 2017; Bouchami et al., 2020). As linhagens deste CC foram descritas como multidrogas resistentes, carregando genes de resistência a penicilina (*blaZ–blaI–blaR*); tetraciclina (*tet(M)* and *tet(K)*); macrolídeo-lincosamida-estreptogramina B (MLSB, *erm(A)*, *erm(B)* e *erm(C)*; e aminoglicosídeos (*aacA–aphD*, *aadD*) – possivelmente relacionado ao uso de antimicrobianos nestas criações (Argudín et al., 2017; Lakhundi e Zhang, 2018).

Apesar da dinâmica constante e sua disseminação mundial, os clones mais reportados pertencem a 5 complexos clonais (CC) específicos, sendo eles o CC5, CC8, CC22, CC30 e o CC45. (Lakhundi e Zhang, 2018; Turner et al., 2019). O CC5 merece ainda destaque, uma vez que além de ser mundialmente presente, isolados associados a este CC são descritos como causadores de IRAS, como também CAMRSA. Um clone característico e muito prevalente dentro deste CC é o New York/Japan-SCC*mecII*-ST5 (Monecke et al., 2011; Dabul and Camargo, 2014). Outras linhagens internacionais com grande circulação são o EMRSA-16 (USA200-SCC*mecII*-ST36) principalmente na Europa e nos Estados Unidos, e o SCC*mecIII*-ST239 na Ásia e África (Lakhundi e Zhang, 2018; Gill et al., 2021; Abd El-Hamid et al., 2022).

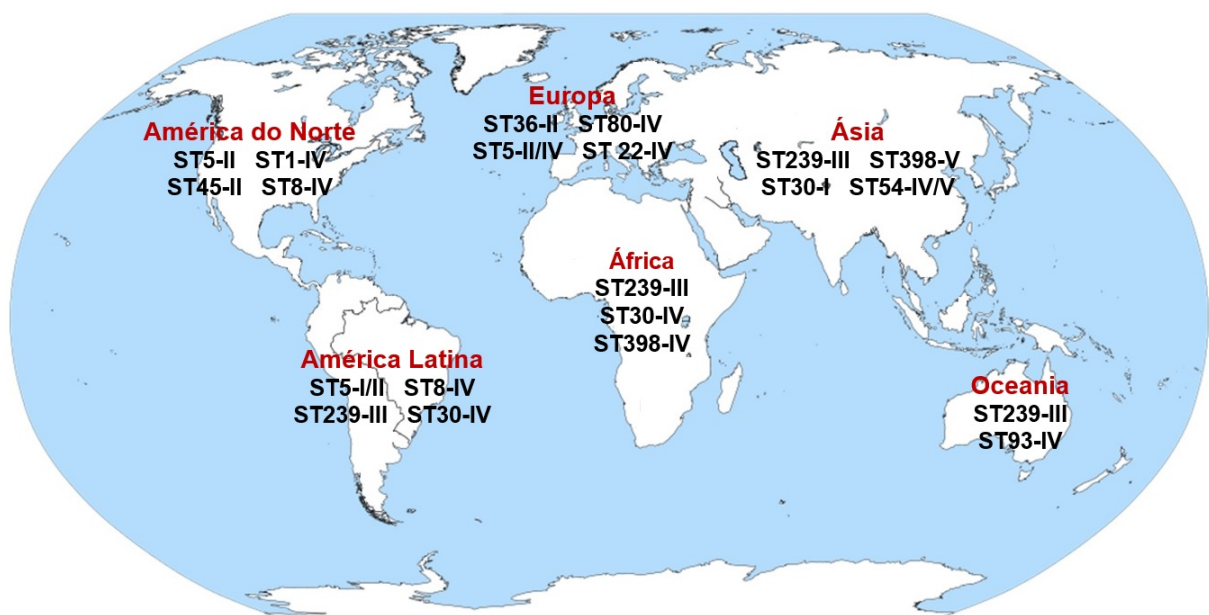


FIGURA 5 – Distribuição mundial das principais ST e SCC*mec*, conforme prevalência por continente.

Figura do autor.

Os clones predominantes na América Latina pertencem aos CC5 (ST5), CC8 (ST239) e ao CC30 (Lakhundi e Zhang, 2018; Turner et al., 2019). Em um estudo de bacteremias por *S. aureus* da América Latina, os principais clones evidenciados foram: Chilean-SCC*mecI*-ST5, NY-JP/USA100-SCC*mecII*-ST5 e o USA300LV-SCC*mecIV*-ST8 (Arias et al., 2017). No Brasil, a substituição do BEC se deu com a emergência de diversos clones diferentes. Na região nordeste num estudo com 30 isolados de MRSA (sendo comunitários e hospitalares) foi descrita a presença do clone Pediátrico (USA800-SCC*mecIV*-ST5) e do USA400-SCC*mecIV*-ST1 (de Carvalho et al., 2019). Mais recentemente, o CC398 também foi reportado no Brasil, sendo seis pacientes sem fatores de risco ou contato com criadores de animais. Esses dados sugerem a emergência de uma linhagem de CC398 não LA-MRSA no Brasil (André et al., 2017).

Dois estudos com isolados de Porto Alegre, descreveram a presença de diferentes clones internacionais entre seus isolados. Becker e colaboradores (2012) evidenciaram o maior prevalência de isolados do SCC*mec* tipo III, assim como é a presença de clones internacionais entre os isolados *Cordobes/Chilean* e *Brazilian endemic clone* (Becker et al., 2012). O estudo de Gelatti e colaboradores (2013) com isolados de infecções comunitárias, evidenciou o SCC*mec* tipo IV como o mais prevalente e com a presença dos clones USA300 e OSPC (Gelatti et al., 2013). Essas diferenças entre os achados poderiam estar relacionadas a diferenças nas origens dos isolados ou a características regionais (Andrade et al., 2020).

Apesar de mais de 40.000 genomas de *S. aureus* já estarem disponíveis para realização de análises epidemiológicas, ao analisarmos os dados brasileiros é notória a falta de uma avaliação nacional e da concentração dos dados em poucos centros. Quando avaliado especificamente o MRSA, torna-se ainda mais destacada a carência de dados nacionais. Para entender essa dinâmica da epidemiologia do MRSA, Botelho e colaboradores utilizaram isolados de MRSA de 1990 a 2000, dos estados do Rio de Janeiro, Piauí e Pará. Esses clones avaliados foram caracterizados como o BEC-SCC*mecIII*-ST239 (Botelho et al., 2019). No estudo nacional com maior número de isolados de MRSA com genoma sequenciado, foram avaliadas 208 amostras de 51 hospitais do Rio de Janeiro, coletados durante os anos de 2014 a 2017. Neste estudo, Viana e colaboradores (2021) evidenciaram um predomínio do CC5 e conseguiram, determinar o principal clone preponderante na cidade, sendo uma sublinhagem de MRSA multidroga-resistente: SCC*mecII*-ST105-spat002 (Viana et al., 2021). No

estudo de Arias e colaboradores (2017), os 16 isolados brasileiros reportados foram de São Paulo e Porto Alegre (amostras de 2012) e também descrevem o CC5, com os principais clones evidenciados o NY/JP-SCC*mecII*-ST105 e o Argentinian-SCC*mecIV*-ST5 (Arias et al., 2017).

A elevada prevalência de infecções relacionadas a MRSA relatadas, tanto IRAS, quanto comunitárias, e a morbimortalidade associada a estas infecções fazem deste agente um patógeno de grande relevância clínica. Contudo, existe carência de dados para a avaliação da epidemiologia nacional do MRSA considerando sua caracterização molecular, sendo a maioria dos dados disponíveis locais ou regionais, que expõe a necessidade da vigilância epidemiológica e da compreensão dos fatores de risco para o MRSA.

### 3. JUSTIFICATIVA

O *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) é um dos principais agentes infecciosos humanos, estando associado tanto a infecções comunitárias, quanto a infecções relacionadas à assistência à saúde. Estudos tem mostrado que a epidemiologia deste patógeno é dinâmica e apresenta variações entre as diferentes regiões e populações. Aliado a isso, o tratamento das infecções estafilocócicas é considerado um desafio na prática médica, tanto pelas manifestações clínicas graves e de rápida evolução, quanto pelas opções terapêuticas reduzidas.

Nesse contexto, a descrição da epidemiologia das infecções bacterêmicas ocasionadas pelo MRSA, dos fatores de risco para mortalidade entre os pacientes e do perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos deste agente são de grande auxílio, pois auxilia na identificação precoce destes pacientes possibilitando a instituição da terapia adequada. Assim como a caracterização dos isolados de MRSA deve andar em paralelo, para o entendimento de sua evolução neste cenário, auxiliando na definição de estratégias terapêuticas e para o controle de sua disseminação.

## **4. OBJETIVO**

### **4.1 Objetivo geral**

Analisar o perfil epidemiológico e molecular de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA) isolados de pacientes com infecções bacterêmicas em hospitais de Porto Alegre.

### **4.2 Objetivos Específicos**

- Identificar a incidência de infecções bacterêmicas ocasionadas por MRSA;
- Descrever o perfil epidemiológico das infecções bacterêmicas de MRSA de hospitais de Porto Alegre;
- Identificar os fatores de risco para mortalidade em pacientes com infecções bacterêmicas ocasionadas por MRSA;
- Determinar o perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos em isolados de MRSA;
- Realizar a caracterização genotípica dos determinantes de virulência e resistência aos antimicrobianos presentes nos isolados estudados;
- Descrever os principais clones de MRSA relacionados às infecções de pacientes de Porto Alegre.

## 5. ARTIGOS CIENTÍFICOS

### 5.1 Artigo

Título: Epidemiology and risk factors for mortality among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremic patients in Southern Brazil.

Autores: Riche, CVW; Cassol, R; Falci, DR; Ramirez, M; Dias, CAG.

Artigo publicado na revista científica: PLoS ONE

Fator de impacto: 3.75

### 5.2 Manuscrito

Título: Diversification of lineages of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causing bloodstream infections in Southern Brazil.

Autores: Riche, CVW; Carriço, J; Dias, CAG, Ramirez, M.

Revista científica: The Brazilian Journal of Infectious Diseases

Fator de impacto: 3.4

Manuscrito em revisão para ser submetido.

<https://www.bjid.org.br/en-guia-autores>

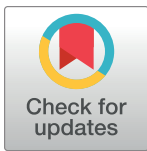
## RESEARCH ARTICLE

# Epidemiology and risk factors for mortality among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremic patients in Southern Brazil

Cezar Vinícius Würdig Riche<sup>1\*</sup>, Renato Cassol<sup>2</sup>, Diego Rodrigues Falci<sup>3</sup>, Mario Ramirez<sup>4</sup>, Cícero Armídio Gomes Dias<sup>1</sup>

**1** Departamento de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, **2** Serviço de Controle de Infecção, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, **3** School of Medicine, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, **4** Instituto de Microbiologia, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal

\* [cezar.riche@gmail.com](mailto:cezar.riche@gmail.com)



## OPEN ACCESS

**Citation:** Riche CVW, Cassol R, Falci DR, Ramirez M, Dias CAG (2023) Epidemiology and risk factors for mortality among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremic patients in Southern Brazil. PLoS ONE 18(4): e0283774. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283774>

**Editor:** Mabel Kamweli Aworh, North Carolina State University, UNITED STATES

**Received:** November 2, 2022

**Accepted:** March 16, 2023

**Published:** April 13, 2023

**Copyright:** © 2023 Würdig Riche et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All relevant data are within the paper and its [Supporting Information](#) files.

**Funding:** This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001. The funders (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil / CAPES) had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

## Abstract

This study aimed to evaluate the epidemiology and 30-day mortality of adult patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia. We retrospectively reviewed the demographic and clinical data of adult patients with *S. aureus* bloodstream infections (BSI), admitted to a tertiary public teaching medical center in Porto Alegre, Southern Brazil, from January 2014 to December 2019. A total of 928 patients with *S. aureus* BSI were identified in the study period (68.5 per 100,000 patient-years), and the proportion of MRSA isolates was 22% (19–27%). Thus, 199 patients were included in the analyses. The median age was 62 (IQR: 51–74) years, Charlson Comorbidity Index (CCI) median was 5 (IQR: 3–6), the Pitt bacteremia score (PBS) median was 1 (IQR: 1–4), and the most common site of infection was skin and soft tissue (26%). Most infections were hospital-acquired (54%), empirical anti-MRSA treatment was initiated in 34% of the cases, and in 44% vancomycin minimum inhibitory concentration was 1.5mg/L or above. Sixty-two (31.2%) patients died up to 30 days after the bacteremia episode. Patients with more comorbid conditions (higher CCI; aOR 1.222,  $p = 0.006$ ) and a more severe presentation (higher PBS; aOR 1.726,  $p < 0.001$ ) were independently associated with mortality. Empiric antimicrobial therapy with an anti-MRSA regimen was associated with reduced mortality (aOR 0.319,  $p = 0.016$ ). Our study identified significant risk factors for 30-day mortality in patients with MRSA BSI in a population with a high incidence of *S. aureus* bacteremia. Empiric treatment with an anti-MRSA drug was a protective factor. No significant variation in the incidence of *S. aureus* BSI was recorded throughout the period.

## Introduction

*Staphylococcus aureus* is a major human pathogen associated with a large range of infections [1]. It is one of the most common causes of bloodstream infections (BSI) worldwide, causing

**Competing interests:** Dr. Diego Falci has received payment or honoraria for lectures from MSD, Pfizer and Dr. Reddy's Laboratories, and have participated in the medical advisory board of MSD. All other authors have declared that no competing interests exist. This does not alter our adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

bacteremia with incidence ranging from 3 to 50 episodes per 100,000 person-years, with large geographical variations [2–4]. Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) is challenging in terms of therapeutic strategies, and the occurrence of bacteremia is associated with metastatic infections, recurrence, and high mortality rates (ranging from 15% to 40%). MRSA has a global prevalence ranging from less than 5% to over 80%, being a prominent burden in many countries [5, 6]. MRSA was mostly considered a healthcare-related pathogen, although an increase in the number of community-acquired MRSA (CA-MRSA) infections is being observed in several regions. Current studies suggest that MRSA is a particularly important pathogen in developing countries [4, 7].

Several factors, such as pathogen virulence determinants, antimicrobial resistance, patients' characteristics, and clinical management, have been studied to understand a patient's prognosis upon MRSA bacteremia [1, 8]. Simultaneously, the morbidity of patients is increasing and resulting in more complications associated with staphylococcal infections, which may lead to poorer outcomes [9]. Unfortunately, MRSA BSI still presents high mortality and continuous improvement in care remains necessary [6, 10]. Despite the existing evidence, a better understanding of the risk factors could be important to guide therapeutic strategies. This study aimed to evaluate 30-day all-cause mortality in adult patients with MRSA BSI.

## Methods

### Study design and patient population

This was a retrospective cohort study conducted in a tertiary public teaching medical center located in Porto Alegre, Southern Brazil. The Conceição Hospital Group is a health network responsible for providing medical care to a large part of the nearly 4 million people living in the Porto Alegre metropolitan area and receiving referenced patients from the broader southern Brazil region. Adult patients (age  $\geq 18$  years old) were included if they presented MRSA bacteremia from January 2014 to December 2019. Exclusion criteria was patient data missing or inconsistent. MRSA bacteremia was defined as the presence of one or more MRSA isolates in blood cultures of patients with clinical signs of infection. Only the first episode was considered in cases of recurrent bacteremia during the study period.

### Data collection and definitions

Patient demographics and clinical data were obtained retrospectively from the Infection Control Service database and electronic medical records. The standardized data collection included: age, gender, race/ethnicity, comorbid illnesses, clinical conditions within 48 hours or at the onset of bacteremia, stay in intensive care unit, concurrent identification of other pathogens, persistence of bacteremia in consecutive blood cultures, healthcare antecedents, previous antimicrobial treatments, and empiric antimicrobial therapy. Any anti-MRSA drug with activity against the microorganism that was administered up to 24h after blood collection of the index blood culture was considered empirical anti-MRSA therapy. The sources of bacteremia were identified by reviewing the medical records, radiologic studies, and microbiological records of the patients. The Charlson comorbidity index (CCI) and Pitt bacteremia score (PBS) were calculated from patient data. Both the CCI and PBS are tools designed to predict mortality. Whereas CCI focuses on long-term mortality, PBS focuses on measuring severity of illness and predict mortality in patients with bloodstream infections by evaluating patients along 5 parameters, including: temperature, blood pressure and/or shock status, ventilator dependence, cardiac arrest, and consciousness at the onset of bacteremia [11, 12].

Infections were classified as community-acquired (CA) when the first positive culture was collected within the first 48 hours of admission and did not fulfill the criteria to be identified as

a healthcare-associated (HCA) infection. A case was classified as hospital-acquired (HA) if the first blood culture was obtained 48 hours or more after hospital admission, and as HCA if the first positive culture was collected within the first 48 hours of admission but the patient was a resident of a long-term care facility, had surgery or a medical procedure in the last 90 days, or was under dialysis [13, 14]. Isolates were identified by Vitek-2 system (bioMérieux, France) and antimicrobial susceptibility test (AST) was performed according to current protocols of the Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing–BrCAST [15]. Vancomycin susceptibility test was performed with Etest strips (bioMérieux, France) according to the manufacturer's instructions. These results were obtained by reviewing the microbiology laboratory records, and the antimicrobials included were ceftazidime, ciprofloxacin, clindamycin, erythromycin, fusidic acid, gentamicin, linezolid, moxifloxacin, rifampicin, tigecycline, trimethoprim-sulfamethoxazole, and vancomycin. Isolates were considered multidrug-resistant (MDR) if they were resistant to  $\geq 3$  antimicrobial classes besides  $\beta$ -lactams, and infections were considered polymicrobial if any other microorganism, besides skin contaminants, were also isolated. The 30-day mortality was defined as any cause of death within 30 days of the MRSA bacteremia. Additionally, the number of patients per year and patients with methicillin-susceptible *S. aureus* BSI admitted during the study period were counted to calculate incidences.

### Statistical analyses

Statistical analyses were conducted using the JMP software for Mac, Version 9 (SAS Institute, Cary, NC, USA). The Kolmogorov-Smirnov test was performed to check for normal distribution. Statistical differences between groups were analyzed using the chi-square or Fischer's exact tests, for nominal and categorical data. For continuous data, Student's t or Wilcoxon-rank-sum tests were employed. All tests were two-tailed, and a p-value of  $\leq 0.05$  was considered significant. A logistic regression model was built using a forward stepwise approach. Variables with  $p < 0.20$  were included in the model and remained in the final model if presented a  $p < 0.05$  or were deemed biologically significant. Collinearity was assessed when applicable.

### Ethics

This non-interventional study was approved by the review boards of the Conceição Hospital Group and of the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (CAAE: 80793917.0.0000.5530).

### Results

A total of 928 patients with *S. aureus* BSI were identified over the 5-year period, of which 207 were caused by MRSA. The overall incidence of BSI caused by *S. aureus* was 68.5 per 100,000 patient-years (range of yearly incidence: 62.2–78.3 per 100,000 patient-years), without a clear temporal trend. The proportion of MRSA isolates among *S. aureus* BSI was 22% (range: 19–27%), tending to decrease throughout the study period ( $p = 0.061$ ). A total of 199 patients were included in the analysis of the mortality risk-factors for MRSA BSI.

### Clinical and demographic data

The patients were predominantly male (64.3%), the median age was 62 years with an interquartile range (IRQ) of 51 to 74 years, and white (78.9%). The median of CCI was 5 (IQR: 3–6), the most frequent comorbidity was hypertension (45.2%), followed by diabetes mellitus (31.6%) and cardiomyopathy (coronary artery disease or congestive heart failure; 21.1%). The median PBS was 1 (IQR: 1–4). Most infections were HA (54.3%), of which 25.0% were in the

ICU when diagnosed, while 27.6% of cases were CA. The most frequent primary site of infection among CA-MRSA cases was the skin and soft tissues, being responsible for 28 cases (50.9%), followed by pulmonary infections (12 cases; 21.8%). The most frequent site of infection in HCA and HA cases was catheter-related, with 41 cases (28.5%). See [Table 1](#) for further details.

A total of 49.2% of the patients had received treatment with an antimicrobial in the previous 30 days, and 13.2% had received at least one day of treatment with vancomycin. Empirical antimicrobial therapy with activity against MRSA was administered to 67 (33.8%) patients. A total of 21.6% of the patients (43 individuals) presented persistent bacteremia, and 8.0% had polymicrobial infections. The 30-day mortality was 31.2%, and the in-hospital mortality (all-cause) was 39.6%.

### Antimicrobial susceptibility

Only 3 isolates did not present resistance to antibiotics other than  $\beta$ -lactams. Resistance was observed against erythromycin (72.3%), ciprofloxacin (49.7%), clindamycin (43.7%), moxifloxacin (37.6%), gentamicin (22.1%), trimethoprim-sulfamethoxazole (11.0%), rifampicin (10.5%), linezolid (1.0%), and fusidic acid (0.5%). All isolates were susceptible to tigecycline. The minimum inhibitory concentration (MIC) of vancomycin ranged from 0.25 to 2.0mg/L, and the proportion of isolates with MIC  $\geq$  1.5mg/L was 43.7%. A total of 70 (35.1%) isolates were classified as MDR and the proportion of MDR was 10.9% among CA-MRSA cases, and 36.1% and 47.2% among HCA and HA-infections, respectively.

### Mortality associated risk-factors

Results from univariate and multivariate logistic regression models evaluating the association between risk factors and 30-day mortality are shown in the table. The CCI (aOR 1.222,  $p = 0.006$ ) and PBS (aOR 1.726,  $p < 0.001$ ) were independent risk factors associated with increased 30-day mortality. Our univariate analyses indicated that other factors were associated with increased mortality, such as age, presence of malignancy, tobacco use, presence of polymicrobial infection, primary site of infection, and vancomycin MIC. However, these associations were not significant in multivariate analyses. The use of empirical antimicrobial therapy with activity against MRSA was independently associated with reduced 30-day mortality (aOR 0.319,  $p = 0.016$ ).

### Discussion

Only a few studies have evaluated the burden of MRSA infections in Latin America, and most countries do not have a continuous surveillance program. Our study revealed higher incidence than those observed in developed countries, and the overall incidence of 25 per 100,000 persons found in the SENTRY Surveillance Program [3], highlighting the importance of *S. aureus* as a cause of bloodstream infection in this population. Despite the high incidence of *S. aureus*, the prevalence of MRSA isolates was lower than that reported in other studies. The World Health Organization global antimicrobial resistance report presented a proportion of 43% to 45% MRSA among invasive *S. aureus* isolates in the Americas [WHO, 2014] [5]. A similar data was described in a Latin American observational study, which reported an overall proportion of 44.7% [7]. In 2011 the Brazilian SCOPE, a multicenter study of nosocomial BSI, found that *S. aureus* was the leading microorganism in the country, being responsible for 15.4% of all infections [16]. The same study reported a proportion of 43.7% MRSA and a crude mortality of 31.0% associated with *S. aureus* BSI. These may reflect the differences in MRSA epidemiology according to regions, potentially due to differences in the circulating MRSA clones [17].

Table 1. Univariate and multivariate analysis of risk factors for 30-day all-cause mortality in patients with MRSA bacteremia.

Variable	TOTAL, No. (%)	30-day outcome		p value	30-day mortality aOR (95% CI)	p value
		Survivors 137 (68.8)	Deaths, 62 (31.2)			
Age, in years <sup>a</sup> (IQR)	62 (51–74)	61 (51–71)	67 (55–77)	<b>0.020</b>		
Male gender	128 (64.3)	86 (62.7)	42 (67.7)	0.498		
Race/ethnicity						
White	157 (78.9)	107 (78.1)	50 (80.6)	0.135		
Black	29 (14.6)	18 (13.1)	11 (17.7)			
Other	13 (6.5)	12 (8.7)	1 (1.6)			
Comorbid conditions						
Hypertension	90 (45.2)	62 (45.2)	28 (45.1)	0.990		
Diabetes mellitus	63 (31.6)	46 (33.6)	17 (27.4)	0.387		
Cerebrovascular	21 (10.5)	16 (11.7)	5 (8.0)	0.442		
Dementia	25 (12.5)	15 (10.9)	10 (16.1)	0.307		
CAD	28 (14.7)	20 (10.0)	8 (12.9)	0.750		
Heart failure	23 (11.5)	14 (10.2)	9 (14.5)	0.379		
Asthma or COPD	23 (11.5)	16 (11.7)	7 (11.3)	0.936		
CRD	30 (15.0)	22 (16.0)	8 (12.9)	0.564		
Liver disease	9 (4.5)	3 (2.2)	6 (9.7)	0.275		
Malignancy	36 (18.1)	21 (15.3)	15 (24.2)	<b>0.132</b>		
HIV or AIDS	22 (11.0)	13 (9.5)	9 (14.5)	0.294		
Alcohol abuse	32 (16.1)	25 (18.2)	7 (11.3)	0.215		
Tobacco	66 (33.1)	54 (39.4)	12 (19.3)	<b>0.005</b>		
Epidemiology						
CA	55 (27.6)	34 (24.8)	21 (33.9)	0.422		
HCA	36 (18.1)	26 (19.0)	10 (16.1)			
HA	108 (54.3)	77 (56.2)	31 (50.0)			
CCI <sup>a</sup> (IQR)	5 (3–6)	4 (2–6)	5 (4–7)	<b>0.004</b>	1.222 (1.061–1.409)	0.006
ICU	36 (18.0)	22 (16.0)	14 (22.6)	0.268		
PBS <sup>a</sup> (IQR)	1 (1–4)	1 (1–3)	4 (3–5)	<b>&lt;0.001</b>	1.726 (1.410–2.112)	<b>&lt;0.001</b>
ATM 30 days	98 (49.2)	65 (47.4)	33 (53.2)	0.450		
Previous treatment with vancomycin	26 (13.2)	23 (16.9)	3 (4.9)	0.215		
Polymicrobial	16 (8.0)	7 (5.1)	9 (14.5)	<b>0.004</b>		
Persistent bacteremia	43 (21.6)	32 (23.3)	11 (17.7)	0.372		
Empiric MRSA treatment	67 (33.8)	54 (39.7)	13 (21.0)	<b>0.009</b>	0.319 (0.126–0.806)	0.016
Infection site						
SST	44 (26.1)	34 (27.8)	10 (21.7)	<b>0.007</b>		
Catheter	41 (24.4)	36 (29.5)	5 (10.8)			
Pulmonary	39 (23.2)	23 (18.8)	16 (34.7)			
Surgical site	12 (7.1)	10 (8.2)	2 (4.3)			
Blood non-CRI	9 (5.4)	7 (5.7)	2 (4.3)			
Abdominal	9 (5.4)	3 (2.4)	6 (13.0)			
Urinary	9 (5.4)	7 (5.7)	2 (4.3)			
Not identified	6 (3.0)	2 (1.6)	3 (6.5)			
MDR isolate	70 (35.1)	50 (36.5)	20 (32.2)	0.674		

(Continued)

Table 1. (Continued)

Variable	TOTAL, No. (%)	30-day outcome		p value	30-day mortality aOR (95% CI)	p value
		Survivors 137 (68.8)	Deaths, 62 (31.2)			
Vancomycin MIC $\geq$ 1.5mg/L	87 (43.7)	65 (47.4)	22 (35.4)	<b>0.155</b>		

Abbreviations: CA: community-acquired; HCA: healthcare-associated; IQR: interquartile range; CCI: Charlson comorbidity index; CAD: coronary artery disease; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CRD: chronic renal disease; HA: hospital-acquired; ICU: intensive care unit; PBS: Pitt bacteremia score; ATM: antimicrobial; MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*; SST: skin and soft tissue; CRI: catheter-related infection; MDR: multidrug resistant microorganism; MIC: minimum inhibitory concentration.

<sup>a</sup> Data presented in median and IQR.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283774.t001>

Despite its lower proportion among *S. aureus* bacteremias in Porto Alegre, MRSA remains an important pathogen and continuous surveillance is needed to monitor if the reduction trend is confirmed.

Our study found a high prevalence of CA-MRSA infections, most of which were related to skin infections. CA-MRSA have been described as causing severe infections, usually pneumonia and skin and soft tissue infections in individuals not exposed to healthcare settings [18]. While in some regions of the world MRSA remains mostly an HA and HCA pathogen, in others it has become endemic in the community, and in Latin America, it is an increasing problem [19]. A large national study of *S. aureus* infections in China showed a 24% proportion of CA-MRSA, with regional differences, ranging from 5 to 40% [20]. In 2018, a Latin American observational study reported an occurrence of only 8.6% of CA-MRSA infections, with a low prevalence in Brazil [7]. A systematic review with data from Brazil, Argentina, Uruguay, Guyana, French Guiana, and Mexico showed CA-MRSA infection ranging from 0 to 87.9%, where Argentina presented the highest prevalence, followed by Mexico (51.1%) [21]. In this same systematic review, the CA-MRSA prevalence in Brazil ranged from 4.5 to 8.6%, reaching 25% in a study of skin infections in patients with dermatological conditions [21]. Our data showed a much higher prevalence of CA-MRSA, a fact that should be taken into account when deciding on empirical antimicrobial therapy in our setting.

We found a significant proportion of MDR MRSA isolates, but mostly associated with HCA and HA infections, which further limits treatment options. Despite this, linezolid, vancomycin and tigecycline remain good treatment options. A similar proportion of MDR was reported previously in a study from southern Brazil with 42.9% of MDR among MRSA isolates [22]. This is a deepening problem, with infections caused by MDR MRSA increasing in several countries [23]. We found a high proportion of isolates with vancomycin MIC  $\geq$ 1.5mg/L, in line with the MIC creep phenomenon we had described previously [24]. Genomic studies are necessary for a better understanding of the clones responsible and for the genetic determinants of these increased vancomycin MIC values over time.

Our data showed that elevated CCI and PBS were independently associated with 30-day mortality, findings consistent with the literature. The presence and severity of underlying diseases are also responsible for increased mortality following *S. aureus* bacteremia [25]. In the Seas and colleagues cohort study, CCI was reported as an independent factor associated with all-cause mortality in patients with *S. aureus* BSI [7]. More so, previous studies have also found PBS as a predictor of mortality in *S. aureus* BSI. In a retrospective study of patients with bacteremia caused by MRSA with reduced vancomycin susceptibility (MIC = 2.0mg/L), CCI and PBS were reported as independent factors associated with increased 30-day mortality [26]. PBS was also an independent mortality predictor in two prospective cohort studies [7, 27]. Taken together these suggest that the initial clinical presentation of *S. aureus* BSI should be

considered to evaluate the potential severity of the infection. We failed to find factors related to the bacteria (MDR or vancomycin MIC) as associated with 30-day mortality in this cohort. In other words, vancomycin MIC  $\geq 1.5$ mg/L lost significance once clinical covariates were adequately controlled. These findings reinforce the notion that MRSA infection mortality is more influenced by the severity of the illness and patient comorbidities than by characteristics of the pathogen itself, although we cannot exclude that bacterial characteristics for which we did not test could impact mortality [9, 28].

In our study, empiric treatment with an anti-MRSA drug was an independent protective factor. It is well known that an early identification and prompt administration of the appropriate antimicrobials improve patient outcomes in sepsis. *S. aureus* bacteremia is one of the most serious bacterial conditions and delay in therapy is associated with treatment failure and the occurrence of complications [29, 30]. Many patients in our study did not present traditional risk factors to suspect an MRSA infection [1]. We propose that the empiric use of an anti-MRSA therapy should be considered for patients with more comorbid conditions and patients with higher PBS, due to their increased mortality and the possibility of an MRSA infection. We did not evaluate the specific drug used in empiric therapy targeting MRSA; however, in this center, vancomycin and linezolid are key tools to treat MRSA.

This study has limitations inherent to its retrospective design. Also, our data represents one public health network, which, although responsible for a large population, may not be representative of the current trends and burden in the whole Southern Brazil. The strengths of this study include the large period evaluated and the diversity of infections studied, including community-acquired infections.

In this retrospective cohort study, we described the clinical characteristics of MRSA BSI over a large period and its impact on 30-day mortality. The Charlson comorbidity index and the Pitt bacteremia score were significant predictors of 30-day mortality in these patients, and empiric treatment with an anti-MRSA drug was found to be protective. Patients with high PBS or with more comorbid conditions, in settings with a moderate frequency of MRSA, should receive prompt management for infection, possibly including antimicrobial treatment with an anti-MRSA agent. This may be even more relevant in settings with a high burden of CA-MRSA infections, such as ours. Given the heterogeneity in epidemiology and the dynamic nature of MRSA infections in Brazil, sustained and larger epidemiological surveys are needed to guide clinical management of these important infections.

## Supporting information

**S1 Data.**  
(XLSX)

## Acknowledgments

We thank all the staff of the HNSC Infection Prevention and Control Service for the support during the data collection for this study.

## Author Contributions

**Conceptualization:** Cezar Vinícius Würdig Riche, Mario Ramirez, Cícero Armídio Gomes Dias.

**Data curation:** Mario Ramirez.

**Formal analysis:** Cezar Vinícius Würdig Riche, Renato Cassol, Diego Rodrigues Falci, Mario Ramirez, Cícero Armídio Gomes Dias.

**Funding acquisition:** Cezar Vinícius Würdig Riche.

**Investigation:** Cezar Vinícius Würdig Riche, Renato Cassol.

**Methodology:** Cezar Vinícius Würdig Riche, Diego Rodrigues Falci, Cícero Armídio Gomes Dias.

**Resources:** Mario Ramirez, Cícero Armídio Gomes Dias.

**Supervision:** Mario Ramirez, Cícero Armídio Gomes Dias.

**Writing – original draft:** Cezar Vinícius Würdig Riche, Diego Rodrigues Falci, Mario Ramirez, Cícero Armídio Gomes Dias.

**Writing – review & editing:** Cezar Vinícius Würdig Riche, Diego Rodrigues Falci, Mario Ramirez, Cícero Armídio Gomes Dias.

## References

1. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VGJ. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev.* 2015 Jul; 28(3):603–61. <https://doi.org/10.1128/CMR.00134-14> PMID: 26016486
2. van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictors of mortality in Staphylococcus aureus Bacteremia. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Apr; 25(2):362–86. <https://doi.org/10.1128/CMR.05022-11> PMID: 22491776
3. Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston KV, Sader HS, et al. The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Jul; 63(7). <https://doi.org/10.1128/AAC.00355-19> PMID: 31010862
4. Kern WV, Rieg S. Burden of bacterial bloodstream infection—a brief update on epidemiology and significance of multidrug-resistant pathogens. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Feb; 26(2):151–7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.10.031> PMID: 31712069
5. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>
6. Hassoun A, Linden PK, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations—a review of recent developments in MRSA management and treatment. *Crit Care.* 2017 Aug 14; 21(1):211–211. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1801-3> PMID: 28807042
7. Seas C, Garcia C, Salles MJ, Labarca J, Luna C, Alvarez-Moreno C, et al. Staphylococcus aureus bloodstream infections in Latin America: results of a multinational prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Jan 1; 73(1):212–22. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx350> PMID: 29045648
8. Nambiar K, Seifert H, Rieg S, Kern WV, Scarborough M, Gordon NC, et al. Survival following Staphylococcus aureus bloodstream infection: A prospective multinational cohort study assessing the impact of place of care. *J Infect.* 2018 Dec; 77(6):516–25. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.08.015> PMID: 30179645
9. Souli M, Ruffin F, Choi SH, Park LP, Gao S, Lent NC, et al. Changing Characteristics of Staphylococcus aureus Bacteremia: Results From a 21-Year, Prospective, Longitudinal Study. *Clin Infect Dis.* 2019 Nov 13; 69(11):1868–77. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz112> PMID: 31001618
10. Bai AD, Lo CKL, Komorowski AS, Suresh M, Guo K, Garg A, et al. Staphylococcus aureus bacteraemia mortality: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2022 Aug; 28(8):1076–84. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.03.015> PMID: 35339678
11. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinical Properties. *Psychother Psychosom.* 2022; 91(1):8–35. <https://doi.org/10.1159/000521288> PMID: 34991091
12. Al-Hasan MN, Baddour LM. Resilience of the Pitt Bacteremia Score: 3 Decades and Counting. *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 15; 70(9):1834–6. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz535> PMID: 31219546
13. Cardoso T, Almeida M, Friedman ND, Aragão I, Costa-Pereira A, Sarmiento AE, et al. Classification of healthcare-associated infection: a systematic review 10 years after the first proposal. *BMC Med.* 2014 Mar 6; 12:40. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-40> PMID: 24597462

14. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Healthcare-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* 2002 Nov 19; 137(10):791–7. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-10-200211190-00007> PMID: 12435215
15. Comitê Brasileiro de Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos—BrCAST. Tabelas pontos de corte clínicos BrCAST [Internet]. 2019. Available from: <https://brcast.org.br>
16. Marra AR, Camargo LFA, Pignatari ACC, Sukiennik T, Behar PRP, Medeiros EAS, et al. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. *J Clin Microbiol.* 2011 May; 49(5):1866–71. <https://doi.org/10.1128/JCM.00376-11> PMID: 21411591
17. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev.* 2018 Oct; 31(4). <https://doi.org/10.1128/CMR.00020-18> PMID: 30209034
18. Romero LC, de Souza da Cunha M de LR. Insights into the epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in special populations and at the community-healthcare interface. *Braz J Infect Dis.* 2021 Dec; 25(6):101636.
19. Vega S, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among Gram-positive and Gram-negative organisms collected from the Latin American region between 2004 and 2015 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2017 Jul 12; 16(1):50. <https://doi.org/10.1186/s12941-017-0222-0> PMID: 28701170
20. Chen Y, Sun L, Ba X, Jiang S, Zhuang H, Zhu F, et al. Epidemiology, evolution and cryptic susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in China: a whole-genome-based survey. *Clin Microbiol Infect.* 2022 Jan; 28(1):85–92. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.024> PMID: 34022399
21. Leme RCP, Bispo PJM, Salles MJ. Community-genotype methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in Latin America: a systematic review. *Braz J Infect Dis.* 2021 Feb; 25(1):101539. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101539> PMID: 33607082
22. Rossato AM, Primon-Barros M, Rocha L da L, Reiter KC, Dias CAG, d’Azevedo PA. Resistance profile to antimicrobials agents in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from hospitals in South Brazil between 2014–2019. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020; 53:e20200431. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0431-2020> PMID: 33174961
23. Earls MR, Shore AC, Brennan GI, Simbeck A, Schneider-Brachert W, Vremerä T, et al. A novel multi-drug-resistant PVL-negative CC1-MRSA-IV clone emerging in Ireland and Germany likely originated in South-Eastern Europe. *Infect Genet Evol.* 2019 Apr; 69:117–26. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.01.021> PMID: 30677533
24. Riche CVW, da Silva RCF, Ferreira JAS, Dias CAG, Falci DR. Absence of Correlation Between Vancomycin Consumption and Minimum Inhibitory Concentration of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017 Jun; 38(6):751–3. <https://doi.org/10.1017/ice.2017.39> PMID: 28300013
25. Asgeirsson H, Thalme A, Weiland O. *Staphylococcus aureus* bacteraemia and endocarditis—epidemiology and outcome: a review. *Infect Dis (Lond).* 2018 Mar; 50(3):175–92. <https://doi.org/10.1080/23744235.2017.1392039> PMID: 29105519
26. Yang CC, Sy CL, Huang YC, Shie SS, Shu JC, Hsieh PH, et al. Risk factors of treatment failure and 30-day mortality in patients with bacteremia due to MRSA with reduced vancomycin susceptibility. *Sci Rep.* 2018 May 18; 8(1):7868. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26277-9> PMID: 29777150
27. Minejima E, Mai N, Bui N, Mert M, Mack WJ, She RC, et al. Defining the Breakpoint Duration of *Staphylococcus aureus* Bacteremia Predictive of Poor Outcomes. *Clin Infect Dis.* 2020 Feb 3; 70(4):566–73. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz257> PMID: 30949675
28. Park KH, Greenwood-Quaintance KE, Cunningham SA, Rajagopalan G, Chia N, Jeraldo PR, et al. Lack of correlation of virulence gene profiles of *Staphylococcus aureus* bacteremia isolates with mortality. *Microb Pathog.* 2019 Aug; 133:103543. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103543> PMID: 31102653
29. Peltan ID, Mitchell KH, Rudd KE, Mann BA, Carlborn DJ, Hough CL, et al. Physician Variation in Time to Antimicrobial Treatment for Septic Patients Presenting to the Emergency Department. *Crit Care Med.* 2017 Jun; 45(6):1011–8. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002436> PMID: 28426466
30. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021 Nov; 47(11):1181–247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y> PMID: 34599691

1 **Diversification of the lineages of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causing**  
2 **bloodstream infections in Southern Brazil**

3

4

5 Brief communication

6

7 Authors:

8 Cezar Vinícius Würdig Riche, MD, MSc<sup>1</sup>; João Carriço, PhD<sup>2</sup>; Cícero Dias, PhD<sup>1</sup>; Mário

9 Ramirez, PhD<sup>2</sup>.

10

11 Affiliation:

12 <sup>1</sup>Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

13 <sup>2</sup>Instituto de Medicina Molecular, Lisboa, Portugal

14

15 Address correspondence to Cezar V. W. Riche, MD.

16 Rua Sarmiento Leite #245, room 204, Porto Alegre, RS, Brazil

17 CEP 90050-170

18 +55(51)3303-8738 / +55(51)99646-8181

19 [cezar.riche@gmail.com](mailto:cezar.riche@gmail.com)

20

21

22

23

## 6. CONCLUSÕES

- Durante os 5 (cinco) anos avaliados foi possível identificar, entre pacientes adultos, uma incidência de bacteremia por *S. aureus* de 68,5 casos por 100.000 pacientes por ano, não sendo identificada uma variação estatisticamente significativa durante o período. Dentre essas infecções 22% (variação: 19 a 27%) foram ocasionadas por MRSA.

- A maioria dos pacientes acometidos foram do sexo masculino (64,3%), com mediana de idade de 62 anos, intervalos interquartil (IIQ) de 51 a 74 anos e com múltiplas comorbidades, sendo as mais frequentes: hipertensão (45,2%), diabetes mellitus (31,6%) e cardiopatias (21,1%). O Índice de Comorbidade de Charlson apresentou mediana de 5 pontos (IIQ: 3 a 6 pontos) e o Escore de Bacteremia de Pitt mediana de 1 ponto (IIQ: 1 a 4 pontos). A maior parte das infecções foram IRAS, principalmente infecções associadas a dispositivos intravasculares (28,5%). A mortalidade em 30 dias identificada nesta população foi elevada (31,2%).

- Foram identificados 2 (dois) fatores de risco independentes para mortalidade: Índice de Comorbidade de Charlson (aOR 1,222; p=0,006) e o Escore de Bacteremia de Pitt (aOR 1,726; p<0,001). Esse dado sugere que pacientes com mais comorbidades presentes ou apresentações iniciais de bacteremia com maior gravidade tendem a apresentar maior mortalidade. A terapia antimicrobiana empírica (inicial) com atividade anti-MRSA foi um fator protetor (aOR 0,319; p=0,016), associado a redução da mortalidade em 30 dias nestes pacientes.

- A maioria dos isolados de MRSA apresentou perfil de resistência a mais de um antimicrobiano além dos beta-lactâmicos. Perfis de resistência foram observados para eritromicina, clindamicina, ciprofloxacino, gentamicina, e sulfametoxazol-trimetoprima, rifampicina, linezolida, ácido fusídico. Não foram observados perfis de resistência para tigeciclina e vancomicina – apesar de muitos isolados apresentarem CIM  $\geq 1,5$  mg/L para vancomicina. Ao total, 35,1% dos isolados foram considerados multidroga resistentes.

- Através da caracterização genotípica pode-se identificar a presença de 5 (cinco) diferentes tipos de *SCCmec*, sendo o *SCCmec* IV (68,2%) o mais frequente. Foram identificados 3 (três) tipos de *locus agr*: II, I e III (conforme suas frequências) e elevada presença da leucocidina de Pantón-Valentine (53,8%) nos isolados estudados. Diversos determinantes de virulência foram identificados nesses isolados e suas frequências estavam associadas aos diferentes complexos clonais.

- Este estudo pode evidenciar a presença de 11 (onze) ST relacionadas a cinco complexos clonais entre os isolados, sendo 3 (três) os principais: o CC5, o CC30 e o CC8. Foi caracterizado o clone mais prevalente entre as infecções comunitárias, o ST30-*SCCmec*IVc-PVL+, enquanto os isolados do CC5 estavam associados às IRAS. Foram identificadas ST não descritas previamente e também a ST669, a qual não havia sido identificada em infecções na América Latina. Outro achado foi identificar a baixa frequência do *Brazilian endemic clone* (BEC), uma linhagem antes circulante, evidenciada em somente 3,3%.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Abd El-Hamid MI, Sewid AH, Samir M, Hegazy WAH, Bahnass MM, Mosbah RA, et al. Clonal Diversity and Epidemiological Characteristics of ST239-MRSA Strains. *Front Cell Infect Microbiol* 2022;12:782045. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.782045>.
2. Ahmad-Mansour N, Loubet P, Pouget C, Dunyach-Remy C, Sotto A, Lavigne J-P, et al. *Staphylococcus aureus* Toxins: An Update on Their Pathogenic Properties and Potential Treatments. *Toxins (Basel)* 2021;13. <https://doi.org/10.3390/toxins13100677>.
3. Andrade MM, Luiz WB, da Silva Oliveira Souza R, Amorim JH. The History of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Brazil. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2020;2020:1721936. <https://doi.org/10.1155/2020/1721936>.
4. André EDN, Pereira RFA, Snyder RE, Machado TS, André LSP, Cardoso CAA, et al. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from clonal complex 398 with no livestock association in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2017;112:647–9. <https://doi.org/10.1590/0074-02760170040>.
5. Antonello RM, Riccardi N. How we deal with *Staphylococcus aureus* (MSSA, MRSA) central nervous system infections. *Front Biosci (Schol Ed)* 2022;14:1. <https://doi.org/10.31083/j.fbs1401001>.
6. Argudín MA, Deplano A, Meghraoui A, Dodémont M, Heinrichs A, Denis O, et al. Bacteria from Animals as a Pool of Antimicrobial Resistance Genes. *Antibiotics (Basel)* 2017;6. <https://doi.org/10.3390/antibiotics6020012>.
6. Arias CA, Reyes J, Carvajal LP, Rincon S, Diaz L, Panesso D, et al. A Prospective Cohort Multicenter Study of Molecular Epidemiology and Phylogenomics of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Nine Latin American Countries. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61. <https://doi.org/10.1128/AAC.00816-17>.
7. Armand-Lefevre L, Ruimy R, Andremont A. Clonal comparison of *Staphylococcus aureus* isolates from healthy pig farmers, human controls, and pigs. *Emerg Infect Dis* 2005;11:711–4. <https://doi.org/10.3201/eid1105.040866>.
8. Asgeirsson H, Thalme A, Weiland O. *Staphylococcus aureus* bacteraemia and endocarditis - epidemiology and outcome: a review. *Infect Dis (Lond)* 2018;50:175–92. <https://doi.org/10.1080/23744235.2017.1392039>.
9. Baig S, Johannesen TB, Overballe-Petersen S, Larsen J, Larsen AR, Stegger M. Novel SCCmec type XIII (9A) identified in an ST152 methicillin-resistant

- Staphylococcus aureus*. Infect Genet Evol 2018;61:74–6. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.03.013>.
10. Barlam TF, Kasper DL. Approach to the Acutely Ill Infected Febrile Patient. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th edition, New York: McGraw-Hill Education; 2018, p. 877–84.
  11. Becker AP, Santos O, Castrucci FM, Dias C, D'Azevedo PA. First report of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Cordobes/Chilean clone involved in nosocomial infections in Brazil. Epidemiol Infect 2012;140:1372–5. <https://doi.org/10.1017/S095026881100210X>.
  12. Bennett MR, Thomsen IP. Epidemiological and Clinical Evidence for the Role of Toxins in *S. aureus* Human Disease. Toxins (Basel) 2020;12. <https://doi.org/10.3390/toxins12060408>.
  13. Botelho AMN, Cerqueira E Costa MO, Moustafa AM, Beltrame CO, Ferreira FA, Côrtes MF, et al. Local Diversification of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* ST239 in South America After Its Rapid Worldwide Dissemination. Front Microbiol 2019;10:82. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00082>.
  14. Bouchami O, Fraqueza MJ, Faria NA, Alves V, Lawal OU, de Lencastre H, et al. Evidence for the Dissemination to Humans of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* ST398 through the Pork Production Chain: A Study in a Portuguese Slaughterhouse. Microorganisms 2020;8:1892. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8121892>.
  15. Bouchiat C, Curtis S, Spiliopoulou I, Bes M, Cocuzza C, Codita I, et al. MRSA infections among patients in the emergency department: a European multicentre study. J Antimicrob Chemother 2017;72:372–5. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw431>.
  16. Bouvet C, Gjoni S, Zenelaj B, Lipsky BA, Hakko E, Uçkay I. *Staphylococcus aureus* soft tissue infection may increase the risk of subsequent staphylococcal soft tissue infections. Int J Infect Dis 2017;60:44–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.05.002>.
  17. BRASIL, Ministério da Saúde (MS). Portaria nº 2616, de 12 de maio de 1998 1998. Cardoso T, Almeida M, Friedman ND, Aragão I, Costa-Pereira A, Sarmiento AE, et al. Classification of healthcare-associated infection: a systematic review 10 years after the first proposal. BMC Med 2014;12:40. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-40>.
  18. Cardoso T, Ribeiro O, Aragão I, Costa-Pereira A, Sarmiento A. The impact of healthcare-associated infection on mortality: failure in clinical recognition is related with

- inadequate antibiotic therapy. *PLoS One* 2013;8:e58418. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058418>.
19. de Carvalho SP, de Almeida JB, Andrade YMFS, Silva LSC da, Chamon RC, Santos KRND, et al. Molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from hospital and community environments in northeastern Brazil. *Braz J Infect Dis* 2019;23:134–8. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2019.04.005>.
20. Carvalho SP de, Almeida JB de, Andrade YMFS, Silva LSC da, Oliveira AC de, Nascimento FS, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying SCCmec type IV and V isolated from healthy children attending public daycares in northeastern Brazil. *Braz J Infect Dis* 2017;21:464–7. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2017.04.001>.
21. Chamon RC, Ribeiro S da S, da Costa TM, Nouér SA, Dos Santos KRN. Complete substitution of the Brazilian endemic clone by other methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lineages in two public hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Infect Dis* 2017;21:185–9. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.09.015>.
22. Cheung GYC, Bae JS, Otto M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence* 2021;12:547–69. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1878688>.
23. Choudhary KS, Mih N, Monk J, Kavvas E, Yurkovich JT, Sakoulas G, et al. The *Staphylococcus aureus* Two-Component System AgrAC Displays Four Distinct Genomic Arrangements That Delineate Genomic Virulence Factor Signatures. *Front Microbiol* 2018;9:1082. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01082>.
24. Chung J-W, Karau MJ, Greenwood-Quaintance KE, Ballard AD, Tilahun A, Khaleghi SR, et al. Superantigen profiling of *Staphylococcus aureus* infective endocarditis isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;79:119–24. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.03.009>.
25. Dabul ANG, Camargo ILBC. Clonal complexes of *Staphylococcus aureus*: all mixed and together. *FEMS Microbiol Lett* 2014;351:7–8. <https://doi.org/10.1111/1574-6968.12358>.
26. Dayan GH, Mohamed N, Scully IL, Cooper D, Begier E, Eiden J, et al. *Staphylococcus aureus*: the current state of disease, pathophysiology and strategies for prevention. *Expert Rev Vaccines* 2016;15:1373–92. <https://doi.org/10.1080/14760584.2016.1179583>.
27. Diekema DJ, Hsueh P-R, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston KV, Sader HS, et al. The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY

- Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63. <https://doi.org/10.1128/AAC.00355-19>.
28. Earwood JS, Walker TR, Sue GJC. Septic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2021;104:589–97.
29. Enright MC, Robinson DA, Randle G, Feil EJ, Grundmann H, Spratt BG. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:7687–92. <https://doi.org/10.1073/pnas.122108599>.
30. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002;137:791–7. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-10-200211190-00007>.
31. Friedman ND, Levit D, Taleb E, Marcus G, Michaeli L, Broide M, et al. Towards a Definition for Health Care-Associated Infection. *Open Forum Infect Dis* 2018;5:ofy116. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy116>.
32. Gajdács M. The Continuing Threat of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics (Basel)* 2019;8. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8020052>.
33. Gallardo-Garcia MM, Sanchez-Espin G, Ivanova-Georgieva R, Ruiz-Morales J, Rodriguez-Bailon I, Vinuela Gonzalez V, et al. Relationship between pathogenic, clinical, and virulence factors of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis versus uncomplicated bacteremia: a case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35:821–8. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2603-2>.
34. García-Betancur J-C, Goñi-Moreno A, Horger T, Schott M, Sharan M, Eikmeier J, et al. Cell differentiation defines acute and chronic infection cell types in *Staphylococcus aureus*. *Elife* 2017;6:e28023. <https://doi.org/10.7554/eLife.28023>.
35. Gelatti LC, Bonamigo RR, Inoue FM, Carmo MS do, Becker AP, Castrucci FM da S, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying SCCmec type IV in southern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2013;46:34–8. <https://doi.org/10.1590/0037-868213022013>.
36. Gill JL, Hedge J, Wilson DJ, MacLean RC. Evolutionary Processes Driving the Rise and Fall of *Staphylococcus aureus* ST239, a Dominant Hybrid Pathogen. *MBio* 2021;12:e0216821. <https://doi.org/10.1128/mBio.02168-21>.
37. Giulieri SG, Tong SYC, Williamson DA. Using genomics to understand methicillin- and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Microb Genom* 2020;6. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000324>.

38. Grundmann H, Aanensen DM, van den Wijngaard CC, Spratt BG, Harmsen D, Friedrich AW. Geographic distribution of *Staphylococcus aureus* causing invasive infections in Europe: a molecular-epidemiological analysis. *PLoS Med* 2010;7:e1000215. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000215>.
39. Hagstrand Aldman M, Skovby A, I Pålman L. Penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: susceptibility testing, resistance rates and outcome of infection. *Infect Dis (Lond)* 2017;49:454–60. <https://doi.org/10.1080/23744235.2017.1280617>.
40. Hait JM, Bennett RW, Monday SR. Staphylococcal Enterotoxin Type R Pseudogene Presence in *Staphylococcus aureus* Reference and Outbreak Strains. *J AOAC Int* 2018;101:216–20. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.17-0045>.
41. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M. Health care-associated infections - an overview. *Infect Drug Resist* 2018;11:2321–33. <https://doi.org/10.2147/IDR.S177247>.
42. Hassoun A, Linden PK, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations-a review of recent developments in MRSA management and treatment. *Crit Care* 2017;21:211. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1801-3>.
43. Hersh AL, Chambers HF, Maselli JH, Gonzales R. National trends in ambulatory visits and antibiotic prescribing for skin and soft-tissue infections. *Arch Intern Med* 2008;168:1585–91. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.14.1585>.
44. Hiramatsu K, Ito T, Tsubakishita S, Sasaki T, Takeuchi F, Morimoto Y, et al. Genomic Basis for Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Infect Chemother* 2013;45:117–36. <https://doi.org/10.3947/ic.2013.45.2.117>.
45. Hogan PG, Mork RL, Boyle MG, Muenks CE, Morelli JJ, Thompson RM, et al. Interplay of personal, pet, and environmental colonization in households affected by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect* 2019;78:200–7. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.11.006>.
46. Holland TL, Arnold C, Fowler VGJ. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a review. *JAMA* 2014;312:1330–41. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.9743>.
47. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care

- setting. *Am J Infect Control* 2008;36:309–32. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002>.
48. Horino T, Hori S. Metastatic infection during *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Infect Chemother* 2020;26:162–9. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.10.003>.
49. Hughes RG, editor. Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008.
50. IWG-SCC. Classification of staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*): guidelines for reporting novel SCC*mec* elements. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4961–7. <https://doi.org/10.1128/AAC.00579-09>.
51. Jiang B, Wang Y, Feng Z, Xu L, Tan L, Zhao S, et al. Panton-Valentine Leucocidin (PVL) as a Potential Indicator for Prevalence, Duration, and Severity of *Staphylococcus aureus* Osteomyelitis. *Front Microbiol* 2017;8:2355. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02355>.
52. Jokinen E, Laine J, Huttunen R, Lyytikäinen O, Vuento R, Vuopio J, et al. Trends in incidence and resistance patterns of *Staphylococcus aureus* bacteremia(). *Infect Dis (Lond)* 2018;50:52–8. <https://doi.org/10.1080/23744235.2017.1405276>.
53. de Jong NWM, van Kessel KPM, van Strijp JAG. Immune Evasion by *Staphylococcus aureus*. *Microbiol Spectr* 2019;7. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0061-2019>.
54. Kavanagh N, Ryan EJ, Widaa A, Sexton G, Fennell J, O'Rourke S, et al. Staphylococcal Osteomyelitis: Disease Progression, Treatment Challenges, and Future Directions. *Clin Microbiol Rev* 2018;31. <https://doi.org/10.1128/CMR.00084-17>.
55. Kaya H, Hasman H, Larsen J, Stegger M, Johannesen TB, Allesøe RL, et al. SCC*mec*Finder, a Web-Based Tool for Typing of Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* in *Staphylococcus aureus* Using Whole-Genome Sequence Data. *MSphere* 2018;3. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00612-17>.
56. Kern WV, Rieg S. Burden of bacterial bloodstream infection—a brief update on epidemiology and significance of multidrug-resistant pathogens. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:151–7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.10.031>.
57. Keynan Y, Rubinstein E. *Staphylococcus aureus* bacteremia, risk factors, complications, and management. *Crit Care Clin* 2013;29:547–62. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2013.03.008>.

58. Kong C, Neoh H, Nathan S. Targeting *Staphylococcus aureus* Toxins: A Potential form of Anti-Virulence Therapy. *Toxins (Basel)* 2016;8. <https://doi.org/10.3390/toxins8030072>.
59. Kusch H, Engelmann S. Secrets of the secretome in *Staphylococcus aureus*. *Int J Med Microbiol* 2014;304:133–41. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.11.005>.
60. Kwiecinski JM, Horswill AR. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: pathogenesis and regulatory mechanisms. *Curr Opin Microbiol* 2020;53:51–60. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.02.005>.
61. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev* 2018;31. <https://doi.org/10.1128/CMR.00020-18>.
62. Laupland KB, Lyytikäinen O, Søgaard M, Kennedy KJ, Knudsen JD, Ostergaard C, et al. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:465–71. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03903.x>.
63. Laux C, Peschel A, Krismer B. *Staphylococcus aureus* Colonization of the Human Nose and Interaction with Other Microbiome Members. *Microbiol Spectr* 2019;7. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0029-2018>.
64. Le KY, Otto M. Quorum-sensing regulation in staphylococci-an overview. *Front Microbiol* 2015;6:1174. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01174>.
65. Lee AS, de Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18033. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.33>.
66. Leme RCP, Bispo PJM, Salles MJ. Community-genotype methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in Latin America: a systematic review. *Braz J Infect Dis* 2021;25:101539. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101539>.
67. Lenz R, Leal JR, Church DL, Gregson DB, Ross T, Laupland KB. The distinct category of healthcare associated bloodstream infections. *BMC Infect Dis* 2012;12:85. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-85>.
68. Li D, Guo Y, Wang S, Lv J, Qi X, Chen Z, et al. capB2 Expression Is Associated with *Staphylococcus aureus* Pathogenicity. *Front Microbiol* 2017;8:184. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00184>.
69. Li J, Echevarria KL, Traugott KA.  $\beta$ -Lactam Therapy for Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Comparative Review of Cefazolin versus

- Antistaphylococcal Penicillins. *Pharmacotherapy* 2017;37:346–60. <https://doi.org/10.1002/phar.1892>.
70. Lindberg H, Löfström E, Rasmussen M. Risk stratification score screening for infective endocarditis in patients with Gram-positive bacteraemia. *Infect Dis (Lond)* 2022;1–9. <https://doi.org/10.1080/23744235.2022.2049360>.
71. Lindsay JA. Hospital-associated MRSA and antibiotic resistance-what have we learned from genomics? *Int J Med Microbiol* 2013;303:318–23. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.02.005>.
72. Liu J, Chen D, Peters BM, Li L, Li B, Xu Z, et al. Staphylococcal chromosomal cassettes *mec* (SCC*mec*): A mobile genetic element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Microb Pathog* 2016;101:56–67. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.10.028>.
73. Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? *Yale J Biol Med* 2017;90:135–45.
74. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2003;111:1265–73. <https://doi.org/10.1172/JCI18535>.
75. Marra AR, Camargo LFA, Pignatari ACC, Sukiennik T, Behar PRP, Medeiros EAS, et al. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. *J Clin Microbiol* 2011;49:1866–71. <https://doi.org/10.1128/JCM.00376-11>.
76. McClure-Warnier J-A, Conly JM, Zhang K. Multiplex PCR assay for typing of staphylococcal cassette chromosome *mec* types I to V in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. 2013. <https://doi.org/10.3791/50779>.
77. Miragaia M. Factors Contributing to the Evolution of *mecA*-Mediated  $\beta$ -lactam Resistance in Staphylococci: Update and New Insights From Whole Genome Sequencing (WGS). *Front Microbiol* 2018;9:2723. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02723>.
78. Mohamed N, Timofeyeva Y, Jamrozny D, Rojas E, Hao L, Silmon de Monerri NC, et al. Molecular epidemiology and expression of capsular polysaccharides in *Staphylococcus aureus* clinical isolates in the United States. *PLoS One* 2019;14:e0208356. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208356>.
79. Monecke S, Coombs G, Shore AC, Coleman DC, Akpaka P, Borg M, et al. A field guide to pandemic, epidemic and sporadic clones of methicillin-resistant

- Staphylococcus aureus*. PLoS One 2011;6:e17936. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017936>.
80. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006;355:666–74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055356>.
81. Olson ME, Horswill AR. *Staphylococcus aureus* osteomyelitis: bad to the bone. *Cell Host Microbe* 2013;13:629–31. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.05.015>.
82. O’Riordan K, Lee JC. *Staphylococcus aureus* capsular polysaccharides. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:218–34. <https://doi.org/10.1128/CMR.17.1.218-234.2004>.
83. Owens CD, Stoessel K. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *J Hosp Infect* 2008;70 Suppl 2:3–10. [https://doi.org/10.1016/S0195-6701\(08\)60017-1](https://doi.org/10.1016/S0195-6701(08)60017-1).
84. Park K-H, Greenwood-Quaintance KE, Cunningham SA, Rajagopalan G, Chia N, Jeraldo PR, et al. Lack of correlation of virulence gene profiles of *Staphylococcus aureus* bacteremia isolates with mortality. *Microb Pathog* 2019;133:103543. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103543>.
85. Parlet CP, Brown MM, Horswill AR. Commensal Staphylococci Influence *Staphylococcus aureus* Skin Colonization and Disease. *Trends Microbiol* 2019;27:497–507. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.01.008>.
86. Parte AC, Sardà Carbasse J, Meier-Kolthoff JP, Reimer LC, Göker M. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN) moves to the DSMZ. *Int J Syst Evol Microbiol* 2020;70:5607–12. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.004332>.
87. Pasternack M, Swartz M. Cellulitis, Necrotizing Fasciitis, and Subcutaneous Tissue Infections. Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases. 19th edition, Philadelphia: Elsevier Inc.; 2020, p. 1282–306.
88. Peacock SJ, Paterson GK. Mechanisms of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annu Rev Biochem* 2015;84:577–601. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060614-034516>.
89. Pearson T, Barger SD, Lininger M, Wayment H, Hepp C, Villa F, et al. Health Disparities in *Staphylococcus aureus* Transmission and Carriage in a Border Region of the United States Based on Cultural Differences in Social Relationships: Protocol for a Survey Study. *JMIR Res Protoc* 2019;8:e14853. <https://doi.org/10.2196/14853>.
90. Popovich KJ, Hota B, Aroutcheva A, Kurien L, Patel J, Lyles-Banks R, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization

- burden in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2013;56:1067–74. <https://doi.org/10.1093/cid/cit010>.
91. Purrello SM, Garau J, Giamarellos E, Mazzei T, Pea F, Soriano A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A review of the currently available treatment options. *J Glob Antimicrob Resist* 2016;7:178–86. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2016.07.010>.
92. Que Y-A, Moreillon P. *Staphylococcus aureus* (Including Staphylococcal Toxic Shock Syndrome). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 19th edition, Philadelphia: Elsevier Inc.; 2020, p. 2393–431.
93. Rasigade J-P, Dumitrescu O, Lina G. New epidemiology of *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:587–8. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12718>.
94. Rhee Y, Aroutcheva A, Hota B, Weinstein RA, Popovich KJ. Evolving Epidemiology of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36:1417–22. <https://doi.org/10.1017/ice.2015.213>.
95. Ribeiro A, Dias C, Silva-Carvalho MC, Berquó L, Ferreira FA, Santos RNS, et al. First report of infection with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in South America. *J Clin Microbiol* 2005;43:1985–8. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.4.1985-1988.2005>.
96. Richardson AR. Virulence and Metabolism. *Microbiol Spectr* 2019;7. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0011-2018>.
97. Riedel SA, Carroll KC. The Staphylococci. Jawetz, Melnick & Adelberg's medical microbiology(Review Questions). 27th edition, New York: McGraw-Hill Education; 2016, p. 199–207.
98. Rodrigues M de A, Gindri L, da Silva AD, Guex CG, Santos SO dos, Hörner R. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a University Hospital in the South of Brazil. *Braz J Pharm Sci* 2015;51. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502015000100004>.
99. Rolo J, Worning P, Nielsen JB, Bowden R, Bouchami O, Damborg P, et al. Evolutionary Origin of the Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* (SCC*mec*). *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61. <https://doi.org/10.1128/AAC.02302-16>.
100. Romero LC, de Souza da Cunha M de LR. Insights into the epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in special

populations and at the community-healthcare interface. *Braz J Infect Dis* 2021;25:101636. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101636>.

101. Rosenthal VD, Bat-Erdene I, Gupta D, Belkebir S, Rajhans P, Zand F, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2012-2017: Device-associated module. *Am J Infect Control* 2020;48:423–32. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.08.023>.

102. Sadeghi J, Alizadeh N, Ahangar Oskouei M, Laghusi D, Savadi Oskouei D, Nikanfar M, et al. Frequency of superantigen encoding genes of *Staphylococcus aureus* isolates collected from multiple sclerosis (MS) patients and nasal carriers. *Microb Pathog* 2019;127:316–9. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.12.010>.

103. Schlievert PM, Davis CC. Device-Associated Menstrual Toxic Shock Syndrome. *Clin Microbiol Rev* 2020;33. <https://doi.org/10.1128/CMR.00032-19>.

104. Seas C, Garcia C, Salles MJ, Labarca J, Luna C, Alvarez-Moreno C, et al. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in Latin America: results of a multinational prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:212–22. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx350>.

105. Self WH, Wunderink RG, Williams DJ, Zhu Y, Anderson EJ, Balk RA, et al. *Staphylococcus aureus* Community-acquired Pneumonia: Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Clin Infect Dis* 2016;63:300–9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw300>.

106. Souli M, Ruffin F, Choi S-H, Park LP, Gao S, Lent NC, et al. Changing Characteristics of *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Results From a 21-Year, Prospective, Longitudinal Study. *Clin Infect Dis* 2019;69:1868–77. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz112>.

107. Stapleton PD, Taylor PW. Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: mechanisms and modulation. *Sci Prog* 2002;85:57–72. <https://doi.org/10.3184/003685002783238870>.

108. Tam K, Torres VJ. *Staphylococcus aureus* Secreted Toxins and Extracellular Enzymes. *Microbiol Spectr* 2019;7. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0039-2018>.

109. Tan L, Li SR, Jiang B, Hu XM, Li S. Therapeutic Targeting of the *Staphylococcus aureus* Accessory Gene Regulator (agr) System. *Front Microbiol* 2018;9:55. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00055>.

110. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VGJ. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. Clin Microbiol Rev 2015;28:603–61. <https://doi.org/10.1128/CMR.00134-14>.
111. Tsouklidis N, Kumar R, Heindl SE, Soni R, Khan S. Understanding the Fight Against Resistance: Hospital-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* vs. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*. Cureus 2020;12:e8867. <https://doi.org/10.7759/cureus.8867>.
112. Tuchscher L, Heitmann V, Hussain M, Viemann D, Roth J, von Eiff C, et al. *Staphylococcus aureus* small-colony variants are adapted phenotypes for intracellular persistence. J Infect Dis 2010;202:1031–40. <https://doi.org/10.1086/656047>.
113. Tuon FF, Cieslinski J, Ono AFM, Goto FL, Machinski JM, Mantovani LK, et al. Microbiological profile and susceptibility pattern of surgical site infections related to orthopaedic trauma. Int Orthop 2019;43:1309–13. <https://doi.org/10.1007/s00264-018-4076-7>.
114. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. Nat Rev Microbiol 2019;17:203–18. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0147-4>.
115. Uehara Y. Current Status of Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* (SCC*mec*). Antibiotics (Basel) 2022;11. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11010086>.
116. Urish KL, Cassat JE. *Staphylococcus aureus* Osteomyelitis: Bone, Bugs, and Surgery. Infect Immun 2020;88. <https://doi.org/10.1128/IAI.00932-19>.
117. Urushibara N, Aung MS, Kawaguchiya M, Kobayashi N. Novel staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) type XIV (5A) and a truncated SCC*mec* element in SCC composite islands carrying *speG* in ST5 MRSA in Japan. J Antimicrob Chemother 2020;75:46–50. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz406>.
118. Vaudaux P, Kelley WL, Lew DP. *Staphylococcus aureus* small colony variants: difficult to diagnose and difficult to treat. Clin Infect Dis 2006;43:968–70. <https://doi.org/10.1086/507643>.
119. Vella V, Galgani I, Polito L, Arora AK, Creech CB, David MZ, et al. *Staphylococcus aureus* Skin and Soft Tissue Infection Recurrence Rates in Outpatients: A Retrospective Database Study at 3 US Medical Centers. Clin Infect Dis 2021;73:e1045–53. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1717>.

120. Verhoeven PO, Gagnaire J, Botelho-Nevers E, Grattard F, Carricajo A, Lucht F, et al. Detection and clinical relevance of *Staphylococcus aureus* nasal carriage: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12:75–89. <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.859985>.
121. Viana AS, Nunes Botelho AM, Moustafa AM, Boge CLK, Pires Ferreira AL, da Silva Carvalho MC, et al. Multidrug-Resistant Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Associated with Bacteremia and Monocyte Evasion, Rio de Janeiro, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2021;27:2825–35. <https://doi.org/10.3201/eid2711.210097>.
122. Visansirikul S, Kolodziej SA, Demchenko AV. *Staphylococcus aureus* capsular polysaccharides: a structural and synthetic perspective. *Org Biomol Chem* 2020;18:783–98. <https://doi.org/10.1039/c9ob02546d>.
123. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, Kallen AJ, Karlsson M, Magill SS, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;41:1–18. <https://doi.org/10.1017/ice.2019.296>.
124. Wertheim HFL, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* 2005;5:751–62. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70295-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70295-4).
125. Wilson J, Guy R, Elgohari S, Sheridan E, Davies J, Lamagni T, et al. Trends in sources of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia: data from the national mandatory surveillance of MRSA bacteraemia in England, 2006-2009. *J Hosp Infect* 2011;79:211–7. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2011.05.013>.
126. World Health Organization. Guidelines on Core Components of Infection Prevention and Control Programmes at the National and Acute Health Care Facility Level. Geneva: World Health Organization; 2016.
127. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: World Health Organization; 2014.
128. Wyllie D, Paul J, Crook D. Waves of trouble: MRSA strain dynamics and assessment of the impact of infection control. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2685–8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr392>.

## **8. ANEXOS**

### **8.1 Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa**

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Perfil molecular de isolados de Staphylococcus aureus resistentes a metilina de Porto Alegre: clonalidade e expressão gênica

**Pesquisador:** Renato Cassol Ferreira da Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 80793917.0.0000.5530

**Instituição Proponente:** HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEIÇÃO SA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.452.744

**Apresentação do Projeto:**

**Introdução:** O Staphylococcus aureus é um importante patógeno humano, estando associados a infecções graves – tanto de origem comunitária, quanto associadas à assistência à saúde. Estudos prévios já evidenciaram que no Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC) o S. aureus é o quarto microrganismo causador de infecção primária de corrente sanguínea e também a existência do aumento da concentração inibitória mínima (CIM) para vancomicina para este microrganismo. Este fenômeno conhecido como “MIC Creep” pode trazer complicações para o tratamento destes pacientes, estando associado com a falha da terapia com este antimicrobiano. A ausência de dados epidemiológicos referentes ao MRSA é um complicador na elaboração de estratégias de prevenção da disseminação deste agente.

**Objetivos:** O objetivo deste trabalho é avaliar a existência da disseminação de clones de MRSA em pacientes com infecção de corrente sanguínea do Grupo Hospitalar Conceição. Assim como determinar o perfil de suscetibilidade a antimicrobianos e avaliar a presença de fatores de virulência entre estes isolados.

**Métodos:** Estudo de transversal observacional. Será confirmada a identificação dos isolados de MRSA e serão pesquisados fatores de virulência – através de testes fenotípicos e genotípicos – assim como será pesquisada a existência de perfil clonal. Será realizada a CIM para vancomicina e a avaliação da expressão de genes

**Endereço:** Francisco Trein, 596 - Bloco H, 3º andar, Escola GHC (HNSC), sala 11

**Bairro:** CRISTO REDENTOR

**CEP:** 91.350-200

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3357-2407

**Fax:** (51)3357-2407

**E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br

Continuação do Parecer: 2.452.744

associados a resistência a vancomicina. Também será avaliada a suscetibilidade a daptomicina, linezolida e ceftarolina.

#### JUSTIFICATIVA

Estudos prévios apresentaram a possível presença do fenômeno de "MIC creep" para vancomicina em isolados de Staphylococcus aureus resistentes a meticilina. Essa elevação na CIM em isolados de MRSA está associada ao risco de falha da terapia antimicrobiana para estes pacientes.

O fenômeno de "MIC creep" pode não estar associada a pressão seletiva exercida por antibióticos, mas, possivelmente, relacionada a disseminação clonal de isolados. Estudos de biologia molecular explorando esta possibilidade são necessários para a confirmação desta hipótese.

A avaliação da susceptibilidade a outros antimicrobianos com ação anti-MRSA pode ajudar a elaboração de protocolos e definição de planos terapêuticos.

#### Critérios de inclusão

Serão incluídos no estudo todos os isolados de MRSA provenientes de hemoculturas realizadas em pacientes internados nos hospitais do Grupo Hospitalar Conceição (Hospital Nossa Senhora da Conceição, Hospital Cristo Redentor e Hospital Femina). Os critérios para solicitação de cultura, os procedimentos operacionais para realização das culturas serão os definidos nas rotinas do HNSC, HC e HF.

#### Tamanho da amostra

Parte-se de uma expectativa de casos baseada no histórico das instituições e da epidemiologia local previamente descrita, obtendo-se entre 30 a 50 isolados por ano. Assim considerando o período de coleta de 36 meses (janeiro 2016 a dezembro 2018) estima-se avaliar entre 80 e 100 isolados de MRSA.

Já existem isolados previamente armazenados no laboratório de Microbiologia da UFCSPA, referentes aos anos de 2014 e 2015, os quais serão analisados em conjunto.

#### Objetivo da Pesquisa:

##### Objetivo geral

Avaliar a existência de disseminação de clones de Staphylococcus aureus resistentes a meticilina com elevados CIM para vancomicina, de pacientes com infecção de corrente sanguínea, isolados a partir de hemoculturas.

##### Objetivos específicos

**Endereço:** Francisco Trein, 596 - Bloco H, 3º andar, Escola GHC (HNSC), sala 11

**Bairro:** CRISTO REDENTOR

**CEP:** 91.350-200

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3357-2407

**Fax:** (51)3357-2407

**E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br

# HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEIÇÃO - GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO



Continuação do Parecer: 2.452.744

Identificar o gene *mecA* nos isolados de MRSA;  
Determinar a presença do gene *lukF-PV* e *lukS-PV* e tipagem do locus *agr* nos isolados;  
Realizar a tipagem *spa* e do elemento SCCmec nos isolados;  
Determinação da CIM para vancomicina;  
Determinação da susceptibilidade a linezolida, daptomicina e ceftarolina;  
Avaliar a expressão dos genes envolvidos na síntese da parede celular (*vraSR*, *dltA* e *mprF*) frente a exposição a vancomicina em concentração subinibitória nos isolados com MIC 2mg/L;  
Verificar se houve disseminação clonal de MRSA, através da tipagem por MLST.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Adequados

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto de tese de doutorado com temática relevante e importante, bem delineado e embasado.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequados. Dispensa de TCLE, dados retrospectivos do controle de infecção do HNSC.

#### **Recomendações:**

N/A

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências.

#### **Considerações Finais a critério do CEP:**

#### **Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1037185.pdf	06/12/2017 08:29:20		Aceito
Outros	Relacao_dos_Integrantes.pdf	06/12/2017 08:28:57	Cezar Vinícius Würdig Riche	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	05/12/2017 08:16:57	Cezar Vinícius Würdig Riche	Aceito
Outros	Lattes_Renato_Cassol_Ferreira_da_Silva.pdf	04/12/2017 08:10:58	Cezar Vinícius Würdig Riche	Aceito
Outros	Lattes_Diego_Rodrigues_Falci.pdf	04/12/2017 08:10:44	Cezar Vinícius Würdig Riche	Aceito

**Endereço:** Francisco Trein, 596 - Bloco H, 3º andar, Escola GHC (HNSC), sala 11

**Bairro:** CRISTO REDENTOR

**CEP:** 91.350-200

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3357-2407

**Fax:** (51)3357-2407

**E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br

HOSPITAL NOSSA SENHORA  
DA CONCEIÇÃO - GRUPO  
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



Continuação do Parecer: 2.452.744

Outros	Lattes_Cicero_Armidio_Gomes_Dias.pdf	04/12/2017 08:10:31	Cezar Vinícius Würdig Riche	Aceito
Outros	Lattes_Cezar_Vinicius_Wurdig_Riche.pdf	04/12/2017 08:10:12	Cezar Vinícius Würdig Riche	Aceito
Outros	Anuencia_Labs_UFCSPA.pdf	04/12/2017 08:09:21	Cezar Vinícius Würdig Riche	Aceito
Outros	Anuencia_SCIH_HNSC.pdf	28/11/2017 08:18:27	Cezar Vinícius Würdig Riche	Aceito
Outros	Anuencia_Lab_GHC.pdf	28/11/2017 08:15:17	Cezar Vinícius Würdig Riche	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Doc_Cezar_Riche_311017.pdf	28/11/2017 08:14:07	Cezar Vinícius Würdig Riche	Aceito
Outros	Termo_Entrega_Relatorio.pdf	28/11/2017 08:13:53	Cezar Vinícius Würdig Riche	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 21 de Dezembro de 2017

---

**Assinado por:**  
**Rosa Maria Levandovski**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Francisco Trein, 596 - Bloco H, 3º andar, Escola GHC (HNSC), sala 11  
**Bairro:** CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3357-2407 **Fax:** (51)3357-2407 **E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Elaborado pela Instituição Coparticipante

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Perfil molecular de isolados de Staphylococcus aureus resistentes a meticilina de Porto Alegre: clonalidade e expressão gênica

**Pesquisador:** Renato Cassol Ferreira da Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 80793917.0.3001.5345

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.467.160

**Apresentação do Projeto:**

Introdução: O Staphylococcus aureus é um importante patógeno humano, estando associados a infecções graves – tanto de origem comunitária, quanto associadas à assistência à saúde. Estudos prévios já evidenciaram que no Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC) o S. aureus é o quarto microrganismo causador de infecção primária de corrente sanguínea e também a existência do aumento da concentração inibitória mínima (CIM) para vancomicina para este microrganismo. Este fenômeno conhecido como “MIC Creep” pode trazer complicações para o tratamento destes pacientes, estando associado com a falha da terapia com este antimicrobiano. A ausência de dados epidemiológicos referentes ao MRSA é um complicador na elaboração de estratégias de prevenção da disseminação deste agente. Objetivos: O objetivo deste trabalho é avaliar a existência da disseminação de clones de MRSA em pacientes com infecção de corrente sanguínea do Grupo Hospitalar Conceição. Assim como determinar o perfil de suscetibilidade a antimicrobianos e avaliar a presença de fatores de virulência entre estes isolados. Métodos: Estudo de transversal observacional. Será confirmada a identificação dos isolados de MRSA e serão pesquisados fatores de virulência – através de testes fenotípicos e genotípicos – assim como será pesquisada a existência de perfil clonal. Será realizada a CIM para vancomicina e a avaliação da expressão de genes associados a resistência a vancomicina. Também será avaliada a suscetibilidade a daptomicina, linezolida e ceftarolina.

**Endereço:** Rua Sarmento Leite ,245

**Bairro:** Sarmento

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3303-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

Continuação do Parecer: 2.467.160

**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar a existência de disseminação de clones de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina com elevados CIM para vancomicina, de pacientes com infecção de corrente sanguínea, isolados a partir de hemoculturas.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo o autor:

"Enfatizamos que se trata de um estudo transversal observacional com análise de isolados bacterianos. Não existirá acesso a prontuários, tampouco quaisquer intervenções ou riscos aos pacientes.

Benefícios:

A avaliação da susceptibilidade a outros antimicrobianos com ação anti-MRSA pode ajudar a elaboração de protocolos e definição de planos terapêuticos."

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de projeto para tese de doutorado com tema e embasamento adequado.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Termos apresentados adequadamente.

**Recomendações:**

Recomendo aprovação do projeto.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há pendências para este projeto.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Parecer ratificado pelo Colegiado.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Relacao_dos_Integrantes.pdf	06/12/2017 08:28:57	Cezar Vinícius Würdig Riche	Aceito
Outros	Lattes_Renato_Cassol_Ferreira_da_Silva.pdf	04/12/2017 08:10:58	Cezar Vinícius Würdig Riche	Aceito
Outros	Lattes_Diego_Rodrigues_Falci.pdf	04/12/2017 08:10:44	Cezar Vinícius Würdig Riche	Aceito
Outros	Lattes_Cicero_Armidio_Gomes_Dias.pdf	04/12/2017 08:10:31	Cezar Vinícius Würdig Riche	Aceito

**Endereço:** Rua Sarmento Leite ,245

**Bairro:** Sarmento

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3303-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 2.467.160

Outros	Lattes_Cezar_Vinicius_Wurdig_Riche.pdf	04/12/2017 08:10:12	Cezar Vinicius Wurdig Riche	Aceito
Outros	Anuencia_Labs_UFCSPA.pdf	04/12/2017 08:09:21	Cezar Vinicius Wurdig Riche	Aceito
Outros	Anuencia_SCIH_HNSC.pdf	28/11/2017 08:18:27	Cezar Vinicius Wurdig Riche	Aceito
Outros	Anuencia_Lab_GHC.pdf	28/11/2017 08:15:17	Cezar Vinicius Wurdig Riche	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Doc_Cezar_Riche_311017.pdf	28/11/2017 08:14:07	Cezar Vinicius Wurdig Riche	Aceito
Outros	Termo_Entrega_Relatorio.pdf	28/11/2017 08:13:53	Cezar Vinicius Wurdig Riche	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 15 de Janeiro de 2018

---

**Assinado por:**  
**ELIANE DALLEGRAVE**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Sarmiento Leite ,245

**Bairro:** Sarmiento

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3303-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

## 8.2 Escores clínicos de gravidade

### Escore de bacteremia de Pitt

Variável	Ponto alocado
Temperatura	
36,1 - 38,9°C	0
35,1 - 36,0°C	1
≤35°C ou ≥40°C	2
Hipotensão (tensão arterial sistólica <90mmHg ou necessidade de vasopressor	2
Necessidade de ventilação mecânica	2
Parada cardíaca	4
Status mental	
Alerta	0
Desorientado	1
Estupor	2
Comatoso	4

Todas as variáveis são avaliadas nas 24h antes e 24h após a coleta das hemoculturas índex. O pior resultado durante o período avaliado é o deve ser considerado.

Referência: Battle SE, Augustine MR, Watson CM, *et. al.* Derivation of a quick Pitt bacteremia score to predict mortality in patients with Gram-negative bloodstream infection. *Infection* 47, 571–578 (2019). <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01277-7>

### Índice de Comorbidade de Charlson

Variável	Ponto alocado
Idade	
<50 anos	0
50 - 59 anos	1
60 - 69 anos	2
70 - 79 anos	3
≥80 anos	4
Infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica, doença cerebrovascular, demência, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença do tecido conjuntivo, doença péptica ulcerosa, diabetes mellitus, doença hepática leve	1
Diabetes com lesão de órgão alvo, hemiplegia, doença renal moderada ou severa, qualquer neoplasia sólida localizada ou hematológica	2
Doença hepática moderada a severa	3
Neoplasia sólida metastática, síndrome da imunodeficiência adquirida	4

Referência: Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).

### 8.3 Produção Científica Complementar

#### Artigos completos publicados em periódicos

COLLAR, GABRIELA DA S; RARO, OTÁVIO HF; DA SILVA, RAVENA MC; VEZZARO, PRISCILA; MOTT, MARIANA P; CUNHA, GABRIELA R; RICHE, CEZAR VW; DIAS, CÍCERO; CAIERÃO, JULIANA. Polymyxin NP tests (from colonies and directly from blood cultures): accurate and rapid methodologies to detect polymyxin B susceptibility among Enterobacterales. DIAGNOSTIC MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASE, v. 99, p. 115264, 2021.

<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115264>

RARO, OTÁVIO HF; DA S. COLLAR, GABRIELA; DA SILVA, RAVENA MC; VEZZARO, PRISCILA; MOTT, MARIANA P; DA CUNHA, GABRIELA R; RICHE, CEZAR VW; DIAS, CÍCERO; CAIERÃO, JULIANA. Performance of Polymyxin B agar-based tests among carbapenem resistant Enterobacterales. Letters Applied Microbiology, v. 72, p. 767-773, 2021.

<https://doi.org/10.1111/lam.13467>

PASQUALOTTO, ALESSANDRO C; PEREIRA, PAULA C; LANA, DAIANE F. DALLA; SCHWARZBOLD, ALEXANDRE V; RIBEIRO, MARCO S; RICHE, CEZAR VW; CASTRO, CRISTIANI PP; KORSACK, PAULA L; FERREIRA, PAULO EB; DOMINGUES, GUILHERME DE C; RIBEIRO, GIORGIA T; CARNEIRO, MARCELO; CAURIO, CASSIA FB; VASCONCELLOS, IZADORA CS; KNEBEL, LIDIANA M; ZAMBERLAN, LUCAS; STOLZ, ANDRESSA P; VILANOVA, MACARTHUR; WATTE, GUILHERME; KALIL, ANTONIO N. COVID-19 seroprevalence in military police force, Southern Brazil. PLoS One, v. 16, p. e0249672, 2021.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249672>

CIELO, NAIANY C.; BELMONTE, TANISE; RARO, OTÁVIO H.F.; DA SILVA, RAVENA M.C.; WINK, PRISCILA L.; BARTH, AFONSO L.; DA CUNHA, GABRIELA R; MOTT, MARIANA P; RICHE, CEZAR V.W.; DIAS, CÍCERO; CAIERÃO, JULIANA. Polymyxin B Broth disk elution: A feasible and accurate methodology to determine polymyxin B susceptibility in Enterobacterales. *DIAGNOSTIC MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASE*, v. 98, p. 115099, 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115099>

RICHE, CEZAR VW.; CASSOL, RENATO; PASQUALOTTO, ALESSANDRO C. Is the Frequency of Candidemia Increasing in COVID-19 Patients Receiving Corticosteroids? *JOURNAL OF FUNGI*, v. 6, p. 286-4, 2020.

<https://doi.org/10.3390/jof6040286>

RARO, OTÁVIO HALLAL FERREIRA; DE LIMA-MORALES, DAIANA; BARTH, AFONSO LUIS; PAIM, TIAGO GALVÃO; MOTT, MARIANA PREUSSLER; RICHE, CEZAR VINÍCIUS WÜRDIG; TEIXEIRA, UIRÁ FERNANDES; WAECHTER, FÁBIO LUIZ; DIAS, CÍCERO ARMÍDIO GOMES. Putative horizontal transfer of carbapenem resistance between *Klebsiella pneumoniae* and *Kluyvera ascorbata* during abdominal infection: A case report. *Infection Control and Hospital Epidemiology* v. 40, p. 494-496, 2019.

<https://doi.org/10.1017/ice.2019.26>

## Resumos publicados em anais de congressos

RICHE, CVW; MAMEDE, R; CASSOL, R; FALCI, DR; CARRICO, J; RAMIREZ, M.N. Epidemiologia e fatores de risco para mortalidade em bacteremias ocasionadas por MRSA de Porto Alegre, RS. In: XXII Congresso Brasileiro de Infectologia, 2021, Goiânia, GO. Anais do XXII Congresso Brasileiro de Infectologia, 2021.

CIELO, N; BELMONTE, T; MOTT, MP; CUNHA, GR; TOLFO, NCC; RICHE, CVW; SILVA, RMC; RARO, OHF; DIAS, CAG; CAIERAO, J. Polymyxin B broth disk elution as a screening test to determine polymyxin B susceptibility in Enterobacterales. In: 30th ECCMID, the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2020, Paris, França. Abstract Book, 30th ECCMID, 2020.

RICHE, CVW; MAMEDE, R; PEREIRA, RI; CARRICO, J; DIAS, CAG; RAMIREZ, MN. Decline of the Brazilian endemic clone and dominance of internationally disseminated lineages among MRSA from bacteraemic patients in Porto Alegre, Brazil. In: 30th ECCMID, the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2020, Paris, França. Abstract Book, 30th ECCMID, 2020.

RICHE, CVW; MOTT, MP; CUNHA, GR; TOLFO, NCC; FABER, T; ALCORTA, NK; HERMES, D; DIAS, CAG. In vitro activity of ceftolozane-tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from Southern Brazil. In: 29th ECCMID, the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2019, Amsterdam, Holanda. Abstract Book, 29 ECCMID, 2019.

RICHE, CVW; SILVA, RCF; MAHMUD, IMAM; PEREIRA, PR; DIAS, CAG; FALCI, DR. Retrospective cohort of *Serratia marcescens* KPC-2 producer isolates from southern Brazil. In: 29th ECCMID, the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2019, Amsterdam, Holanda. Abstract Book, 29 ECCMID, 2019.

RICHE, CVW; BORGHETTI, J; CICHELETO, FT; CLARIMUNDO, VS; ROCHA, LL; DIAS, CAG. Incidência e perfil de suscetibilidade de isolados clínicos de *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos. In: XXI Congresso Brasileiro de

Infectologia, 2019, Belém, PA. Anais do XXI Congresso Brasileiro de Infectologia, 2019.

RICHE, CVW; MOTT, MP; CUNHA, GR; PEREIRA, RI; DIAS, CAG. Epidemiologia molecular de isolados de bacteremia por MRSA de um hospital de Porto Alegre, RS. In: XXI Congresso Brasileiro de Infectologia, 2019, Belém, PA. Anais do XXI Congresso Brasileiro de Infectologia, 2019.

RICHE, CVW; MOTT, MP; CUNHA, GR; BARBOSA, GRGV; MACHADO, AJ; HERMES, D; CAIERAO, J; DIAS, CAG. Epidemiologia e perfil de suscetibilidade de isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* de um hospital do sul do Brasil. In: XXI Congresso Brasileiro de Infectologia, 2019, Belém, PA. Anais do XXI Congresso Brasileiro de Infectologia, 2019.

ROCHA, LL; ROSSATO, AM; RICHE, CVW; SAMPAIO, JLM; Dias, CAG. Characterization of *Staphylococcus aureus* clinical isolates presenting different antimicrobial resistance patterns among five Brazilian states. In: 30º Congresso Brasileiro de Microbiologia, 2019, Maceió, AL. Anais do 30º Congresso Brasileiro de Microbiologia, 2019.

BETTIM, P; COLLAR, G; RICHE, CVW; MOTT, MP; TOLFO, NCC; CUNHA, GR; BARTH, A; CAIERAO, J. Detection of polymyxin resistance: evaluation of rapid polymyxin B test and agar screening test with 3mcg/mL. In: 30º Congresso Brasileiro de Microbiologia, 2019, Maceió, AL. Anais do 30º Congresso Brasileiro de Microbiologia, 2019.

ROCHA, LL; ROSSATO, AM; RICHE, CVW; SAMPAIO, JLM; DIAS, CAG. High prevalence of ceftaroline non-susceptibility among MRSA clinical isolates from three Brazilian regions. In: 30º Congresso Brasileiro de Microbiologia, 2019, Maceió, AL. Anais do 30º Congresso Brasileiro de Microbiologia, 2019.

ALCORTA, NK; BALEN, MA; MARTINS, GS; FABER, T; RICHE, CVW; BARBOSA, GRGV. Perfil clínico de pacientes colonizados por Enterobactérias Produtoras de Carbapenemase em Unidade de Terapia Intensiva adulto. In: XIII Sul Encontro de

Controle de Infecção, 2019, Porto Alegre, RS. Anais do XIII Sul Encontro de Controle de Infecção, 2019.

MOTT, MP; RICHE, CVW; CUNHA, GR; PEREIRA, RI; SCHNEIDER, RO; COMERLATO, J; DAZEVEDO, PA; DIAS, CAG. Emergence of non-PCV 10 serotype and resistance to ceftriaxone in pneumococcal isolates in post-vaccine period, Brazil. In: 28th ECCMID, the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2018, Madrid, Espanha. Abstract Book, 28 ECCMID, 2018.

SILVEIRA, ES; FERREIRA, RDP; PIRES, MC; SCHÖFFEL, R; RICHE, CVW. Endocardite infecciosa em paciente com prótese valvar cardíaca biológica causada por *Cardiobacterium valvarum*: relato de um caso ocorrido em um hospital geral de Porto Alegre/RS. In: Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul, 2018, Gramado, RS. Anais do Congresso SOCERGS 2018, 2018.

MOTT, MP; RICHE, CVW; CUNHA, GR; BARTH, N; TOLFO, NCC. ; BALEN, MA; DIAS, CAG. Avaliações do Perfil de Suscetibilidade a Ceftolozane-Tazobactam em Isolados Clínicos de *Pseudomonas Aeruginosa* de um Hospital de Porto Alegre - RS. In: XVI Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar, 2018, Porto Alegre, RS. Anais do XVI Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar, 2018.

SEGATTO, LG; ORTIZ, ET; RICHE, CVW; ROCHA, LL. Avaliação da Prevalência de Resistência a Polimixina B entre isolados de *Klebsiella pneumoniae* resistentes aos Carbapenêmicos de um hospital do Sul do Brasil. In: XVI Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar, 2018, Porto Alegre, RS. Anais do XVI Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar, 2018.

ALCORTA, NK; FABER, T; BALEN, MA; PRATES, CG; VIEIRA, CKS; KOWAL, A; BIEDRZYCKI, R; RICHE, CVW. Manejo de um Surto de Bacteremia por *Acinetobacter baumannii* em um Serviço de Hemodiálise. In: XVI Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar, 2018, Porto Alegre, RS. Anais do XVI Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar, 2018.

ALCORTA, NK; FABER, T; BALEN, MA; PRATES, CG; RICHE, CVW. Avaliações de Desempenho pré e pós Capacitação de Prevenção às Infecções Relacionadas à Assistência. In: XVI Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar, 2018, Porto Alegre, RS. Anais do XVI Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar, 2018.

MANTELLI, GV; CLARIMUNDO, VS; RENOSTO, JM; AMORIM, ACD; VIEIRA, BH; DIAS, AP; SILVA, RCF; DOMINGUES, GC; RICHE, CVW. Investigação e Medidas de Controle de Surto de CA-MRSA em uma UTI Neonatal. In: XVI Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar, 2018, Porto Alegre, RS. Anais do XVI Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar, 2018.

FABER, T; LAMB, D; PRATES, CG; ALCORTA, NK; BALEN, MA; RICHE, CVW; MORAES, DD; BAGATINI, A. O Comportamento dos Profissionais de Saúde na Prevenção de Infecção de Sítio Cirúrgico: Relato de Experiência. In: XVI Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar, 2018, Porto Alegre, RS. Anais do XVI Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar, 2018.