

Epidemiologia molecular de *Staphylococcus aureus* no Brasil: elevada frequência de clones epidêmicos|pandêmicos, CA-MRSA e perspectivas futuras

Molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* in Brazil: high frequency of international epidemic|pandemic clones, CA-MRSA and perspectives

DOI:10.34117/bjdv7n4-166

Recebimento dos originais: 10/03/2021

Aceitação para publicação: 07/04/2021

Suelen Cristina Gomes dos Santos

Graduanda do curso de Bacharelado em Biomedicina
Centro Universitário Boa Viagem -UNIFBV Wyden. Recife-PE, Brasil

Lara Nardi Baroni

Graduanda do curso de Bacharelado em Biomedicina
Centro Universitário Boa Viagem -UNIFBV Wyden. Recife-PE, Brasil

Maria Rita de Albuquerque Almeida Neta

Graduanda do curso de Bacharelado em Biomedicina
Centro Universitário Boa Viagem -UNIFBV Wyden. Recife-PE, Brasil

Tereza Cristina Leal-Balbino

Doutora em Genética pela Universidade Federal de Pernambuco. Pesquisadora do Departamento de Microbiologia, Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Aggeu Magalhães, IAM/Fiocruz. Recife-PE, Brasil

Mariana Andrade-Figueiredo

Doutora em Genética pela Universidade Federal de Pernambuco/ University of Pittsburgh Infectious Diseases Epidemiology Research Unit, EUA/ Instituto Aggeu Magalhães, IAM Fiocruz, Brasil
Professora e Coordenadora do curso de Biomedicina do Centro Universitário Boa Viagem - UniFBV Wyden, Recife-PE, Brasil. R. Jean Emile Favre, 422 - Imbiribeira, Recife - PE, 51200-060
E-mail: mariazevedo@yahoo.com

RESUMO

Staphylococcus aureus metilina-resistente (MRSA) e metilina-sensível (MSSA) são importantes patógenos nas infecções adquiridas na comunidade e nos hospitais no Brasil e em todo o mundo. O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão da literatura a respeito da epidemiologia molecular e resistência antimicrobiana de *S. aureus* à metilina no Brasil e sua importância para Saúde Pública. Embora existam muitos artigos que investiguem a genômica de *S. aureus*, há relativamente poucos artigos que investigam os MRSA em escala genômica no país. A publicação mais antiga descreve a disseminação inter-hospitalar de um único clone MRSA em oito dos nove hospitais sob vigilância epidemiológica em São Paulo

entre 1990 e 1992. Um ano depois, isolados MRSA provenientes de grandes hospitais universitários, presentes em diferentes regiões do Brasil, demonstraram o mesmo padrão de PFGE, indicando que um único clone, o clone epidêmico Brasileiro (BEC/ST239/CC8/SCCmecIII), estava disseminado no Brasil. Desde então, o BEC tem sido altamente prevalente nos hospitais do país, apresentando frequência acima de 50% em relação a todos os *S. aureus* isolados no Brasil. Embora o clone BEC seja o mais frequente, diversos estudos relatam um aumento expressivo na presença de clones como o USA400 (ST1/CC1/SCCmecIV) e o clone Pediátrico (USA800/ST5/CC5/SCCmecIV) em hospitais do Brasil, além da presença de outros clones como o USA100/New York/Japan (ST5-SCCmecII) e o clone USA1100/Southwest pacific clone (SWP) (ST30-SCCmecIV). Adicionalmente, a prevalência de MRSA em infecções adquiridas na comunidade (CA-MRSA) se encontra em ascensão. São necessários ainda mais estudos para que haja um maior conhecimento a respeito da epidemiologia molecular, virulência e resistência antimicrobiana de *S. aureus* à meticilina no Brasil, especialmente nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste do país, visto que a maioria dos estudos se concentram no eixo sul-sudeste, limitando a análise do perfil de *S. aureus* no país.

Palavras-chave: *Staphylococcus aureus*, MRSA clones, genotyping.

ABSTRACT

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-sensitive (MSSA) are important pathogens in community-acquired infections and hospitals in Brazil and around the world. The present study aims to conduct a literature review regarding the molecular epidemiology and antimicrobial resistance of *S. aureus* to methicillin in Brazil and its importance for Public Health. Although there are many articles that investigate *S. aureus* genomics, there are relatively few articles that investigate MRSA on a genomic scale in the country. The oldest publication describes the inter-hospital dissemination of a single MRSA clone in eight of nine hospitals under epidemiological surveillance in São Paulo between 1990 and 1992. One year later, MRSA isolates collected from large university hospitals in different regions of Brazil, demonstrated the same pattern of PFGE, indicating that a single epidemic clone, the Brazilian clone (BEC/ST239/CC8/SCCmecIII), was widespread in Brazil. Since then, BEC has been highly prevalent in Brazilian hospitals, with frequency above 50% in relation to all *S. aureus* isolates in Brazil. Although the BEC clone is the most frequent, several studies report a significant increase in the presence of clones such as USA400 (ST1/CC1/SCCmecIV) and the Pediatric clone (USA800/ST5/CC5/SCCmecIV) in hospitals in the country, as well as the presence of other clones such as USA100/New York/Japan (ST5-SCCmecII) and clone USA1100/Southwest pacific clone (SWP) (ST30-SCCmecIV). Additionally, the prevalence of MRSA in community-acquired infections (CA-MRSA) is growing. Further studies are needed to provide a better understanding of the molecular epidemiology, virulence, and antimicrobial resistance of *S. aureus* to methicillin in Brazil, especially in the North, Northeast and Central West regions of the country, since most studies focus in the south-southeast region, limiting the analysis of the profile of *S. aureus* in the country.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, MRSA clones, genotyping.

1 INTRODUÇÃO

Staphylococcus aureus é a principal causa de infecções bacterianas no homem e é um dos principais patógenos em infecções sistêmicas de origem comunitária e hospitalar em todo o mundo. A severidade das infecções varia desde infecções de pele a necrose pulmonar fatal e septicemia (CASEY; LAMBERT; ELLIOTT, 2007; TONG et al., 2015).

Bactérias resistentes a múltiplos antibióticos representam um desafio no tratamento de infecções e são decorrentes do aumento da utilização destes medicamentos no tratamento de doenças (LOWY, 2003; DEURENBERG; STOBBERINGH, 2008). No Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde, em 2016, no que se refere ao perfil fenotípico dos microrganismos em UTIs adulto, entre os cocos gram-positivos, a resistência à oxacilina foi observada em 74,9% das amostras de SCoN e 57,4% das amostras de *S. aureus* (BRASIL(a), 2021).

A aquisição do gene *mecA* pelo *S. aureus* pode conferir à bactéria resistência ao antibiótico meticilina e a todos os antibióticos β -lactâmicos utilizados na clínica médica. De acordo com o perfil de susceptibilidade à meticilina, os isolados podem ser denominados *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA) ou *Staphylococcus aureus* meticilina sensíveis (MSSA). Embora os isolados MSSA sejam sensíveis à meticilina, são considerados importantes patógenos nas infecções, visto que causam doenças graves em pacientes debilitados e persistem no ambiente hospitalar (OLIVEIRA; TOMASZ; DE LENCASTRE, 2002; DEURENBERG; STOBBERINGH, 2008).

Quando patógenos de múltiplos genótipos infectam um hospedeiro, eles competem entre si por nutrientes e transmissão, portanto o genótipo que apresentar maior virulência poderá ser favorecido. Esta variabilidade tem contribuído para a emergência e sazonalidade de perfis epidemiológicos distintos, o que sugere a necessidade de identificar clones/subtipos antes de serem adotadas medidas específicas de controle. O conhecimento da cadeia epidemiológica de qualquer enfermidade é um passo fundamental para que sejam aplicadas medidas ideais de profilaxia e controle de uma doença. Para identificação e comparação de isolados de *S. aureus* em estudos epidemiológicos, várias técnicas moleculares foram desenvolvidas e utilizadas com esta finalidade (TENOVER, 1994; STEFANI et al., 2012).

Diante da importância de *S. aureus* para a clínica médica e as implicações deste patógeno no desenvolvimento de infecções relacionadas ao ambiente hospitalar e a comunidade, o presente trabalho tem como objetivo descrever a epidemiologia molecular

e resistência antimicrobiana de *S. aureus* à meticilina no Brasil e sua importância para Saúde Pública.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura sobre epidemiologia molecular e resistência antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* à meticilina no Brasil.

A pergunta central e os critérios de inclusão e exclusão dos artigos foram previamente estabelecidos. Critérios de elegibilidade englobaram: (a) epidemiologia molecular de *S. aureus* meticilina resistentes e sensíveis; (b) resistência antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* à meticilina (c) importância de *S. aureus* para a Saúde Pública; (d) CA-MRSA; (e) HA-MRSA; (f) ensaios clínicos e experimentais e estudos de revisão. Os critérios de exclusão foram: artigos em duplicata, incompletos ou com tema central divergente do objetivo deste trabalho. Foram considerados para revisão artigos nos idiomas português e inglês. Não houve restrição quanto ao ano de publicação dos estudos.

As bases de dados consultadas foram Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Literatura Internacional em Ciências da Saúde (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e plataforma EBSCO. A definição das palavras-chave foi realizada mediante consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH). Os unitermos utilizados em português e inglês foram: “*Staphylococcus*”; “*Staphylococcus aureus*”; “molecular epidemiology”; “methicillin”; “antimicrobial resistance”; “MRSA”; “epidemic clones”; “Public Health”, “Brazil”. As palavras-chave foram pareadas entre grupos utilizando os operadores de pesquisa (aspas, parênteses, “AND” e “OR”).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 STAPHYLOCOCCUS AUREUS

S. aureus é um dos principais patógenos em infecções humanas, tanto de origem comunitária quanto hospitalar, sendo, conseqüentemente, a espécie mais extensivamente estudada entre os *Staphylococcus* (CASEY; LAMBERT; ELLIOTT, 2007). Este patógeno produz um pigmento carotenóide denominado de staphyloxanthin, que confere ao mesmo uma coloração amarelada ou dourada (do grego “*aureus*” = dourado) (SCHELIN et al., 2011; MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2010; TONG; CHEN; FOWLER Jr, 2012). É uma bactéria imóvel, não formadora de esporos e anaeróbia

facultativa. É capaz de existir em ambientes inanimados e sobreviver em compartimentos intracelulares (SCHELIN et al., 2011; STEFANI; GOGGIO, 2010).

É um patógeno oportunista, responsável por infecções de pele e tecidos moles (CASEY; LAMBERT; ELLIOTT, 2007), podendo ocasionar foliculite, furunculose, carbunculose e impetigo, quando presente na pele (BERNARDO et al., 2005). *S. aureus* também pode ocasionar infecções sistêmicas graves como infecções de sítios cirúrgicos, osteomielite, bacteremia, endocardite, pneumonia, meningite e artrite adquiridas ou não em hospitais. De acordo com SPICER (2002), CASEY; LAMBERT; ELLIOTT (2007) e JUNIE et al. (2018) um grande número de infecções já foi relatado devido ao desenvolvimento de procedimentos médicos, incluindo o uso de próteses, imunossupressores e cateteres. *S. aureus* também pode causar doenças por meio da produção de toxinas, como ocorre na Síndrome do Choque Tóxico, Síndrome da Pele Escaldada, gastroenterite, enterocolite, diarreia e intoxicação alimentar pela ingestão de enterotoxinas (ORTEGA et al., 2010).

3.2 SUSCEPTIBILIDADE DE *S. AUREUS* À METICILINA

A mortalidade de pacientes por bacteremia devido à infecção por *S. aureus* na era pré-antibiótica excedia 80%. A introdução da penicilina, um antibiótico β -lactâmico, no início da década de 1940, melhorou drasticamente o prognóstico de pacientes com infecção estafilocócica (LOWY, 2003), porém a resistência a essa droga foi relatada pouco tempo depois. Em 1942, o primeiro isolado de *S. aureus* resistente à penicilina foi detectado em um hospital e pouco depois foi observada resistência ao antibiótico na comunidade (DEURENBERG; STOBBERINGH, 2008).

A resistência à penicilina ocorre devido a expressão do gene *blaZ*, responsável pela produção de uma enzima denominada β -lactamase, que hidrolisa o anel β -lactâmico do antibiótico (FUDA; FISHER; MOBASHERY, 2005; LOWY, 2003). Ao final da década de 60, mais de 80% dos isolados de *S. aureus* adquiridos nos hospitais e na comunidade eram resistentes à penicilina (LOWY, 2003).

Em 1959, iniciou-se o emprego do antibiótico meticilina, um β -lactâmico semissintético resistente à ação das β -lactamases. Contudo, já em 1960 surgiu o primeiro caso de MRSA em um hospital britânico, devido a expressão do gene *mecA* (OLIVEIRA; TOMASZ; DE LENCASTRE, 2002; DEURENBERG; STOBBERINGH, 2008). Desde então, *S. aureus* meticilina resistente tem se disseminado ao redor do mundo, não apenas

em ambientes hospitalares, mas também na comunidade, em pacientes sem histórico prévio de hospitalização (GORDON; LOWY, 2008; MILLAR et al., 2007).

No Brasil, isolados MRSA foram responsáveis por 54% das infecções nosocomiais em 2006 e cerca de 70% dos isolados de *S. aureus* exibe resistência a amoxicilina, ampicilina e penicilina G, restringindo o uso desses antimicrobianos para o tratamento de infecções estafilocócicas (TAVARES, 2000; MEJÍA et al., 2010).

As drogas de escolha para tratar infecções causadas por MRSA são vancomicina, teicoplanina, linezolida e daptomicina (BRASIL (b), 2021; GOULD et al., 2012). O tratamento com glicopeptídeos (como teicoplanina e, principalmente, vancomicina) tem sido considerado padrão ouro para o tratamento de MRSA (STEFANI; GOGLIO, 2010; REHM; TICE, 2010). Entretanto, já existem casos de resistência ou susceptibilidade reduzida de *S. aureus* a esses antimicrobianos em vários países, incluindo o Brasil (REHM; TICE, 2010; GARCÍA et al., 2010; KELLEY et al., 2011; ARIAS et al., 2017; JUNIE et al., 2018). Em 2014, ROSSI et al. descreveram o caso de um paciente brasileiro com infecção de corrente sanguínea causada por uma cepa de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) que era suscetível à vancomicina (designada BR-VSSA), mas que adquiriu o agrupamento do gene *vanA* durante a antibioticoterapia e se tornou resistente à vancomicina (BR-VRSA). Pouco tempo depois, PANESSO et al., (2015) relatam em estudo a aquisição in vivo de resistência de alto nível à vancomicina em um isolado de MSSA da corrente sanguínea de um paciente.

3.3 O GENOMA DO *S. AUREUS*

O genoma de *S. aureus* foi sequenciado pela primeira vez em 2001 e, atualmente, existem diversas sequências completas depositadas no banco de dados público GenBank do National Center for Biotechnology Information (NCBI) (KURODA et al., 2001; STEFANI et al., 2012; NCBI et al., 2021).

O genoma de referência de *S. aureus* corresponde ao da cepa N315, isolada em 1982 a partir de um esfregaço da faringe de um paciente no Japão. Este é composto por uma mistura complexa de genes e a maioria dos genes de resistência a antibióticos foram observados em plasmídeos e em elementos genéticos móveis. O genoma da cepa N315 possui cerca de 2.8 mega bases (Mb), 2.695 genes e baixo conteúdo de GC (32,8%) (KURODA et al., 2001; NCBI, 2021).

Os elementos genéticos móveis (MGEs) de DNA apresentam um papel crucial na plasticidade do genoma, permitindo que a bactéria se adapte rapidamente aos diversos

ambientes. *S. aureus* é conhecido por adquirir resistência a antibióticos, onde alguns dos genes responsáveis pela resistência são codificados por MGEs e por conter também vários genes de virulência. *S. aureus* possui diversos tipos de MGEs como plasmídeos, transposons (Tn), ilhas de patogenicidade, sequências de inserção (IS) e cassetes cromossômicos estafilocócicos (ITO et al., 2003; FUDA, FISHER; MOBASHERY, 2005; MALACHOWA; DeLEO, 2010), o que permite a transferência horizontal desses determinantes de virulência, fornecendo ao patógeno diversos mecanismos capazes de causar doenças (XIE et al., 2011).

3.4 GENOTIPAGEM DE *S. AUREUS*

De acordo com TENOVER e colaboradores (1994), é importante definir, do ponto de vista epidemiológico, a origem dos organismos envolvidos na etiologia de uma doença. A adequada identificação do patógeno é um requisito indispensável para detecção do reservatório e fonte de infecção, e também para monitorar sua dispersão dentro e entre a população estudada.

As investigações epidemiológicas utilizam ferramentas moleculares que visam uma compreensão da variabilidade genética entre os isolados de *S. aureus*, a estrutura da população e como eles continuam a evoluir. Várias técnicas de tipagem molecular de *S. aureus* já foram desenvolvidas e apresentam um alto valor epidemiológico (STEFANI et al., 2012).

O conhecimento do perfil epidemiológico-molecular das doenças causadas por *S. aureus* poderá auxiliar na elaboração de estratégias de controle mais eficientes para a redução da infecção, uma vez que, a partir dos perfis moleculares, pode-se inferir relações genéticas entre os diferentes clones, monitorar os mesmos e traçar rotas de dispersão do patógeno (STEFANI et al., 2012). Uma considerável variabilidade do conteúdo genômico é observada em populações naturais de *S. aureus* (DEURENBERG; STOBBERINGH, 2008; RODRÍGUEZ-NORIEGA et al., 2010; STEFANI et al., 2012).

3.5 CASSETE CROMOSSÔMICO ESTAFILOCÓCIO *MEC* (*SCCMEC*)

Os antibióticos β -lactâmicos atuam sobre a parede celular bacteriana, ligando-se às proteínas de membrana denominadas de proteínas de ligação à penicilina (PBPs), que são enzimas transpeptidases ancoradas na membrana citoplasmática, responsáveis pelas etapas finais das ligações cruzadas da estrutura da parede celular, impedindo a síntese de peptídeoglicanos (INGRAHAM; INGRAHAM, 2010). O gene *mecA* confere ao *S.*

aureus resistência à meticilina e aos antibióticos β -lactâmicos em geral, por expressar uma PBP alternativa de 78 kDa, com baixa afinidade a esses antimicrobianos (PBP2a) (DEURENBERG; STOBBERINGH, 2008; STEFANI et al., 2012).

A PBP2a é refratário à ação de todos os β -lactâmicos disponíveis e é capaz de assumir as funções das quatro PBPs típicas de *S. aureus* quando na presença do antibiótico β -lactâmico. A PBP2a sofre uma alteração conformacional substancial no decurso das suas interações com o β -lactâmico, permitindo realizar as ligações cruzadas da estrutura da parede celular bacteriana mesmo na presença do antibiótico (FUDA et al., 2004).

O SCCmec é um grande fragmento de DNA e é considerado um elemento genético móvel do qual o gene *mecA* faz parte. O SCCmec se insere em um sítio específico (*attBsc*) na região 3' da *orfX* do genoma do *S. aureus* (MALACHOWA; DeLEO, 2010; TURLEJ; HRYNIEWICZ; EMPEL, 2011; SHORE et al., 2011). Especula-se que o SCCmec foi adquirido pelos *S. aureus* a partir dos *Staphylococcus sciuri* (MALACHOWA; DeLEO, 2010).

O SCCmec pode ter um tamanho variável, dependendo de sua composição. O SCCmec é composto pelo complexo *mec*, o complexo *ccr*, regiões J (regiões de junção), assim como outros fatores de resistência e de virulência que podem fazer parte do cassete cromossômico (DEURENBERG; STOBBERINGH, 2008; MALACHOWA; DeLEO, 2010; TURLEJ; HRYNIEWICZ; EMPEL, 2011). Esses fatores, quando presentes, são integrados na região J do cassete (TURLEJ; HRYNIEWICZ; EMPEL, 2011).

3.6 CLONES EPIDÊMICOS|PANDÊMICOS DE *S. AUREUS* METICILINA RESISTENTES ADQUIRIDO NOS HOSPITAIS (HA-MRSA) E NAS COMUNIDADES (CA-MRSA)

Os isolados MRSA responsáveis por infecções no ambiente hospitalar são denominados de HA-MRSA (*hospital-associated MRSA*), enquanto os isolados associados à comunidade são denominados CA-MRSA (*community-associated MRSA*) (STEFANI et al., 2012).

Nos anos 80, os primeiros casos de infecção por MRSA na comunidade foram relatados em grupos populacionais específicos como usuários de droga intravenosa, residentes de instituições de saúde e pacientes com frequente contato com instituições de saúde. Embora estas infecções tenham ocorrido na comunidade, foram consideradas infecções associadas à assistência à saúde, devido à presença dos fatores de risco para aquisição de MRSA (SARAVOLATZ et al., 1982). Entretanto, no começo da década de

90, novas cepas MRSA foram isoladas de indivíduos aborígenes de comunidades remotas na Austrália, sem os tradicionais fatores de risco para aquisição de MRSA, sendo denominadas de CA-MRSA (UDO et al., 1993).

Epidemiologicamente, os CA-MRSA podem ser identificados de acordo com os critérios desenvolvidos pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), que são: diagnóstico de infecção por MRSA em paciente ambulatorial sem histórico de internação prévia ou submetido a procedimentos médicos invasivos durante o ano vigente, assim como isolamento de cultura positiva de MRSA em até 48 horas após a admissão do paciente no hospital sem histórico prévio de infecção ou colonização por MRSA (MILLAR et al., 2007).

O CA-MRSA pode ser caracterizado principalmente pela presença de SCC*mec* tipos IV, V, VII e pela presença da citotoxina Panton Valentine Leucocidina (PVL), associada à necrose tecidual, especialmente pulmonar (STEFANI; GOGLIO, 2010; MILLAR et al., 2007; MARIMÓN et al., 2012).

Na atualidade, uma nova mudança no cenário epidemiológico do CA-MRSA tem sido observada com a migração destes patógenos para o ambiente hospitalar suplementando os tradicionais clones multirresistentes nosocomiais. Infecções por CA-MRSA têm sido frequentemente relatadas em pacientes hospitalizados, associadas a fatores de risco para infecções em instituições de saúde e sem relação aparente com a aquisição do patógeno na comunidade (MILLAR et al., 2007, DE MIRANDA et al., 2007). No Brasil, os primeiros casos de CA-MRSA associados a infecções hospitalares foram isolados de pacientes com bacteremia em hospitais do Rio Grande do Sul (RIBEIRO et al., 2005). Desde então, vários relatos têm documentado a disseminação de clones SCC*mec* tipo IV nos hospitais brasileiros (VIDAL et al., 2009; DE MIRANDA et al., 2007).

Os isolados caracterizados como HA-MRSA podem causar infecções principalmente em idosos, bebês prematuros e pacientes imunocomprometidos presentes no ambiente hospitalar e podem se manifestar como complicações de procedimentos hospitalares, através do uso de equipamentos médicos, como cateteres, sondas e respiradores mecânicos resultando no aumento da morbidade, mortalidade e custos. Uma vez estabelecido no ambiente, o MRSA se dissemina rapidamente e com frequência se torna o clone predominante, responsável pela manutenção dos elevados índices de infecções hospitalares (MILLAR et al., 2007; STEFANI; GOGLIO, 2010; STEFANI et al., 2012).

Caracteriza-se principalmente pela presença de SCCmec tipos I, II, III, VI e VIII, ausência de PVL na maioria dos casos, e pela pouca ou nenhuma susceptibilidade a outros agentes antimicrobianos. No Brasil a prevalência de HA-MRSA é de mais de 50% em relação às infecções MRSA no ambiente hospitalar (MILLAR et al., 2007; STEFANI; GOGLIO, 2010; STEFANI et al., 2012).

A classificação de clones internacionais MRSA é baseada nas análises de tipagem de sequência multilocus (MLST), tipagem pelo polimorfismo do gene *spa*, tipagem do SCCmec e análise dos macrofragmentos de restrição separados por eletroforese em gel de campo pulsado (PFGE) (ENRIGHT et al., 2000; DEURENBERG; STOBBERINGH, 2008; STEFANI et al., 2012).

Os principais clones MRSA são: Clone Epidêmico Brasileiro (BEC), USA100 (clone Nova Iorque/Japão, NY/J, HA-MRSA), USA400 (CA-MRSA), USA500 (clone Ibérico, HA-MRSA), USA600 (clone Berlim, BC, HA-MRSA), USA800 (clone Pediátrico, PC, CA- e HA-MRSA) e USA1100 (clone Oceania Sudoeste do Pacífico, OSPC, CA-MRSA) (DEURENBERG; STOBBERINGH, 2008; RODRÍGUEZ-NORIEGA et al., 2010).

No Brasil, existem cerca de 30 estudos que relatam os tipos de clones MRSA presentes no país. A publicação mais antiga descreve a disseminação inter-hospitalar de um único clone MRSA em oito dos nove hospitais sob vigilância epidemiológica em São Paulo entre 1990 e 1992 (SADER et al., 1994; RODRÍGUEZ-NORIEGA et al., 2010). Um ano depois, isolados MRSA coletados de grandes hospitais universitários, presentes em diferentes regiões do Brasil, demonstraram o mesmo padrão de PFGE, indicando que um único clone epidêmico, o BEC, estava disseminado no Brasil (TEIXEIRA et al., 1995).

Desde então, o clone Brasileiro tem sido altamente prevalente nos hospitais do país, apresentando frequência acima de 50% em relação a todos os *S. aureus* isolados no Brasil (DE MIRANDA et al., 2007; PEREZ; D'AZEVEDO et al., 2008; RODRÍGUEZ-NORIEGA et al., 2010). O clone BEC demonstra algumas características que podem fornecer uma grande capacidade de disseminação mundial, como maior habilidade em produzir biofilme, aderir e invadir células epiteliais das vias aéreas (AMARAL et al., 2005). Este é responsável por um grande número de infecções HA-MRSA em outros países da América do Sul e em outros continentes (De SOUSA et al., 2005; DEURENBERG e STOBBERINGH, 2008 GORDON; LOWY, 2008; RODRÍGUEZ-NORIEGA et al., 2010).

SOUSA-JUNIOR e colaboradores (2009) descreveram 16 subtipos de isolados BEC na análise dos padrões de PFGE e, de acordo com os resultados, pequenas variações genômicas podem ter ocorrido, resultando em variantes BEC bem adaptadas que causam infecções hospitalares graves. ANDRADE-FIGUEIREDO; LEAL-BALBINO (2016) descreveram uma grande variabilidade dos padrões de PFGE dos isolados BEC analisados, reforçando a observação de que pequenas variações no genoma dos isolados BEC vêm ocorrendo ao longo do tempo.

O clone BEC e variantes relacionadas têm adquirido múltiplos genes de resistência a antibióticos diversos. Em adição a multirresistência, estes clones desenvolveram habilidade em produzir biofilmes e em várias cepas pode-se observar também a aquisição do gene que codifica a toxina PVL (AMARAL et al., 2005; VIVONI et al., 2006).

Embora o clone BEC MRSA esteja disseminado no Brasil, outros clones também se encontram em circulação no país (DE MIRANDA et al., 2007; VIDAL et al., 2009; SILVA-CARVALHO et al., 2009; BELTRAME et al., 2012; SCHUENCK et al., 2012; CABOCLO et al., 2013; CARVALHO et al., 2019). Na cidade do Rio de Janeiro, entre 1999 e 2000, o clone BEC coexistia com o clone pediátrico (USA800) (VIVONI et al., 2006; RODRÍGUEZ-NORIEGA et al., 2010). Em 2004, um clone MRSA similar ao clone Nova Iorque/Japão (USA100) foi descrito na cidade do Rio de Janeiro (MELO et al., 2004). Em 2002, isolados MRSA com sensibilidade a vários outros antimicrobianos foram identificados nas cidades de Recife e Rio de Janeiro. Os isolados foram responsáveis por severas infecções nosocomiais, exibiram padrões de PFGE similares ao clone pediátrico com habilidade de produzir biofilme e comportando genes toxigênicos (DE MIRANDA et al., 2007). Algumas cepas CA-MRSA foram sendo identificadas principalmente no Rio de Janeiro e na cidade de Porto Alegre, sendo responsáveis por infecções tanto na comunidade, quanto nos hospitais (RIBEIRO et al., 2005; 2007).

Em 2016, ANDRADE-FIGUEIREDO; LEAL-BALBINO descreveu uma frequência elevada de isolados relacionados ao USA800 oriundos de pacientes em hospitais da cidade do Recife. Os autores descreveram, ainda, um isolado MRSA relacionado ao clone Nova Iorque/Japão (USA100), oriundo de um paciente da emergência cardiológica de um hospital público da região, proveniente de amostra de sangue. Alguns estudos no Brasil têm relatado a presença de cepas relacionadas ao clone USA100 por PFGE que comportam ST5 quando analisados pelo MLST (MELO et al., 2004; De MIRANDA et al., 2007; SILVA-CARVALHO et al., 2009; TEIXEIRA et al.,

2012). No entanto, este foi o primeiro relato de isolado MRSA SCC*mecII* carreando ST105/t002 e relacionado com o clone USA100 em um hospital na região Nordeste. Um resultado semelhante foi relatado por CARMO e colaboradores (2011), que descreveram um único isolado MRSA SCC*mecII* transportando ST105 em São Paulo.

ANDRADE-FIGUEIREDO; LEAL-BALBINO (2016) relataram alguns isolados de *S. aureus* relacionados a clones com raras descrições nos bancos de dados internacionais e cepas desconhecidas no Brasil, comportando novos tipos de sequência multilocus e tipos de gene *spa*. Os dados sugerem que estas bactérias podem ter sofrido mutações ao longo dos anos e que esta diversidade possivelmente pode ser observada em outros hospitais da cidade e em outras regiões do país, podendo acarretar implicações no tratamento dos pacientes

De acordo com CHAMON et al. (2017) foi observada a substituição completa do BEC/ST239/SCC*mecIII* por outras linhagens em ambos os hospitais investigados no estudo, sugerindo uma mudança no perfil epidemiológico de MRSA nos hospitais brasileiros. Segundo CARVALHO et al. (2019) diversos estudos relatam um aumento expressivo na presença de clones como o USA400 (ST1/CC1/SCC*mecIV*) e o clone Pediátrico (USA800/ST5/CC5/SCC*mecIV*) em hospitais do Brasil.

A epidemiologia das infecções por MRSA é bastante dinâmica e a substituição de clones hospitalares bem adaptados por comunitários já foi demonstrada por vários autores (HEALY et al., 2004; SCHUENCK et al., 2009; CABOCLO et al., 2013, CHAMON et al., 2017; CARVALHO et al., 2019). No entanto, existem poucos estudos comparando isolados de HA e CA-MRSA em estudos brasileiros (CARVALHO et al., 2019).

4 CONCLUSÕES

Com base nos estudos realizados no Brasil, pode-se observar que os *S. aureus* dispersos tanto nos hospitais quanto na comunidade apresentam uma elevada resistência a antibióticos e o principal clone observado nos hospitais permanece sendo o BEC, embora outros clones sejam observados com frequência elevada nos últimos anos no país, especialmente o clone pediátrico USA800 e o USA400. Alguns estudos relatam, inclusive, a substituição completa do clone BEC por outras linhagens de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina. São necessários mais estudos para que haja um maior conhecimento a respeito da epidemiologia molecular, virulência e resistência antimicrobiana de *S. aureus* à meticilina no Brasil, especialmente nas regiões Norte,

Nordeste e Centro-Oeste do país, visto que a maioria dos estudos se concentram no eixo Sul-Sudeste, limitando a análise do perfil de *S. aureus* no país.

AGRADECIMENTOS

Nós agradecemos ao Instituto Aggeu Magalhães IAM-Fiocruz e ao Centro Universitário-UNIFBV pelo apoio no desenvolvimento da pesquisa.

REFERÊNCIAS

- Amaral MM, Coelho LR, Flores RP, Souza RR, Silva-Carvalho MC, et al. (2005) “The predominant variant of the Brazilian epidemic clonal complex of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* has an enhanced ability to produce biofilm and to adhere to and invade airway epithelial cells.” *Journal of Infectious Diseases* 192: 801-810.
- Andrade-Figueiredo M, Leal-Balbino TC. (2016) “Clonal diversity and epidemiological characteristics of *Staphylococcus aureus*: high prevalence of oxacillin-susceptible mecA-positive *Staphylococcus aureus* (OS-MRSA) associated with clinical isolates in Brazil.” *BMC Microbiol.* 16:115
- Arias CA, Reyes J, Carvajal LP, Rincon S, Diaz L, Panesso D, Ibarra G, Rios R, Munita JM, Salles MJ, Alvarez-Moreno C, Labarca J, Garcia C, Luna CM, Mejia-Villatoro C, Zurita J, Guzman-Blanco M, Rodriguez-Noriega E, Narechania A, Rojas LJ, Planet PJ, Weinstock GM, Gotuzzo E, Seas C. A (2017) “Prospective Cohort Multicenter Study of Molecular Epidemiology and Phylogenomics of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Nine Latin American Countries”. *Antimicrob Agents Chemother.* 61(10):e00816-17. doi: 10.1128/AAC.00816-17. Erratum in: *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Feb 23;62(3): PMID: 28760895; PMCID: PMC5610503.
- Beltrame, C., Botelho, A., Silva-Carvalho, M., Souza, R., Bonelli, R., et al. (2012) “Restriction modification (RM) tests associated to additional molecular markers for screening prevalent MRSA clones in Brazil”. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 31, p. 2011-2016.
- Bernardo, W.L.C., Boriollo, M.F.G., Gonçalves, R.B., Höfling, J.F. (2005) “*Staphylococcus aureus* ampicillin-resistant from the odontological clinic environment”. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, v. 47, p. 19-24.
- Brasil(a). (2021) “Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RM controle: “Resistência Microbiana – Mecanismos e Impacto”. Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 14. Disponível em: <<https://www.ccih.med.br/anvisa-lanca-plano-nacional-para-a-prevencao-e-o-controle-da-resistencia-microbiana-nos-servicos-de-saude/>> Acesso em: 20 de fevereiro, 2021.
- Brasil(b). (2021) “Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resistência Microbiana.” Disponível em: <https://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/gramp_staphylo4.htm> Acesso em: 18 de janeiro, 2021.
- Caboclo RMF, Cavalcante FS, Iorio NLP, et al. (2013) “Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Rio de Janeiro hospitals: dissemination of the USA400/ST1 and USA800/ST5 SCCmec type IV and USA100/ST5 SCCmec type II lineages in a public institution and polyclonal presence in a private one”. *Am J Infect Contr.* 2013;41:e21-6.
- Carmo, M.S., Inoue, F., Andrade, S.S., Paschoal, L., Silva, F.M., Oliveira, V.G.S., & Pignatari, A.C.C. (2011) New multilocus sequence typing of MRSA in São Paulo, Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 44(10), 1013-1017. Epub September 02, 2011.
- Carvalho, Suzi P. de, Almeida, Jéssica B. de, Andrade, Yasmin M.F.S., Silva, Lucas S.C. da, Chamon, Raiane C., Santos, Kátia R.N. dos, & Marques, Lucas M. (2019) “Molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from hospital and community environments in northeastern Brazil.” *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 23(2), 134-138. Epub July 18, 2019.
- Casey, A., Lambert, P.A., Elliott, T. (2007) “Staphylococci”. *International journal of antimicrobial agents*, v. 29, p. S23-S32.

- Chamon, Raiane Cardoso, Ribeiro, Sthefanie da Silva, Costa, Thaina Miranda da, Nouér, Simone Aranha, & Santos, Katia Regina Netto dos. (2017) "Complete substitution of the Brazilian endemic clone by other methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lineages in two public hospitals in Rio de Janeiro, Brazil". *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 21(2), 185-189.
- De Miranda, O., Silva, F., Carvalho, M., Ribeiro, A., Portela, F., Cordeiro, R., et al. (2007) "Emergence in Brazil of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates carrying SCCmecIV that are related genetically to the USA800 clone". *Clinical Microbiology and Infection*, v. 13, p. 1165-1172.
- De Sousa MA, Conceicao T, Simas C, De Lencastre H. (2005) Comparison of genetic backgrounds of methicillin-resistant and-susceptible *Staphylococcus aureus* isolates from Portuguese hospitals and the community. *Journal of clinical microbiology* 43: 5150-5157.
- Deurenberg, R.H., Stobberingh, E.E. (2008) "The evolution of *Staphylococcus aureus*". *Infection, genetics and evolution* v. 8, p. 747-763.
- Enright MC, Day NP, Davies CE, Peacock SJ, Spratt BG. (2000) "Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*". *J Clin Microbiol* 38:1008-1015.
- Fuda, C., Fisher, J., Mobashery, S. (2005) "β-Lactam resistance in *Staphylococcus aureus*: The adaptive resistance of a plastic genome". *Cellular and molecular life sciences*, v. 62, p. 2617-2633.
- Fuda C, Suvorov M, Vakulenko SB, Mobashery S. (2004) "The basis for resistance to β-lactam antibiotics by penicillin-binding protein 2a of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*". *Journal of Biological Chemistry* 279: 40802.
- García, M.S., De la Torre, M.Á., Morales, G., Peláez, B., Tolón, M.J., et al. (2010) "Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit". *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, v. 303, p. 2260-2264.
- Gould IM, David MZ, Esposito S, Garau J, Lina G, et al. (2012) "New insights into methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pathogenesis, treatment and resistance." *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 39, n. 2, p. 96-104
- Gordon, R.J., Lowy, F.D. (2008) "Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection". *Clinical infectious diseases*, v. 46, p. S350-S359.
- Healy CM, Hulten KG, Palazzi DL, Campbell JR, Baker CJ. (2004) "Emergence of new strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit". *Clin Infect Dis*.39:1460-6.
- Ingraham, J.L., Ingraham, C.A. (2010) "Introdução à Microbiologia, Uma Abordagem Baseada em Estudos de Casos". Tradução da 3ª edição norte-americana, 1. ed., São Paulo: Cengage Learning.
- Ito, T., Okuma, K., Ma, X.X., Yuzawa, H., Hiramatsu, K. (2003) "Insights on antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* from its whole genome: genomic island SCC". *Drug resistance updates*, v. 6, p. 41-52.
- Junie, L. M., Jeican, I. I., Matroş, L., & Pandrea, S. L. (2018) Molecular epidemiology of the community-associated methicillin-resistant staphylococcus aureus clones: a synthetic review. *Clujul medical* (1957), 91(1), 7–11.
- Kelley, P.G., Gao, W., Ward, P.B., Howden, B.P. (2011) "Daptomycin non-susceptibility in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and heterogeneous-VISA (hVISA): implications for therapy after vancomycin treatment failure". *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 66, p. 1057-1060.
- Kuroda, M., Ohta, T., Uchiyama, I., Baba, T., Yuzawa, H., et al. (2001) "Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*". *The Lancet*, v. 357, p. 1225-1240.

- Lowy, F.D. (2003) "Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*". *Journal of Clinical Investigation*, v. 111, n. 9, p. 1265-1273.
- Marimón JM, Villar M, García-Arenzana JM, Caba Idl, Pérez-Trallero E. (2012) "Molecular characterization of *Staphylococcus aureus* carrying the panton-valentine leucocidin genes in northern Spain." *Journal of Infection* 64: 47-53
- Malachowa, N., DeLeo, F.R. (2010) "Mobile genetic elements of *Staphylococcus aureus*". *Cell Mol Life Sci*, v. 67, p. 3057-3071.
- Melo MC, Silva-Carvalho MC, Ferreira RL, et al. (2004) "Detection and molecular characterization of a gentamicin-susceptible, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clone in Rio de Janeiro that resembles the New York/Japanese clone". *J Hosp Infect*. 58:276-85.
- Mejía, C., Zurita, J., Guzmán-Blanco, M. (2010) "Epidemiology and surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Latin America". *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 14, p. 79-86.
- Millar, B., Loughrey, A., Elborn, J., Moore, J. (2007) "Proposed definitions of community-associated". *Journal of Hospital Infection*, v. 67, p. 109 e 113.
- Murray, P.R., Rosenthal, K.S., Pfaller, M.A. (2010) "*Staphylococcus* e cocos gram positivos relacionados". In: Murray, P. R.; Rosenthal, K. S.; Pfaller, M. A. *Microbiologia Médica*. 6. ed., Rio de Janeiro: Elsevier Editora Limitada, p. 717-786.
- National Center of Biotechnology Information (NCBI). (2021) Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?id=1280> >. Acesso em: 1 de março 2021.
- Oliveira, D.C., Tomasz, A., de Lencastre, H. (2002) "Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*". *The Lancet infectious diseases*, v. 2, p. 180-189.
- Ortega, E., Abriouel, H., Lucas, R., Gálvez, A. (2010) "Multiple roles of *Staphylococcus aureus* enterotoxins: pathogenicity, superantigenic activity, and correlation to antibiotic resistance". *Toxins*, v.2, p. 2117-2131.
- Panesso, D., Planet, P. J., Diaz, L., Hugonnet, J. E., Tran, T. T., Narechania, A., Munita, J. M., Rincon, S., Carvajal, L. P., Reyes, J., Londoño, A., Smith, H., Sebra, R., Deikus, G., Weinstock, G. M., Murray, B. E., Rossi, F., Arthur, M., & Arias, C. A. (2015). "Methicillin-Susceptible, Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Brazil. *Emerging infectious diseases*", 21(10), 1844-1848.
- Perez, L.R.R., D'azevedo, P.A. (2008) "Tipos de clones e perfis de resistência antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina isolados de hospitais no sul do Brasil". *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 50, p. 135-137.
- Rehm, S.J., Tice, A. (2010) "*Staphylococcus aureus*: methicillin-susceptible *S. aureus* to methicillin-resistant *S. aureus* and vancomycin-resistant *S. aureus*". *Clinical Infectious Diseases*, v. 51, n. 2, p. S176-82.
- Ribeiro, A., Coronado, A.Z., Silva-Carvalho, M.C., Ferreira-Carvalho, B.T., Dias, C., et al. (2007) "Detection and characterization of international community-acquired infections by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Rio de Janeiro and Porto Alegre cities causing both community- and hospital-associated diseases". *Diagn Microbiol Infect Dis*, v. 59, p. 339-345.
- Ribeiro, A., Dias, C., Silva-Carvalho, M.C., Berquó, L., Ferreira, F.A., et al. (2005) "First report of infection with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in South America". *Journal of clinical microbiology*, v. 43, p. 1985-1988.
- Rodríguez-Noriega, E., Seas, C., Guzmán-Blanco, M., Mejía, C., Alvarez C., Bavestrello, L., Zurita, J., Labarca, J., Luna, C.M., Salles, M.J.C., Gotuzzo, E. (2010) "Evolution of

methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Latin America". *International Journal of Infectious Diseases*, v. 14, p. 560-566.

Rossi F, Andreazzi DB. (2004) "Resistência Bacteriana: Interpretando o Antibiograma." 1. ed., Rio de Janeiro: Atheneu

Sader, H.S., Pignatari, A.C., Hollis, R.J., Jones, R.N. (1994) "Evaluation of interhospital spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in São Paulo, Brazil, using pulsed-field gel electrophoresis of chromosomal DNA". *Infection control and hospital epidemiology*, p. 320-323.

Saravolatz, L.D., Markowitz, N., Arking, L., Pohlod, D., Fisher, E. (1982) "Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Epidemiologic Observations During a Community-Acquired Outbreak". *Annals of Internal Medicine*, v. 96, p. 11-16.

Schelin, J., Wallin-Carlquist N., Cohn, M.T., Lindqvist, R., Barker, G.C. (2011) "The formation of *Staphylococcus aureus* enterotoxin in food environments and advances in risk assessment". *Virulence*, v. 2, p. 580-592.

Shore AC, Deasy EC, Slickers P, Brennan G, O'Connell B, et al. (2011) "Detection of staphylococcal cassette chromosome *mec* type XI carrying highly divergent *mecA*, *mecI*, *mecR1*, *blaZ*, and *ccr* genes in human clinical isolates of clonal complex 130 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*". *Antimicrobial agents and chemotherapy* 55: 3765-3773.

Schuenck, R.P., Cavalcante, F.S., Emery, E., Giambiagi-de Marval, M., dos Santos, K.R. (2012) "*Staphylococcus aureus* isolates belonging to different multilocus sequence types present specific virulence gene profiles". *FEMS Immunol Med Microbiol*, v. 65, p. 501-504.

Schuenck RP, Nouér SA, Winter CdO, Cavalcante FS, Scotti TD, et al. (2009) "Polyclonal presence of non-multiresistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates carrying SCC*mec* IV in health care-associated infections in a hospital in Rio de Janeiro, Brazil". *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 64: 434-441.

Shore AC, Deasy EC, Slickers P, Brennan G, O'Connell B, et al. (2011) "Detection of staphylococcal cassette chromosome *mec* type XI carrying highly divergent *mecA*, *mecI*, *mecR1*, *blaZ*, and *ccr* genes in human clinical isolates of clonal complex 130 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*." *Antimicrobial agents and chemotherapy* 55: 3765-3773.

Silva-Carvalho, M.C., Bonelli, R.R., Souza, R.R., Moreira, S., dos Santos, L.C., et al. (2009) "Emergence of multiresistant variants of the community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lineage ST1-SCC*mec*IV in 2 hospitals in Rio de Janeiro, Brazil". *Diagn Microbiol Infect Dis*, v. 65, p. 300-305.

Spicer WJ. (2002) *Bacteriologia, Micologia e Parasitologia Clínica*. 1. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

Sousa-Junior FCd, Silva-Carvalho MC, Fernandes MJBC, Vieira MFP, Pellegrino FLPC, et al. (2009) "Genotyping of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates obtained in the Northeast region of Brazil." *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 42: 877-881.

Stefani, S., Chung, D.R., Lindsay, J.A., Friedrich, A.W., Kearns, A.M., et al. (2012) "Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): global epidemiology and harmonisation of typing methods". *International journal of antimicrobial agentes*, v.39, p. 273.

Stefani, S., Goglio, A. (2010) "Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: related infections and antibiotic resistance". *International Journal of Infectious Diseases*, v. 14, p. S19-S22.

- Tavares, W. (2000) "Bactérias Gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos". *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Rio de Janeiro, v. 33, p. 281-301.
- Teixeira, L., Resende, C., Ormonde, L., Rosenbaum, R., Figueiredo, A., et al. (1995) "Geographic spread of epidemic multiresistant *Staphylococcus aureus* clone in Brazil". *Journal of clinical microbiology*, v. 33, p. 2400-2404.
- Teixeira MM, Araújo MC, Silva-Carvalho MC, Beltrame CO, Oliveira CCHB, et al. (2012) "Emergence of clonal complex 5 (CC5) methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates susceptible to trimethoprim-sulfamethoxazole in a Brazilian hospital." *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 45: 637-643.
- Tenover, F.C., Arbeit, R., Archer, G., Biddle, J., Byrne, S., Goering, R., Hancock, G., Hébert, G.A., Hill, B., Hollis, R. (1994) "Comparison of traditional and molecular methods of typing isolates of *Staphylococcus aureus*". *Journal of Clinical Microbiology*, v.32, p. 407-415.
- Tong, S.Y., Chen, L.F., Fowler, V.G. Jr. (2012) "Colonization, pathogenicity, host susceptibility, and therapeutics for *Staphylococcus aureus*: what is the clinical relevance?" *Semin Immunopathol*, v. 34, p. 185-200.
- Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG, Jr. (2015) *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev* 28:603– 661.
- Turlej, A., Hryniewicz, W., Empel, J. (2011) "Staphylococcal cassette chromosome *mec* (Sccmec) classification and typing methods: an overview". *Pol J Microbiol*, v. 60, p. 95-103.
- Udo, E., Pearman, J., Grubb, W. (1993) "Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia". *Journal of Hospital Infection*, v. 25, p. 97-108.
- Vidal, P.M., Trindade, P.A., Garcia, T.O., Pacheco, R.L., Costa, S.F., et al. (2009) "Differences between "classical" risk factors for infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and risk factors for nosocomial bloodstream infections caused by multiple clones of the staphylococcal cassette chromosome *mec* type IV MRSA strain". *Infect Control Hosp Epidemiol*, v. 30, p. 139-145.
- Vivoni, A.M., Diep, B.A., de Gouveia Magalhães, A.C., Santos, K.R.N., Riley, L.W., et al. (2006) "Clonal composition of *Staphylococcus aureus* isolates at a Brazilian university hospital: identification of international circulating lineages". *Journal of clinical microbiology*, v. 44, p. 1686-1691.
- Xie, Y., He, Y., Gehring, A., Hu, Y., Li, Q., et al. (2011) "Genotypes and Toxin Gene Profiles of *Staphylococcus aureus* Clinical Isolates from China". *PLoS ONE*, v. 6, p. 28276.