



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

ALEXANDRE CASONATTO

***Staphylococcus aureus* EM CRIANÇAS:**  
UMA ANÁLISE INTEGRADA DE EPIDEMIOLOGIA E CLÍNICA  
NO DECORRER DE UMA DÉCADA

---

Londrina  
2025

ALEXANDRE CASONATTO

***Staphylococcus aureus* EM CRIANÇAS:**  
UMA ANÁLISE INTEGRADA DE EPIDEMIOLOGIA E CLÍNICA  
NO DECORRER DE UMA DÉCADA

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, da Universidade Estadual de Londrina, como requisito à obtenção do título de Doutor.

Orientador: Profa. Dra. Márcia Regina Eches Perugini.

Londrina  
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Casonatto, Alexandre.

Staphylococcus aureus em crianças : uma análise integrada de epidemiologia e clínica no decorrer de uma década / Alexandre Casonatto. - Londrina, 2025. 64 f. : il.

Orientador: Márcia Regina Eches Perugini.

Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, 2025.

Inclui bibliografia.

1. Infecções bacterianas - Tese. 2. Bacteremia em crianças - Tese. 3. Resistência a meticilina - Tese. 4. Sequenciamento completo do genoma - Tese. I. Perugini, Márcia Regina Eches . II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial. III. Título.

CDU 616-092

ALEXANDRE CASONATTO

***Staphylococcus aureus* EM CRIANÇAS:**  
UMA ANÁLISE INTEGRADA DE EPIDEMIOLOGIA E CLÍNICA  
NO DECORRER DE UMA DÉCADA

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, da Universidade Estadual de Londrina, como requisito à obtenção do título de Doutor.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Profa. Dra. Márcia Regina Eches  
Perugini  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

---

Profa. Dra. Eliana Carolina Vespero  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Profa. Dra. Gilselena Kerbauy Lopes  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Profa. Dra. Jaqueline Dario Capobianco  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Profa. Dra. Zuleica Naomi Tano  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 06 de Maio de 2025.

## **DEDICATÓRIA**

### **A Deus**

Dedico este trabalho de forma especial a Ele, que nos guia, protege e guardas em todas as etapas de nossas vidas.

### **À minha mãe**

Rosicleia Fernandes por todo carinho, amor, companheirismo, apoio e dedicação.

### **Aos meus filhos**

Dedico este trabalho aos meus filhos, Rafael Casonatto e Emanuel Casonatto, que são minha maior inspiração. Pensar em vocês torna qualquer jornada mais leve. Que esta dedicatória registre todo o meu amor por vocês.

### **Ao meu irmão**

Juliano Casonatto por estar presente em todas as etapas da minha vida, sem o seu exemplo, tanto humano quanto científico, essa conquista não teria sido possível.

### **À minha amada Rubia Beatriz Brito**

Obrigado pelo amor, companheirismo, apoio e cuidados com as crianças. Obrigado por ser fonte de acolhimento e serenidade nos momentos mais desafiadores.

### **À Profa. Dra. Márcia R. E. Perugini**

Exemplo de ser humano e profissional. Obrigado pela honra de ser seu aluno.

## **AGRADECIMENTOS**

### **Aos professores do Doutorado**

Agradeço de forma especial a todos os professores do Programa de Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial pelos ensinamentos, apoio e carinho que nos prestaram ao longo do caminho.

### **Aos amigos e familiares**

Agradeço a todos os amigos e familiares pelo exemplo de vida, pelas palavras acalentadoras e auxílio.

### **Aos colegas do Doutorado**

Agradeço aos colegas do Doutorado em fisiopatologia, especialmente ao Tiago Danelli e Felipe Crepaldi Duarte, pela partilha de amizade e conhecimento ao longo desses anos.

### **Aos Servidores do HU/UEL**

Agradeço a todos os servidores do HUL pelo carinho, apoio e auxílio.

### **À Banca Examinadora**

Agradeço a Prof<sup>ª</sup>. Dra. Eliana Carolina Vespero, Prof<sup>ª</sup> Dra. Gilselena Kerbauy Lopes, Prof<sup>ª</sup>. Dra. Jaqueline Dario Capobianco e Prof. Dra. Zuleica Naomi Tano pela honra de aceitar o convite de compor a banca examinadora.

### **Ao Orientador**

Agradeço a Prof<sup>ª</sup> Dra. Marcia Regina Eches Perugini pelos conhecimentos transmitidos; apoio; generosidade e carinho.

### **Aos Órgãos de Fomento**

Agradeço de forma especial a FUNDAÇÃO ARAUCÁRIA pelo incentivo a essa pesquisa.

## RESUMO

CASONATTO, Alexandre. *Staphylococcus aureus* em crianças: uma análise integrada de epidemiologia e clínica no decorrer de uma década. 2025. 64 f. Tese (Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2025.

As infecções de corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* em crianças possuem significativa importância epidemiológica, clínica e genômica, devido ao aumento da disseminação, à dificuldade no tratamento e à elevada morbimortalidade, além da presença de numerosos genes relacionados à resistência e à virulência. O objetivo deste estudo foi analisar a epidemiologia, o perfil de resistência e o sequenciamento genômico de cepas de *Staphylococcus aureus* isoladas do sangue de crianças internadas entre 2010 e 2022, bem como estabelecer sua correlação com os aspectos clínicos do paciente. A identificação dos isolados, bem como a determinação do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos, foi realizada por metodologia manual, de acordo com o CLSI, 2021, e automatizada utilizando os sistemas Vitek® 2 (bioMérieux-USA), e o sequenciamento genômico foi realizado na plataforma Illumina NextSeq, com leituras de 150 bp. Dos 192 isolados, 73,7% das crianças apresentaram MSSA e 26,3% MRSA. Entre os adolescentes, 66,7% apresentaram MSSA, enquanto 33,3% apresentaram MRSA. A faixa etária mais prevalente entre infecções por MRSA foi abaixo de um ano de idade (mediana: 0; IIQ: 0-6; mín.-máx.: 0-18). As taxas de infecções por MRSA foram mais frequentes no sexo feminino (35,4%) em relação ao sexo masculino (17,7%). Não houve associação entre infecção por MRSA e tempo de internação, mas os óbitos foram mais frequentes que altas hospitalares. Ao longo de 12 anos, os isolados de *S. aureus* mostraram 100% de sensibilidade à linezolida e tigeciclina, mas alta resistência à penicilina (>90%). A sensibilidade à oxacilina variou entre 59,6% e 81,0% nos grupos analisados, e houve aumento significativo da resistência à eritromicina entre os anos de 2020 e 2022. Uma cepa de *S. aureus* ST8/USA300 isolada da corrente sanguínea de uma criança foi selecionada para o sequenciamento genômico e caracterizada como MRSA. A análise revelou a presença de genes associados à resistência, como *femC*, *FmtA*, *norB/C*, *ErmB*, *BceA*, *BceB*, *SceD-like* e *TcaA*, além de genes de virulência, como *lukS-PV* e *icaA*. Este estudo destaca dados que podem contribuir para maior precisão nas condutas terapêuticas.

**Palavras-chave:** *Staphylococcus aureus*; epidemiologia clínica; criança; infecção; bacteremia; antimicrobianos; infecção Estafilocócicas; resistência microbiana a medicamentos.

## ABSTRACT

CASONATTO, Alexandre. *Staphylococcus aureus* in children: an integrated analysis of epidemiology, clinical and genomics. 64 p. Thesis (Post Graduation in Clinical and Laboratorial Physiopathology). State University of Londrina, Londrina, 2025.

*S. aureus* bacteremia in children has significant epidemiological, clinical and genomics importance, due to a rise in dissemination, difficulties in treatment and high morbimortality, besides the presence of many resistance and virulence related genes in the bacteria. The objective of the present study was to analyze the epidemiology, resistance patterns and the whole genome sequencing of *Staphylococcus aureus* isolates from bloodstream infections of children hospitalized between 2010 and 2022, as well as to establish its correlation to clinical aspects of the patients. The isolates species identification were made using the automated system Vitek® 2 (bioMérieux-USA), and antimicrobial sensitivity was made using manual methodologies according to CLSI, 2021. Whole genome sequencing was made using Illumina NextSeq systems, with 150 bp readings. Out of 192 isolates, 73.7% of the children carried MSSA and 26.3% carried MRSA. Amongst teenagers, 66.7% carried MSSA and 33.3% carried MRSA. The most prevalent age range to present MRSA infections was below one year old (median 0; IIQ: 0-6; min.-max.: 0-18). Data from MRSA infections were higher in women (35,4%) than in men (17,7%). There was no association between MRSA infection and hospitalization period, although death was more frequent than discharge. In the 12 year period, 100% of *S. aureus* isolates were sensitive to linezolid and tigecycline, and most were penicillin resistant (>90%). Oxacillin sensitivity varied between 59,6% and 81% amongst groups, and erythromycin had a rise in resistance between 2020 and 2022. A MRSA isolate ST8/USA300 was isolated from bloodstream infection and selected for whole genome sequencing. The analysis revealed resistance genes such as *femC*, *FmtA*, *norB/C*, *ErmB*, *BceA*, *SceD-like* and *TcaA*, besides virulence genes such as *lukS-PV* and *icaA*. This study reinforces the data that can contribute to more precision in therapeutic conduct.

**Key-words:** *Staphylococcus aureus*; clinical epidemiology; children; infection; bacteremia; antimicrobials; Staphylococcal infections; antimicrobial resistance.

## LISTA DE FIGURAS

### Introdução

- Figura 1** – Distribuição global e diversidade de complexos clonais de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina .....24

### Trabalho 1

- Figura 1** - Distribuição de crianças e adolescentes portadoras de *Staphylococcus aureus* na corrente sanguínea no período de 2010 a 2022.....36
- Figura 2** - Percentual da distribuição do número de casos de MRSA por faixa etária isolados da corrente sanguínea de crianças hospitalizadas de 2010 a 2022.....36
- Figura 3** - Distribuição do número de casos MRSA isolados da corrente sanguínea de crianças hospitalizadas de 2010 a 2022 .....37
- Figura 4** - Distribuição do número de óbitos de crianças e adolescentes hospitalizadas portadoras de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) entre os anos 2010 a 2022.....37
- Figura 5** - Perfil de resistência aos antimicrobianos dos *Staphylococcus aureus* isolados da corrente sanguínea de crianças e adolescentes hospitalizadas de 2010 a 2022 .....40

### Trabalho 2

- Figura 1** - Mapa circular do genoma SQ866 gerado pelo DNAPlotter .....50

## LISTA DE TABELAS

### Trabalho 1

- Tabela 1 - Associação das variáveis clínico-demográficas de crianças e adolescentes portadoras de infecção da corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* no período de 2010 a 2022 .....38
- Tabela 2 - Perfil de sensibilidade aos antimicrobianos das cepas de *Staphylococcus aureus* sensível e resistente à oxacilina isolados da corrente sanguínea de crianças e adolescentes no período de 2010 a 2022 separadas por grupo ao longo do tempo .....39

### Trabalho 2

- Tabela 1 - Análise do genoma de *Staphylococcus aureus* ST8 de corrente sanguínea e similaridade do isolado padrão USA300.....49
- Tabela 2 - Homologia genética de *Staphylococcus aureus* ST8 para codificação de resistência aos antimicrobianos e fenotipagem *in vitro* .....49

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>Agr</i>	Regulador de Genes Acessórios
<i>aur</i>	Zinc metalloproteinase aureolysin
<i>aph(3')-IIIa</i>	Aminoglycoside O-phosphotransferase APH(3')-IIIa
<i>ant(6)-Ia</i>	<i>Aminoglycoside nucleotidyltransferase ANT(6)-Ia</i>
<i>blaZ</i>	Gene codificador de penicilinas
Bpm	Batimentos por minuto
BceA	Genes associated with bacitracin resistance
BceB	Genes associated with bacitracin resistance
CIM	Concentração inibitória mínima
CC	Complexo Clonal
<i>ccr</i>	cassete chromosome recombinase
COA	Secreção coagulase
CLSI	Performace Standars for Antimicrobial Susceptibility Testing
CA-MRSA	Community-associated Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
CCB	Centro de Ciências Biológicas
CEP/UEL	Comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Estadual de Londrina
DNA	Deoxyribonucleic acid
<i>Ccp</i>	Proteína de controle catabolico
<i>CodY</i>	Inibidor de genes metabolismo de nitrogênio
<i>dfrA</i>	Gene codificador de resistência a trimetroprim
<i>dfrk</i>	Gene codificador de resistência a trimetroprim
EUA	Estados Unidos da América

EPS	Exopolissacarídeos
<i>ermC</i>	Gene codificador de resistência a eritromicina e clindamicina
<i>femC</i>	Glutamina sintetase FemC
<i>fosB</i>	Family fosfomycin resistance bacillithiol transferase
FC	Frequência cardíaca
GC%	Porcentagem de bases de guanina e citosina
<i>gyrA_E88G</i>	Staphylococcus aureus quinolone resistant GyrA
HA-MRSA	Healthcare-associated Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
<i>hVISA</i>	Heteroresistant Vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus
<i>lmrS</i>	Multidrug efflux MFS transporter LmrS
<i>ica</i>	Operon relacionado com a produção de biofilme
<i>icaA</i>	Gene que relacionado com a produção de biofilme
<i>icaB</i>	Gene que relacionado com a produção de biofilme
<i>icaC</i>	Gene que relacionado com a produção de biofilme
<i>icaD</i>	Gene que relacionado com a produção de biofilme
ICS	Infecção da corrente sanguínea
<i>lukS-PV</i>	Gene que codifica a leucocidina de Pantón-Valentine
<i>lukF-PV</i>	Gene que codifica a leucocidina de Pantón-Valentine
MRSA	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
<i>mecA</i>	Gene relacionado à resistência à meticilina
<i>mec</i>	Gene relacionado à resistência à meticilina
<i>mecC</i>	Gene relacionado à resistência à meticilina
<i>mecD</i>	Gene relacionado à resistência a meticilina
MHA	Mueller Hinton ágar
MLST	Multi Locus Sequence Type

<i>mepA</i>	Multidrug efflux MATE transporter MepA
MFS	Major Facilitator Superfamily
MV+	Murmúrios vesiculares presentes
NAG	<i>N-acetil glicosamina</i>
NAM	<i>Ácido N-acetilmurâmico</i>
NaCl	Cloreto de sódio
NIP5	Laboratório de biologia molecular de microrganismos
OMS	Organização Mundial da Saúde
OS-MRSA	Oxacilina-sensível <i>mecA</i> -positivo <i>Staphylococcus aureus</i>
PICC	Cateter venoso central de inserção periférica
<i>Pb</i>	Pares de base
<i>PBP</i>	<i>Penicillin binding protein</i>
<i>PBP2a</i>	<i>Penicillin binding protein 2a</i>
<i>parC_S80Y</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> quinolone resistant ParC
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real
PSP	Pronto-Socorro Infantil
PEG	Protein-Encoding Genes
<i>PVL</i>	Panton-Valentine leukocidin
RN	Recém-nascido
<i>Rot</i>	Produtor de gene <i>hot</i>
<i>Rex</i>	Redox-Responsive Repressor Rex
<i>RpiRc</i>	Repressor de leucocidinas
RHA+	Ruídos hidroaéreos presentes
<i>SCCmec</i>	Staphylococcal cassette chromosome mec

<i>ST</i>	Sequence type
<i>Sar</i>	Regulador Acessório Estafilocócico
<i>Sae</i>	Complexo de transcrição <i>sae</i>
SQ866	Sequenciamento 866
<i>SrrA</i>	Sistema regulador dos fatores de virulência
<i>tetK</i>	Gene codificador de resistência a tetraciclinas
<i>tetL</i>	Gene codificador de resistência a tetraciclinas
<i>TcaA</i>	Genes associated with teicoplanin resistance
<i>TcaB</i>	Genes associated with teicoplanin resistance
<i>TcaR</i>	Genes associated with teicoplanin resistance
<i>tet (38)</i>	Tetracycline efflux MFS transporter Tet (38)
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TSB	Tryptone Soya Broth
TSA	Teste de sensibilidade aos antimicrobianos
<i>TSST</i>	<i>Toxic shock syndrome toxin</i>
<i>tet(38)</i>	Tetracycline efflux MFS transporter Tet(38)
TSA	Teste de sensibilidade aos antimicrobianos
UTI	Unidade de terapia intensiva
<i>VISA</i>	<i>Vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus</i>

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	15
1.1	Agente etiológico .....	15
1.2	Mecanismos de resistência .....	15
1.3	Fatores de virulência.....	17
1.4	Bacteremia e infecção de corrente sanguínea em crianças .....	19
1.5	Tratamento .....	20
1.6	Epidemiologia.....	22
<b>2.</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	25
<b>3.</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	26
3.1	Objetivo geral.....	26
3.2	Objetivo específicos.....	26
<b>4.</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	27
4.1	Desenho do estudo .....	27
4.2	Locais de realização do estudo.....	27
4.3	Crítérios de inclusão .....	27
4.4	Crítérios de exclusão.....	28
4.5	Identificação de <i>S. Aureus</i> .....	28
4.6	Determinação da sensibilidade aos antimicrobianos.....	28
4.7	Métodos genotípicos.....	28
4.8	Determinação do <i>Sequence Type</i> .....	28
4.9	Avaliação estatística .....	29
<b>5.</b>	<b>ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	29
<b>6.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	30
6.1	Artigo 1 .....	33
6.2	Artigo 2 .....	47
<b>7.</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	53

<b>REFERÊNCIAS</b> .....	54
<b>ANEXO</b> .....	63
<b>ANEXO A - Parecer de Aprovação do Comitê de Ética</b> .....	63

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Agente etiológico

*Staphylococcus aureus* é uma bactéria anaeróbia facultativa que se apresenta na forma de cocos, e podem formar arranjos aglomerados com tamanho aproximado de 08 µm de diâmetro. Esse gênero pertence à família *Staphylococcaceae*, que é composta por 89 espécies e 30 subespécies. O *S. aureus* se desenvolve bem em condições adversas, como em ambientes com baixa umidade ou elevada pressão osmótica. Possuem elevada flexibilidade nutricional e apresentam capacidade de sobrevivência e multiplicação sob diferentes condições ambientais (Guo et al., 2020).

*Staphylococcus aureus* é um microrganismo comensal que pode ser encontrado em pessoas saudáveis, mas também é causa frequente de infecções graves. Frequentemente coloniza superfícies epiteliais e mucosas de várias regiões do corpo, como narinas anteriores, garganta, axila, virilha, reto, vagina e períneo (Shima, 2019).

O vestíbulo nasal (ou narinas anteriores) é o principal local de colonização do *Staphylococcus aureus* (Howden et al., 2023). Na população geral, a prevalência dessa colonização varia entre 20% e 30%, enquanto em crianças os índices podem alcançar de 33% a 37% (Del Rosal et al., 2020). Embora a colonização não cause danos diretos, ela representa um fator de risco para o desenvolvimento de infecções subsequentes, que podem variar desde infecções leves de pele e tecidos moles, até condições invasivas graves, como osteomielite, artrite séptica, bacteremia, sepse, pneumonia e endocardite (Howden et al., 2023).

*S. aureus* apresenta a capacidade de patogenicidade que possibilitam escapar do sistema imune, coagular o plasma, formar biofilme, invadir tecidos e tornar-se resistente aos tratamentos com antimicrobianos. Isso ocorre devido à sua capacidade de adquirir genes relacionados a virulência e resistência. Nesse sentido, os genes relacionados a virulência e resistência desse patógeno tem se destacado, seja no contexto clínico como epidemiológico (Tasneem et al., 2022).

### 1.2 Mecanismos de resistência

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou a resistência aos antimicrobianos como uma séria ameaça à saúde mundial. *S. aureus* está entre os patógenos humanos mais

frequentes e letais devido a sua capacidade de desenvolver resistência a múltiplos fármacos (Paternina, De La Ossa et al., 2018).

O surgimento da penicilina (1928) foi importante para combater infecções graves. Contudo, dois anos após o seu uso, isolados de *S. aureus* já se apresentavam resistentes ao fármaco (Jiang et al., 2023; Novick; Bouanchaudt, 1971).

No final da década de 50 foi desenvolvida a meticilina, uma penicilina semissintética que possui adição de um radical do grupo funcional carbono  $\alpha$  do anel betalactâmico. Após dois anos do seu surgimento, foram relatados os primeiros casos de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA).

O mecanismo de resistência à meticilina, descrito em 1981, ocorre por mudança no sítio de inserção do antimicrobiano, denominado *Penicillin-Binding Protein* (PBP). A proteína alterada, *PBP2a* ou *PBP2* é responsável por fazer a ligação da ponte cruzada de pentaglicina entre o 3° e o 4° aminoácidos, *L-lisina* e *D-alanina*, respectivamente, das cadeias laterais de *N-acetil glicosamina* (NAG) e *ácido N-acetilmurâmico* (NAM) para a formação da parede celular bacteriana (Jiang et al., 2023; Sassine et al., 2017).

A baixa afinidade aos antibióticos Beta-lactâmicos produzidos pelas *PBP*'s, confere resistência à oxacilina e meticilina, bem como resistência cruzada a todos os antibióticos Beta-lactâmicos e esse mecanismo é codificado pelo gene *mecA*. Este gene faz parte do complexo *mec* (juntamente com seus reguladores *mecRI* e *mecI*) e está localizado em um elemento genético móvel chamado *Staphylococcal Cassette Chromosome mec* (*SCCmec*) (Chanayat et al., 2021).

Além disso, o *SCCmec* carrega o complexo *ccr* (*ccrA* e *ccrB*) que codifica as recombinases responsáveis pela mobilidade do cassete. A combinação da complexidade do gene *mec* e do alótipo do gene *ccr* é utilizada para tipagem genética do *SCCmec* (Uehara, 2022).

Até o momento, 15 tipos *SCCmec* (indicados pelos algarismos romanos I a XV) e quatro genes *mec* (*A*, *B*, *C*, *D*) foram identificados entre *S. aureus* no mundo (Wolska-Gębarzewska; Międzobrodzki; Kosecka-Strojek, 2023).

As cepas de MRSA eram inicialmente restritas ao ambiente hospitalar, denominadas *Healthcare-associated Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (HA-MRSA), porém, a partir da década de 1990, surgiram MRSA adquiridos na comunidade, ou *Community-associated Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). Geralmente as cepas HA-MRSA transportam *SCCmec* do tipo I, II e III, enquanto os CA-MRSA transportam os tipos IV e V (Leme; Bispo; Salles, 2021).

Isolados comunitários e clínicos de *Oxacillin-susceptible mecA-positive Staphylococcus aureus* (OS-MRSA) têm sido relatados em todo mundo. Trata-se de *S. aureus* que apresenta fenotipicamente sensível à oxacilina e genotipicamente é portador do gene *mecA*. Essa característica do microrganismo pode levar a resultado falso-negativo dos testes de sensibilidade, levando à falha terapêutica e até ao óbito (Duarte et al., 2019; HORNE et al., 2024).

O fenótipo *Staphylococcus aureus* limítrofe resistente à oxacilina (BORSA) é pouco descrito na literatura. Ele representa cepas *mecA*-negativas com concentração inibitória mínima (MIC) de oxacilina próxima ao limite de resistência, definido como  $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ . Diferentemente do *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), que utiliza o gene *mecA* para produzir proteínas de ligação à penicilina com baixa afinidade à meticilina, BORSA são caracterizadas pela hiperprodução de  $\beta$ -lactamase, permitindo a degradação da meticilina. Métodos laboratoriais convencionais, como a difusão em disco com cefoxitina, frequentemente falham na detecção dessa resistência. Embora os procedimentos para identificação e notificação dessas cepas ainda não sejam amplamente implementados, as infecções causadas por BORSA podem apresentar características clínicas semelhantes às observadas em casos de MRSA (Samsudin et al., 2024).

O antibiótico frequentemente empregado como tratamento de primeira linha para infecções graves causadas por MRSA é a vancomicina. E segundo Cong, Yang e Rao (2020) os isolados de *Staphylococcus aureus* com sensibilidade reduzida à vancomicina podem ser classificados em três categorias: isolados com CIM (Concentração Inibitória Mínima)  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$  são classificados como *vancomycin-susceptible S. aureus* (VSSA); aqueles com CIM entre 4 e 8  $\mu\text{g/ml}$  são denominados *vancomycin-intermediate S. aureus* (VISA); e os isolados com CIM  $\geq 16 \mu\text{g/ml}$  são categorizados como *vancomycin-resistant S. aureus* (VRSA). Além disso, os isolados são confirmados como VRSA quando apresentam, por métodos moleculares, a amplificação do operon *van*.

Contudo, o desafio não está exclusivamente na identificação dos mecanismos de resistência das cepas MRSA e *hVISA*. Outros perfis identificados em sequências de inserção de transposons e plasmídeos (penicilina [*blaZ*] trimetoprim [*dfrA* e *dfrK*], eritromicina [*ermC*], clindamicina [*ermC* constitutivamente expressa] e tetraciclinas [*tetK* e *tetL*]) foram encontrados tanto em MRSA como em MSSA (Abd El-Razik et al., 2023; Luiz de Oliveira; Medeiros, 2023; Rana; Fazal; Alim, 2022; Cong; Yang; Rao, 2020).

### 1.3 Fatores de virulência

*S. aureus* expressam ampla quantidade de fatores de virulência, incluindo toxinas (hemolisinas e leucocidinas), fatores de superfície imuno-evasivos (biofilme e proteína A), enzimas que promovem invasão tecidual (hialuronidase), catalase, coagulase, entre outros (Imanishi et al., 2019).

Os genes de virulência podem estar agrupados através das Ilhas de patogenicidades de *S. aureus* (SaPIs), e geralmente contém dois ou mais genes superantígenos, tais como a Toxina da Síndrome do Choque Tóxico (*Toxic Shock Syndrome Toxin 1* – TSST1) e as enterotoxina do tipo B e C, que estão associadas à síndrome do choque tóxico e intoxicação alimentar, respectivamente (Atchade et al., 2024).

Outro determinante de virulência frequentemente estudado é a proteína *Panton-Valentine Leucocidina* (*PVL*), que está associada à pneumonia necrotizante e infecção dos tecidos moles. Essa toxina tem a capacidade de formar poros na membrana das células de defesa e gerar extrusão de seu conteúdo, o que contribui para o aumento do padrão inflamatório e, conseqüente, diminuição da efetividade da resposta imune (Naji Hasan; Abdal Kareem Jasim, 2021). Além disso, *PVL* tem sido bem descrita como uma característica das infecções por CA-MRSA, devido a sua alta prevalência quando comparada ao HA-MRSA (Amelia et al., 2023; Thomsen et al., 2019).

Na natureza, quase 90% dos microrganismos são capazes de formar biofilme, esse mecanismo de virulência confere um importante fator de proteção através das substâncias poliméricas extracelulares (EPSs). Com isso, as EPSs produzem uma barreira que contribui para a menor sensibilidade e maior resistência aos antimicrobianos (Cheung; Bae; Otto, 2021; Luan; Chi; Liu, 2019).

O operon *ica* de *S. aureus* contém quatro genes (*ica* ABCD) organizados em uma estrutura denominada *operon-like*. Contudo, a formação das EPSs e proteínas se dá, principalmente, pela presença do operon transportador do gene *icaA* (Endres, 2021).

Das muitas espécies de estafilococos, *S. aureus* evoluiu expressivamente como a mais virulenta, em decorrência de determinantes coordenadamente regulados por vários fatores de transcrição, como: *AgrA*, *SaeR*, *Rot* e *SarA* (Jenul; Horswill, 2018). Paralelamente, um conjunto separado de fatores de transcrição (*CcpA*, *CcpE*, *CodY*, *RpiRc*, *SrrA* e *Rex*) age controlando a expressão de enzimas em várias vias metabólicas, e influenciam direta e indiretamente as funções dos reguladores de genes de virulência (Jiang et al., 2023).

Os fatores de virulência de *S. aureus* são de extrema importância para a sua sobrevivência, no entanto, esse processo exige adaptação significativa que promoverá danos ao seu hospedeiro.

#### 1.4 Bacteremia e Infecção de corrente sanguínea em crianças

*S. aureus* pode acometer diversos sítios infecciosos, porém as infecções sistêmicas são particularmente relevantes devido aos desfechos mais graves que apresentam. As Infecções de Corrente Sanguínea (ICS) causadas por estafilococos, especialmente aquelas associadas a cepas resistentes à meticilina (*Methicillin-Resistant S. aureus* - MRSA), são mais difíceis de tratar e apresentam taxas de mortalidade mais elevadas (20% a 25%) em comparação com as infecções provocadas por cepas sensíveis à meticilina (*Methicillin-Sensitive S. aureus* - MSSA) (Kawasuji et al., 2023).

Já na população pediátrica, nos últimos dez anos, observou-se um aumento significativo nas infecções virulentas causadas por MSSA, marcando uma nova era na epidemiologia invasiva de *S. aureus*. Anteriormente, as cepas de CA-MRSA eram responsáveis pela maioria das infecções de corrente sanguínea. Atualmente, o cenário é ocupado por um grupo diverso de cepas de *S. aureus* em circulação, sendo as infecções por MSSA as mais prevalentes. No entanto, a literatura não oferece evidências concretas que justifique maior ocorrência de infecções por MSSA na população pediátrica. (Crandall et al., 2020; Spaulding et al., 2018).

A taxa estimada de Bacteremias por *S. aureus* em hospitalizações pediátricas varia de 1,5 a 3,5 casos por 1000 internações (Cardenas-Comfort et al., 2020).

Uma análise de infecções da corrente sanguínea em crianças, baseada no Premier Healthcare Database, identificou que, entre pacientes fora do período neonatal, *S. aureus* foi responsável por 25% das infecções, sendo 16% atribuídas a MSSA e 9% a MRSA (Spaulding et al., 2019).

Um estudo longitudinal de sete anos realizado no Brasil, identificou uma frequência de 35,2% de ICS por *S. aureus* em crianças, sendo 34% MSSA e 39% MRSA (Lessa de Menezes; Moura Pone; Da Silva Pone, 2024).

*S. aureus* é uma causa comum de bacteremias em crianças, resultando em morbidade e mortalidade significativas. Nesse sentido, a infecção pode ser secundária ou resultar de focos infecciosos em sítios distintos, incluindo cateter venoso central (CVC), osso, pulmão ou pele e tecido mole. E a bacteremia sem uma fonte óbvia, ocorre em 5–30% dos casos e está associada a maior mortalidade (Kalu; Kao; Fritz, 2022).

Os fatores de risco para ICS incluem colonização por *S. aureus*, prematuridade, baixo peso ao nascer, doença cardíaca congênita, imunossupressão subjacente (leucemia/linfoma,

hemoglobinopatia, imunodeficiência primária, transplante de órgão sólido) e prematuridade (Comfort et al., 2020).

A gravidade e as manifestações clínicas das ICS estafilocócicas variam conforme as características do patógeno, como virulência e resistência, e as condições de saúde do paciente, incluindo possíveis comorbidades. Enquanto alguns pacientes apresentam resolução rápida da infecção com o tratamento inicial, outros não respondem adequadamente e necessitam de esquemas terapêuticos mais abrangentes. Quanto maior for a persistência da infecção na corrente sanguínea, mais intenso se torna o processo inflamatório, o que agrava o estado clínico do paciente, compromete o prognóstico e eleva o risco de mortalidade (Kouijzer; Fowler; Ten oever, 2023).

### 1.5 Tratamento

Dentre as opções de tratamento de infecções por *S. aureus*, o uso de antimicrobianos é a opção terapêutica de primeira escolha. No entanto, há uma relativa escassez de ensaios controlados randomizados de alta qualidade para guiar todas as indicações de tratamento de forma correta, exceto para as infecções bacterianas agudas de pele que estão bem descritas na literatura (Tuner et al., 2019).

A vancomicina, um antimicrobiano glicopeptídico (inibidor de síntese de parede celular bacteriana que através da incorporação no peptidoglicano das subunidades N-ácido acetilmuramico e N-acetilglucosamina liga-se reversivelmente a estas moléculas), tem sido usado por mais de 50 anos e continua a ser o padrão para tratamento das infecções graves por MRSA. Nesse sentido, evidências disponíveis apoiam o uso de vancomicina antes da disponibilidade de informações sobre o perfil de sensibilidade de *S. aureus* isolados da corrente sanguínea (Minter et al., 2023).

Outro fármaco relativamente novo utilizado para o tratamentos de infecções estafilocócicas é a daptomicina, que é um antimicrobiano lipopeptídeo cíclico aprovado para o tratamento de infecções complexas da estrutura da pele, bacteremias, endocardites causadas por bactérias Gram-positivas. A daptomicina apresenta ação bactericida por meio de múltiplos mecanismos, entre eles a inserção na membrana plasmática bacteriana, promovendo sua ruptura, além da inibição da síntese de proteínas, DNA, RNA e ácido lipoteicóico. É importante ressaltar que, como a daptomicina é inativada pelo surfactante pulmonar, ela não deve ser usada no tratamento de pneumonia por MRSA (Cassat; Thomsen, 2021).

Em se tratando de infecções comunitárias por MSSA (pneumonia, pele e partes moles), a ceftarolina (cefalosporina de geração avançada), apresenta resultados satisfatórios na prática médica. O seu mecanismo de ação é bactericida, e isso acontece pela ligação das *PBBs* e inibição da síntese da parede celular (Cassat; Thomsen, 2021).

A linezolida, da classe das oxazolidinonas, é um antimicrobiano conhecido por sua eficácia no tratamento de pneumonia, bacteremia e sepse por MRSA. Seu mecanismo de ação ocorre através da ligação da subunidade ribossomal bacteriana 50S (Avedissian et al., 2021).

E por fim, sulfametoxazol (SMX)/Trimetoprima (TMP), uma combinação antimicrobiana de amplo espectro, vem sendo utilizada no cenário ambulatorial há mais de 50 anos, tanto em adultos como em crianças. A TMP inibe por competitividade de produção de diidrofolato redutase, e a SMX interfere na produção de diidrofolato. Essa combinação sinérgica é bactericida, levando a morte do microrganismo (Jimenez et al., 2019).

Outras apresentações farmacológicas estão disponíveis no mercado para o tratamento das infecções por *S. aureus*, como a Clindamicina, sendo importante conhecê-las a fim de ampliar as possibilidades terapêuticas no âmbito hospitalar e ambulatorial (Avedissian et al., 2021).

Estudos recentes identificaram compostos com atividade "antivirulência" contra *S. aureus*. Esses compostos são caracterizados por sua capacidade de interferir nos fatores de virulência bacteriana ou nas vias que regulam a virulência, em vez de atuar diretamente na inibição de crescimento ou na eliminação do microrganismo (Piewngam et al., 2020).

As potenciais vantagens desses compostos incluem uma menor propensão a selecionar resistência a medicamentos, a possibilidade de serem combinados com agentes antimicrobianos tradicionais para otimizar os resultados do tratamento e a capacidade de mitigar danos e disfunções teciduais causados por agentes infecciosos (Ford; Hurford; Cassat, 2021).

Um exemplo de compostos antivirulência para tratamento de infecção estafilocócica são os chamados medicamentos "quorum-quenching", que têm como alvo o *locus* regulador do gene acessório (*Agr*) para inibir múltiplas classes de fatores de virulência em *S. aureus* (Piewngam et al., 2020).

A imunização anti-MRSA também foi testada na expectativa de uma inovação terapêutica. Por exemplo, a *StaphVAX*, uma vacina conjugada bivalente que ataca os polissacarídeos capsulares tipo 5 e 8, não foi capaz de conferir imunidade duradoura (Shinefield et al., 2002). A *V710*, uma vacina monovalente que tem como alvo a proteína de salvamento de ferro *IsdB*, foi associada a um aumento da mortalidade, resultando na

interrupção precoce do estudo (GIERSING et al., 2016). Em 2018 a Pfizer® anunciou ensaio da fase IIB de sua vacina multi-antígeno (PF-06290210) e foi descontinuada por futilidade (Imanishi et al., 2019).

A primeira tentativa conhecida de construção de vacina estafilocócica de célula inteira ocorreu em 1902. Apesar dos esforços ao longo de 124 anos subsequentes, não foi possível desenvolver uma vacina bem-sucedida para a prevenção de infecções por *S. aureus* (Fritz; Bubeck Wardenburg, 2024).

## 1.6 Epidemiologia

Aproximadamente 30% da população mundial abriga *S. aureus*, sendo as narinas anteriores o principal local de colonização. O transporte nasal está associado a um risco aumentado de desenvolver infecções estafilocócicas subsequentes (Weldegebreal et al., 2024).

Cepas de MRSA são responsáveis por 25 a 50% das infecções por *S. aureus* em hospitais. No entanto, a epidemiologia de MRSA está mudando em todo o mundo, e esse advento se dá pelo aumento das cepas CA-MRSA que variam substancialmente nos fatores idade, geografia e doença de base. Além disso, a incidência de infecções por CA-MRSA é maior em crianças (Barcudi et al., 2024; Chen; Huang, 2014; Wang et al., 2018).

Na última década, a taxa de infecção nos EUA apresentou um aumento de 13% em 2020 em relação a 2019. Além disso, em regiões do sul e leste da Europa com alta prevalência de MRSA, as ICS causadas por MRSA registraram crescimento durante o período entre 2005 e 2018 (Gagliotti et al., 2021).

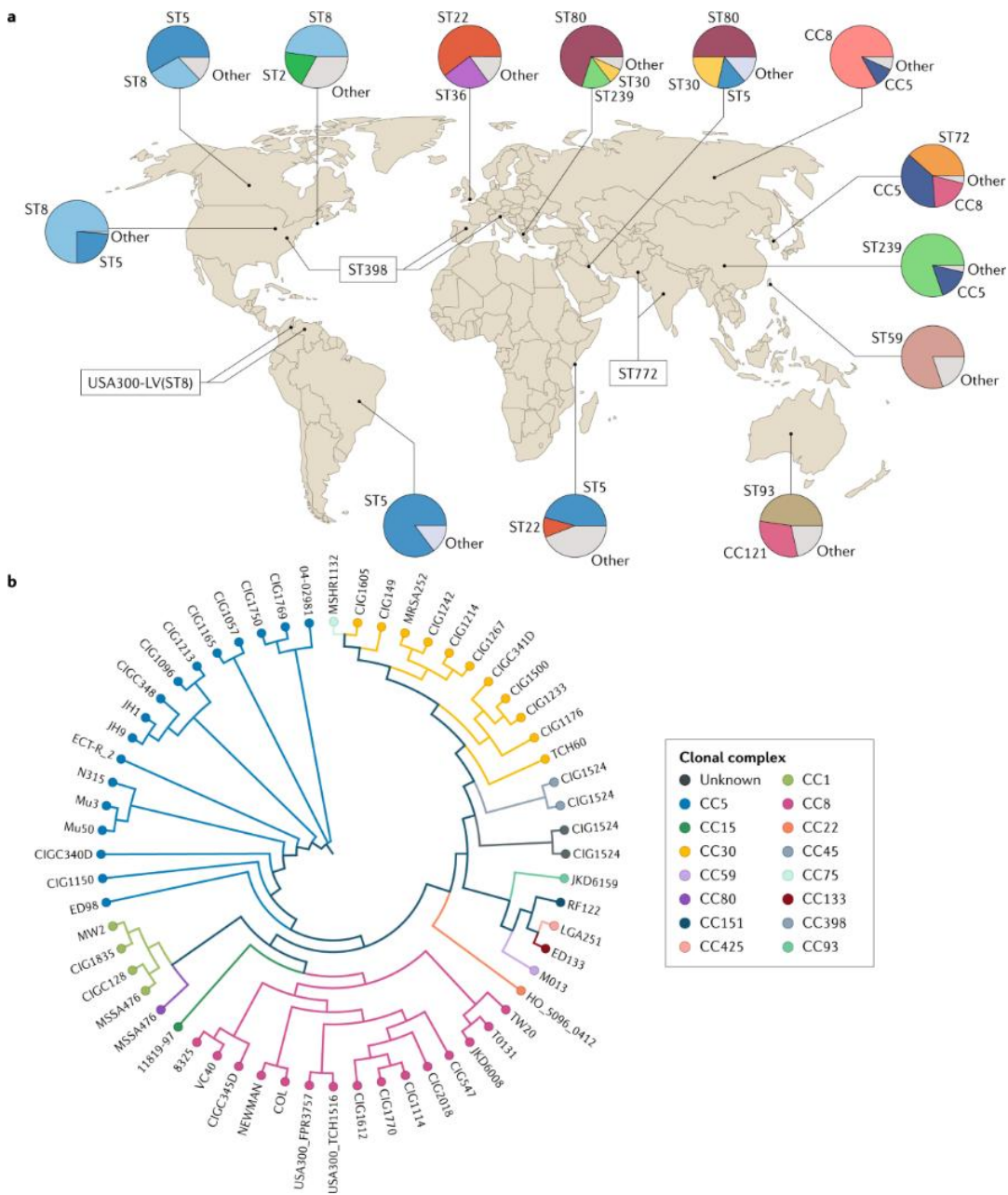
Uma meta-análise (152 estudos transversais e caso-controle) realizado na região Ásia-Pacífico entre 2000 e 2016, sendo a população a maioria crianças com idade igual ou menor de 6 anos, identificou CA-MRSA em 25% e HA-MRSA em 56%. Além disso, foi analisada a prevalência de colonização por CA-MRSA entre os subgrupos, dentre eles, membros do agregado familiar (13,0%-26,4%), mães de crianças de 2 anos (8,0%) e pediatras (8,5%). Também vale ressaltar que no presente estudo as maiores estimativas foram observadas quando as coletas de *swab* foram realizadas em várias regiões do corpo (Wong et al., 2018).

*S. aureus* é um problema preocupante em hospitais da América Latina. Na Argentina, MRSA é responsável por 40–50% das infecções hospitalares e comunitárias (Barcudi et al., 2024)

No Brasil, CA-MRSA é um patógeno emergente, sendo responsável por aproximadamente um terço de todas as cepas de *S.aureus* isoladas de crianças com infecções graves adquiridas na comunidade. Em um estudo realizado na Unidade de Emergência de um Hospital Universitário terciário de 121 leitos na cidade de Ribeirão Preto, foram analisadas as taxas de densidade de incidência por 1000 pacientes pediátricos, dos quais CA-MRSA e HA-MRSA apresentaram tendência crescente e MSSA mostrou tendência oposta. Adicionalmente, um estudo realizado no Sul do Brasil relatou prevalência de 22% de MRSA em infecções da corrente sanguínea em um hospital terciário (Riche et al., 2023; Paternina-DE LA Ossa et al., 2018).

A epidemiologia dos MRSA pode ser analisada com base nos Complexos Clonais (CC), identificados pelo método de *Multilocus Sequence Typing* (MLST), conforme apresentado na Figura 1 (TURNER et al., 2019). Além disso, os clones MSSA também exercem um impacto significativo na saúde global, com destaque para o *sequence type* 30 (Gregorio et al., 2021).

**Figura 1** - Distribuição global e diversidade de complexos clonais de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina.



Fonte: Turner et al., 2019

## 2. JUSTIFICATIVA

As infecções da corrente sanguínea (ICS) causadas por *Staphylococcus aureus* representam um sério problema de saúde pública, especialmente em populações vulneráveis como crianças e adolescentes (Lotufo et al., 2022). Esse patógeno é uma das principais causas de infecções hospitalares, sendo associado a elevada morbimortalidade devido ao seu significativo potencial de desenvolver resistência a antimicrobianos (Lade, Kim, 2021). Uma compreensão abrangente desse microrganismo é crucial para aprimorar intervenções clínicas e estratégias de controle de infecções. Este estudo busca contribuir com dados epidemiológicos, genômicos e clínicos sobre bacteremias por *S. aureus* em crianças, uma área ainda pouco explorada.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Analisar a epidemiologia, o perfil de resistência e o sequenciamento genômico de cepas de *Staphylococcus aureus* isoladas do sangue de crianças internadas entre 2010 e 2022, bem como estabelecer sua correlação com os aspectos clínicos do paciente.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Analisar a frequência de bacteremias por *S. aureus* entre crianças e adolescentes;
- Avaliar o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos de *S. aureus* isolados de hemocultura de crianças e adolescentes;
- Relacionar tempo de internação e MRSA;
- Determinar o desfecho de crianças e adolescentes com Bacteremia por MRSA;
- Descrever dados demográficos de pacientes com bacteremia ocasionada por *S. aureus*;
- Sequenciar o genoma total de um isolado clínico de *S. aureus*.

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo. Foram analisadas hemoculturas positivas para *S. aureus*, coletadas de crianças (0-12 anos) e adolescentes (13-18 anos), internados em um hospital escola do Sul do Brasil, entre 2010 e 2022, diagnosticados com bacteremia, de acordo com os protocolos vigentes. As amostras de *S. aureus* estavam estocadas no banco de bactérias do laboratório de análises clínicas, setor de microbiologia, do Hospital Universitário da UEL.

Durante esse período, foram identificadas 9.962 culturas de *S. aureus* provenientes de diversos materiais clínicos, tanto em adultos quanto em crianças. Avaliando apenas uma amostra de hemocultura por paciente de 0-18 anos, por internação, foram obtidas 192 amostras. Dessas, 140 foram identificadas, fenotipicamente, como MSSA e 52 como MRSA. Considerando apenas os isolados definidos como MSSA, com uma prevalência de 25 a 30% descrita na literatura por Pournaras et al. (2015) e Duarte e Colaboradores (2018) e adotando um erro amostral de 5% e intervalo de confiança de 95% para relevância estatística epidemiológica, este estudo deveria incluir, no mínimo, uma população de 73 amostras.

As variáveis clínicas avaliadas incluíram idade, sexo, tempo de internação, perfil de sensibilidade aos antimicrobianos e desfecho clínico (alta ou óbito).

### 4.2 Locais de Realização do Estudo

O processamento das amostras, identificação e avaliação do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos, foi realizada no laboratório de análises clínicas, setor de microbiologia, do HU-UEL.

### 4.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos neste estudo materiais clínicos de hemoculturas positivas para *S. aureus*, crianças e adolescentes de 0 a 18 anos de idade atendidas em um hospital escola entre os anos de 2010 e 2022.

#### 4.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos deste estudo os casos de *S. aureus* isolados de materiais clínicos diferentes de hemoculturas. Isolados repetidos também não foram considerados. Como critérios de exclusão, os isolados repetidos não foram avaliados nesse estudo.

#### 4.5 Identificação de *S. aureus*

Os isolados foram identificados utilizando metodologia Manual, de acordo com Jorsensen (2015) e automatizada, utilizando os sistemas Phoenix® (Becton, Dickinson), Microscan® (Siemens-Califórnia) ou Vitek® 2 (bioMérieux-USA).

#### 4.6 Determinação da Sensibilidades aos Antimicrobianos

A determinação da sensibilidade aos antimicrobianos foi realizada previamente por técnica de disco de difusão (CLSI 2021) e de forma automatizada pelo Vitek® 2 [bioMérieux-USA]), de acordo com cada período. Os antimicrobianos utilizados, bem como os pontos de corte utilizados, foram os contidos no CLSI (2021).

#### 4.7 Métodos genotípicos

O DNA genômico do isolado foi extraído utilizando o kit PureLink® Genomic Quick Gel Extraction e PCR Purification (Thermo Fisher Scientific®). A qualidade e a concentração do DNA foram avaliadas por espectrofotometria (DeNovix DS-11). O tamanho dos fragmentos de DNA foi determinado por eletroforese capilar utilizando o sistema Agilent Bioanalyzer DNA 1000. O sequenciamento genômico foi realizado na plataforma Illumina NextSeq, com leituras de 150 bp, no Centro de Facilidades de Apoio à Pesquisa (CEFAP-GENIAL) do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

#### 4.8 Determinação do *Sequence Type*

A determinação do *Sequence type* de uma amostra foi realizada através da plataforma Public databases for molecular typing and microbial genome diversity (<https://pubmlst.org>).

#### 4.9 Avaliação Estatística

Foi feita análise estatística dos dados obtidos utilizando o programa IBM SPSS 20.0. (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp). Foram feitos testes qui-quadrado e Exato de Fisher, quando apropriado, e a magnitude do efeito foram avaliadas pelo teste V de Cramér. Os resultados foram expressos como média e desvio padrão, ou mediana e intervalos interquartis. As comparações entre os períodos ao longo do tempo (2010-2022) separados em grupos (2010-2012; 2013-2016; 2017-2019; 2020-2022) foram avaliadas pelos testes de Kruskal-Wallis, e as comparações múltiplas através do *post-hoc* de Dunn. Foram tidos como resultados significativamente estatísticos aqueles que apresentaram valor de  $p \leq 0,05$ , com intervalo de confiança fixado em 95%.

### 5. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Estadual de Londrina (CEP/ UEL), tendo sido aprovado em 19/04/2021, sob o parecer: 4.657.522.

## 6. RESULTADOS

Serão apresentados em 2 artigos:

**ARTIGO 1** - Resistência antimicrobiana em bacteremias por *Staphylococcus aureus*: uma década de dados pediátricos no sul do Brasil

**ARTIGO 2** – Análise de sequenciamento genômico de *Staphylococcus aureus* tipo ST8 isolado de corrente sanguínea em criança internada em um Hospital Universitário no sul do Brasil

## 6.1 Artigo 1

**Artigo 1** - Resistência antimicrobiana em Bacteremias por *Staphylococcus aureus*: uma década de dados pediátricos no sul do Brasil

### RESUMO

As infecções causadas por *S. aureus* são clinicamente relevantes devido à dificuldade de tratamento e alta morbimortalidade. Esse estudo teve como objetivo determinar a frequência e o perfil epidemiológico de isolados de *S. aureus*, de crianças e adolescentes com Bacteremia, internados em um hospital universitário do Sul do Brasil entre 2010 e 2022. A identificação dos isolados, bem como a determinação do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos, foi realizada por metodologia manual, de acordo com o CLSI, 2021, e automatizada através do Vitek® 2 (bioMérieux-USA). Dos 192 isolados, 73,7% das crianças apresentaram MSSA e 26,3% MRSA. Entre os adolescentes, 66,7% apresentaram MSSA, enquanto 33,3% apresentaram MRSA. A faixa etária mais prevalente entre infecções por MRSA foi abaixo de um ano de idade (mediana: 0; IIQ: 0-6; mín.-máx.: 0-18). As infecções por MRSA foram mais frequentes no sexo feminino (35,4%) em relação ao sexo masculino (17,7%). Não houve associação entre bacteremia por MRSA e tempo de internação, mas os óbitos (10,9%) foram mais frequentes que altas hospitalares (6,4%). Ao longo de 12 anos, os isolados de *S. aureus* mostraram 100% de sensibilidade à linezolida e tigeciclina, mas alta resistência à penicilina (>90%). A sensibilidade à oxacilina variou entre 59,6% e 81,0% nos grupos analisados, e houve aumento significativo da resistência à eritromicina entre os anos de 2020 e 2022. Ao longo da última década, ocorreu um alarmante crescimento de bacteremias e mortes em crianças por *S. aureus*. Nesse sentido, intervenções fazem-se necessárias para a detecção de *S. aureus*, determinação precoce de resistência e o combate à disseminação dos *S. aureus* na comunidade e no ambiente hospitalar.

**Palavras-chave:** *Staphylococcus aureus*, Epidemiologia Clínica, Criança, Infecção, Bacteremia, Antimicrobianos, Infecção Estafilocócicas, Resistência Microbiana a Medicamentos.

## ABSTRACT

### **Article 1-Antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia: a decade of pediatric data in southern Brazil**

*Staphylococcus aureus* bacteremia are clinically relevant due to the difficulty in treatment and high morbimortality. The objective of the present study was to determine the frequency and epidemiology of *S. aureus* isolated from bacteremia of children and adolescents hospitalized in a University Hospital in Southern Brazil between 2010 and 2022. The isolates species identification were made using the automated system Vitek® 2 (bioMérieux-USA), and antimicrobial sensitivity was made using manual methodologies according to CLSI, 2021. Out of 192 isolates, 73,3% of children presented with MSSA and 26,3% MRSA. Out of 192 isolates, 73.7% of the children carried MSSA and 26.3% carried MRSA. Amongst teenagers, 66.7% carried MSSA and 33.3% carried MRSA. The most prevalent age range to present MRSA infections was below one year old (median 0; IIQ: 0-6; min.-max.: 0-18). Data from MRSA infections were higher in women (35,4%) than in men (17,7%). There was no association between MRSA infection and hospitalization period, although death was more frequent than discharge. In the 12 year period, 100% of *S. aureus* isolates were sensitive to linezolid and tigecycline, and most were penicillin resistant (>90%). Oxacillin sensitivity varied between 59,6% and 81% amongst groups, and erythromycin had a rise in resistance between 2020 and 2022. For the last decade, there was an alarming increase in bacteremia and death in children. Therefore, interventions are necessary to detect *S. aureus*, an early resistance determination and to combat *S aureus* dissemination in the community and in hospital environments.

**Key-words:** *Staphylococcus aureus*, clinical epidemiology, children, infection, bacteremia, antimicrobials, staphylococcal infections, antimicrobial resistance.

## INTRODUÇÃO

Projeções indicam que infecções causadas por microrganismos multirresistentes poderão ser responsáveis por cerca de 10 milhões de mortes anuais até 2050 (Ahmad-Mansour et al., 2021). Neste cenário, o *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) é um dos microrganismos mais prevalentes em infecções humanas. Entre suas variantes, *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) destaca-se como uma grave ameaça à saúde pública global, devido à sua expressiva resistência aos antibióticos disponíveis.

As infecções de corrente sanguínea ocasionadas por *S. aureus* possuem grande relevância clínica, seja pela dificuldade de tratamento ou pela elevada morbimortalidade. Estimativas apontam que na população geral, aproximadamente, 21% das infecções de corrente sanguínea possuem como agente etiológico *S. aureus* (Smith et al., 2021). Segundo uma revisão de literatura sobre o tema, BAI e colaboradores 2022, reportaram que a incidência de bacteremia estafilocócica varia entre 4,8% a 38,2% a cada cem mil pessoas, com uma mortalidade associada em 30 dias de 10-40% (Choi et al., 2021).

Os extremos de idade, como crianças e idosos, representam um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de infecções estafilocócicas da corrente sanguínea (Kwiecinski; Horswill, 2020). Nesse sentido, *S. aureus* são causas frequentes de infecções da corrente sanguínea em pacientes pediátricos, com estimativas indicando que ocorre a bacteremia em 1,5 a 3,5 dos casos por 1.000 internações hospitalares pediátricas (Cardenas-Comfort et al., 2020).

Embora as evidências sugiram que Bacteremias em crianças esteja associada a menores taxas de mortalidade em comparação com a população adulta (1,0%–1,5% vs 2,3%–46,4%) ela ainda representa um sério risco de morbidade e mortalidade (Inagaki et al., 2019). Portanto, esse estudo tem como objetivo, determinar a frequência, e o perfil epidemiológico de isolados *S. aureus*, de crianças e adolescentes com bacteremia, internados em um hospital universitário do Sul do Brasil, entre 2010 e 2022.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Desenho do estudo e Cálculo da amostra

Trata-se de um estudo retrospectivo de *S. aureus*, isolados de hemocultura, coletadas de crianças e adolescentes internados em um hospital do Sul do Brasil, entre 2010 e 2022,

diagnosticados com bacteremia, de acordo com os protocolos vigentes, cujas amostras estavam estocadas no banco de bactérias do laboratório de análises clínicas, no setor de microbiologia, do Hospital Universitário da UEL.

Neste período foram identificadas 9.962 culturas totais de *S. aureus* de diversos materiais clínicos. Avaliando apenas uma amostra, de hemocultura, por paciente de 0-18 anos, foram obtidas 192 amostras. Desses, 140 foram identificados, fenotipicamente, como MSSA e 52 como MRSA. Considerando apenas os isolados definidos como MSSA, com uma prevalência de 25% descrita na literatura por Pournaras e colaboradores (2015) e Duarte e colaboradores (2018) e adotando um erro amostral de 5% e intervalo de confiança de 95% para relevância estatística epidemiológica, este estudo deveria incluir, no mínimo, uma população de 73 amostras.

As variáveis clínicas avaliadas incluíram idade, sexo, tempo de internação, perfil de sensibilidade aos antimicrobianos e desfecho clínico (alta ou óbito).

#### Locais de Realização do Estudo

O processamento das amostras, identificação e avaliação do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos, foi realizada no laboratório de análises clínicas, setor de microbiologia, do HU-UEL.

#### Identificação de *S. aureus*

Os isolados foram identificados utilizando metodologia manual, de acordo com Jorsensen (2015) e automatizada através do Vitek® 2 (bioMérieux-USA).

#### Determinação da Sensibilidades aos Antimicrobianos

A determinação da sensibilidade aos antimicrobianos foi realizada por técnica de disco de difusão (CLSI 2021) e automatizada através do Vitek® 2 [bioMérieux-USA]), de acordo com cada período. Os antimicrobianos utilizados, bem como os pontos de corte utilizados, foram os contidos no CLSI (2021).

## Avaliação Estatística

Foi feita análise estatística dos dados obtidos utilizando o programa IBM SPSS 20.0. (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp). Foram feitos testes qui-quadrado e Exato de Fisher, quando apropriado, e a magnitude do efeito foram avaliadas pelo teste V de Cramér. Os resultados foram expressos como média e desvio padrão, ou mediana e intervalos interquartis. As comparações entre os períodos ao longo do tempo (2010-2022) separadas em grupos (2010-2012; 2013-2016; 2017-2019; 2020-2022) foram avaliadas pelos testes de Kruskal-Wallis, e as comparações múltiplas através do *post-hoc* de Dunn. Foram tidos como resultados significativamente estatísticos aqueles que apresentaram valor de  $p \leq 0,05$ , com intervalo de confiança fixado em 95%.

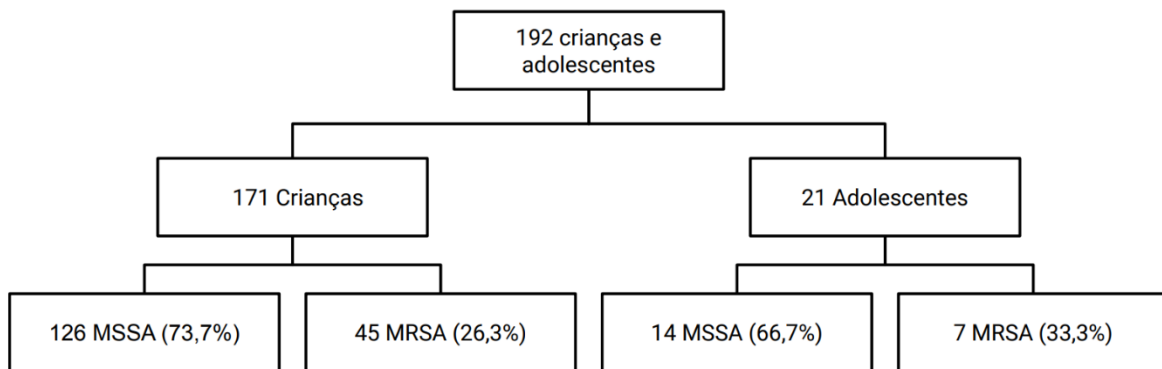
## ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Estadual de Londrina (CEP/ UEL), tendo sido aprovado sob o parecer: 4.657.522.

## RESULTADOS

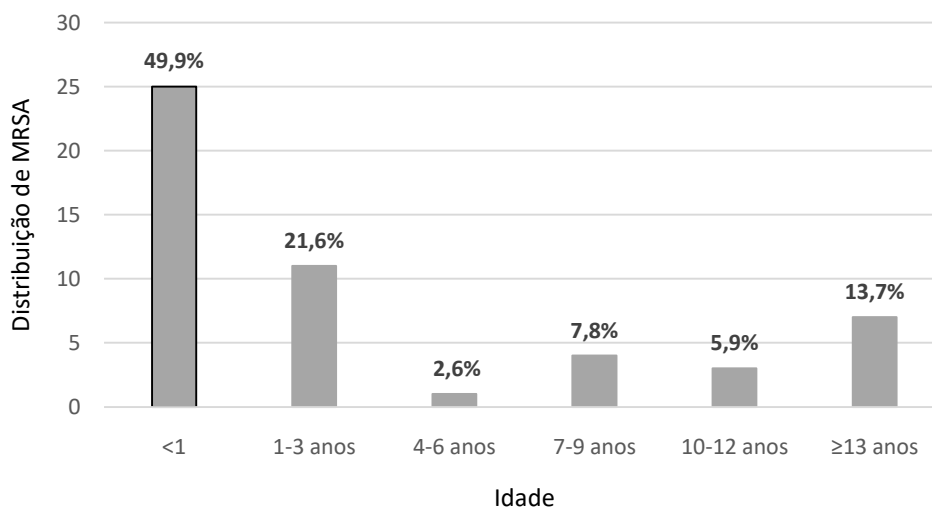
Dos 192 isolados de hemocultura, 126 (73,7%) crianças apresentaram resultado positivo para MSSA, enquanto 45 (26,3%) foram positivas para MRSA. Entre os adolescentes, 14 (66,7%) tiveram resultados positivos para MSSA, e 7 (33,3%) para MRSA (Figura 1). Em números absolutos a faixa etária prevalente entre os pacientes com infecção por MRSA foi abaixo de um ano (49,9%), seguida pela faixa etária entre um e três anos (21,6%) (mediana: 0 anos; IIQ: 0-6; mín.-máx.: 0-18) (Figura 2).

**Figura 1** - Distribuição de crianças e adolescentes portadoras de *Staphylococcus aureus* na corrente sanguínea no período de 2010 a 2022 (n=192)



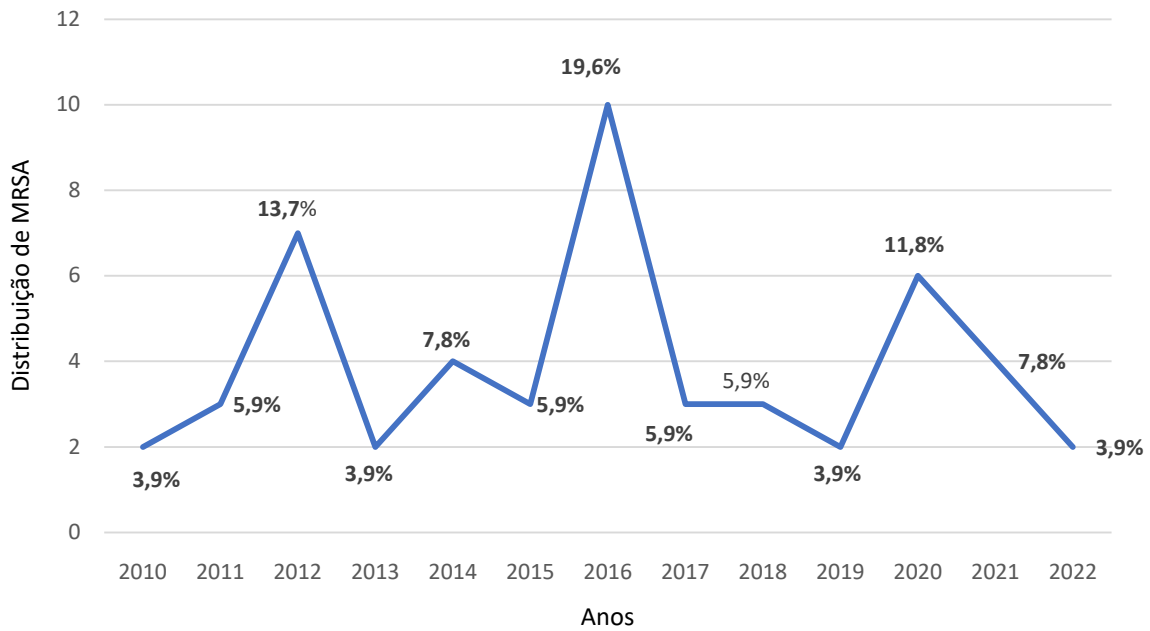
Os critérios utilizados para classificar criança (0-12 anos) e adolescente (13-18 anos) estão de acordo com o Estatuto da Criança e do Adolescente (Diário Oficial da União, Brasília, DF, 13 jul. 1990).

**Figura 2** - Percentual da distribuição do número de casos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) por faixa etária isolados da corrente sanguínea de crianças hospitalizadas de 2010 a 2022.

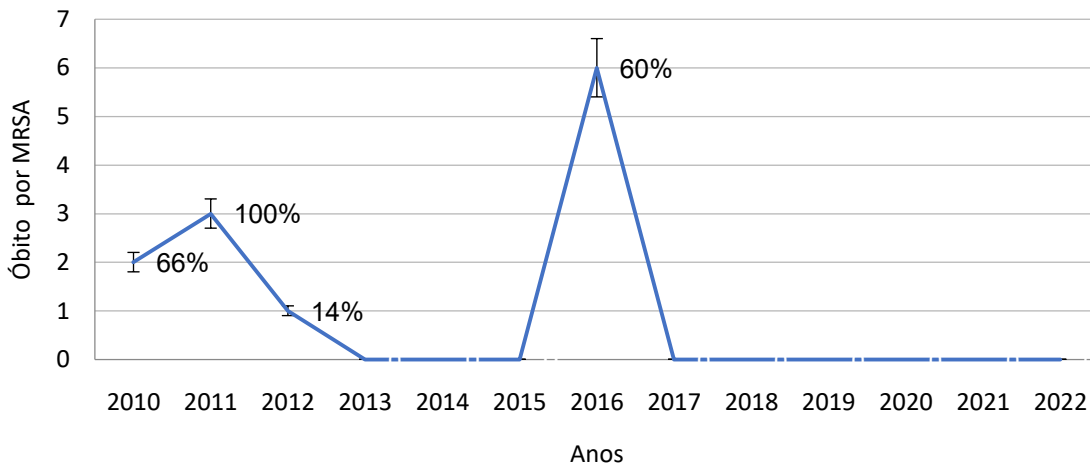


O número de casos de crianças e adolescentes com bacteremia por MRSA foram distribuídos ao longo do tempo. Detectamos aumento de MRSA nos anos de 2012 (13,7%), 2016 (19,6%) e 2020 (11,8%), destaca-se maiores índices de resistência à oxacilina e óbito por MRSA em 2016 (Figura 3 e 4).

**Figura 3** - Distribuição do número de casos *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) isolados da corrente sanguínea de crianças hospitalizadas de 2010 a 2022.



**Figura 4** - Distribuição do número de óbitos de crianças e adolescentes hospitalizadas portadoras de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) entre os anos 2010 e 2022



avaliar as taxas de infecção de Bacteremia por *S. aureus* (MSSA e MRSA) segundo o sexo, observou-se que as infecções por MRSA foram mais frequentes na população feminina (IC 95%: 1,303–4,983;  $p = 0,005$ ) (Tabela 1). Esses resultados indicam uma taxa global de infecção por MRSA de 66,67% nas mulheres e 33,33% nos homens.

Não identificamos uma associação entre faixas etárias e bacteremia por MRSA. No entanto, observamos percentuais mais elevados dessa condição em crianças menores de 3 anos (Tabela 1).

Não foram encontradas associações entre o maior tempo de internação e bacteremia por MRSA. Entretanto, os desfechos de óbitos relacionados à MRSA foram maiores em comparação às altas hospitalares (Tabela 1).

**Tabela 1** - Associação das variáveis clínico-demográficas de crianças e adolescentes portadoras de bacteremia por *Staphylococcus aureus* no período de 2010 a 2022.

Variáveis	MSSA (N %)	MRSA (N %)	$\chi^2$	$p$ -valor	Odds Ratio (IC 95%)	Cramer's	$p$ -valor
<b>Sexo</b>							
Masculino	79 (82,3)	17 (17,7)	7,716	4,983	2,548 (1,303-4,983)	0,200	0,005
Feminino	62 (64,6)	34 (35,4)					
<b>Idade</b>							
≤ 3	97 (72,9)	36 (27,1)	0,834	0,294	1,057 (0,629-1175)	0,047	0,492
≥ 4	44 (74,6)	15 (25,4)					
<b>Tempo de internação</b>							
1 a 14 dias	46 (32,6)	14 (27,5)	1,744	0,192	2,875 (0,561-14,727)	0,095	0,187
≥ 15 dias	95 (67,4)	37 (72,5)					
<b>Desfecho</b>							
Alta	132 (93,6)	9 (6,4)	11,304	0,003	4,513 (1,771-11,497)	0,243	0,001
Óbito	39 (89,1)	12 (10,9)					

Os dados categóricos foram avaliados pelo teste de qui-quadrado. As mensurações da magnitude do efeito foram avaliadas pelo teste V de Cramér.

Os perfis de sensibilidade aos antimicrobianos das cepas de *Staphylococcus aureus* isoladas da corrente sanguínea de crianças e adolescentes, ao longo de 12 anos, foram agrupados em quatro períodos distintos, conforme descrito na Tabela 2. Todos os isolados

demonstraram sensibilidade à linezolida e à tigeciclina. Entretanto, praticamente todos os grupos apresentaram mais de 90% de resistência à penicilina.

Os grupos exibiram similaridade nos perfis de sensibilidade e resistência à oxacilina, e observou-se uma diferença significativa nos percentuais de sensibilidade à eritromicina entre os grupos, bem como à clindamicina no Grupo 1, em relação aos demais grupos (Tabela 2).

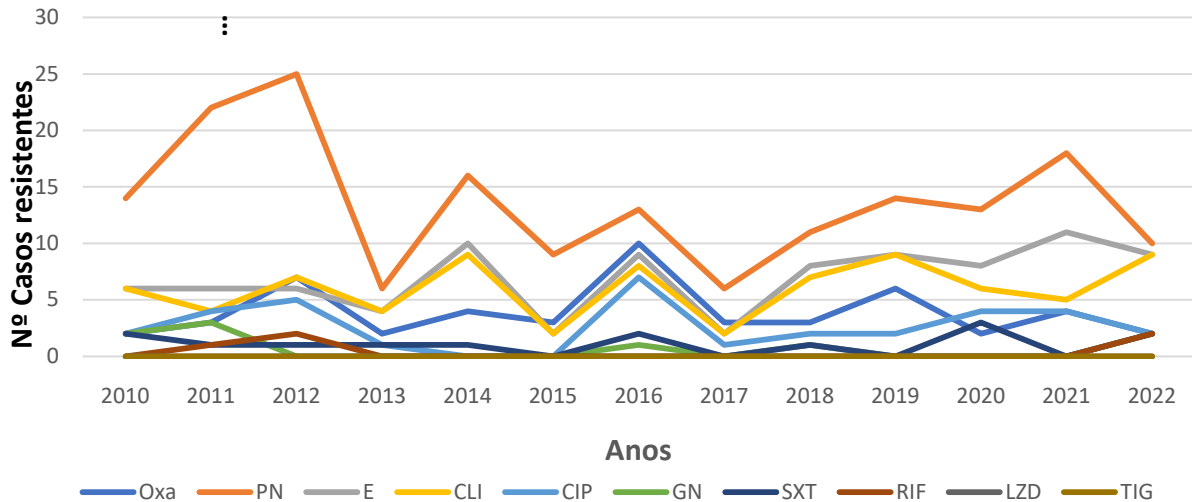
Além disso, ao avaliar a distribuição dos casos de resistência por antimicrobianos ao longo do tempo, identificamos aumento de resistência a eritromicina entre os anos de 2020 a 2022 (figura 5).

**Tabela 2** - Perfil de sensibilidade aos antimicrobianos das cepas de *Staphylococcus aureus* isolados da corrente sanguínea de crianças e adolescentes no período de 2010 a 2022 separadas por grupo ao longo do tempo.

ATB	Grupo 1* % (n= 63)		Grupo 2** % (n= 47)		Grupo 3*** % (n= 37)		Grupo 4**** % (n= 45)	
	S	R	S	R	S	R	S	R
OXA	81,0	19,0	59,6	40,4	78,4	21,6	73,3	26,7
PN	3,2	96,8	6,4	93,6	16,2	83,8	8,9	91,1
E	71,4	28,6	46,8	53,2	48,6	51,4	37,8	62,2
CLI	73,0	27,0	51,1	48,9	51,4	48,6	55,6	44,4
CIP	82,5	17,5	83,0	17,0	86,5	13,5	77,8	22,2
GN	92,1	7,9	95,7	4,3	97,3	2,7	95,6	4,4
SMT	93,7	6,3	91,5	8,5	97,3	2,7	88,9	11,1
RIF	95,2	4,8	100,0	0	100,0	0	95,6	4,4
LIZ	100,0	0	100	0	100	0	100	0

\*Crianças e adolescentes atendidas entre os anos de 2010 e 2012. \*\* Crianças e adolescentes atendidas entre os anos de 2013 e 2016. \*\*\* Crianças e adolescentes atendidas entre os anos de 2017 a 2019. \*\*\*\* Crianças e adolescentes atendidas entre os anos de 2020 e 2022 (Pandemia de SARS-CoV-2).

**Figura 5** - Perfil de resistência aos antimicrobianos dos *Staphylococcus aureus* isolados da corrente sanguínea de crianças e adolescentes hospitalizadas de 2010 a 2022



## DISCUSSÃO

O presente trabalho descreve o cenário epidemiológico de MRSA entre crianças e adolescentes em um hospital de referência, com ênfase para cepas de MSSA com genótipo resistente a vários antimicrobianos utilizados na prática clínica como clindamicina e macrolídeos. Adicionalmente, identificamos maiores freqüências de óbitos relacionados à MRSA, em comparação às altas hospitalares.

Estudos analisaram a epidemiologia de MSSA, MRSA e o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos em Bacteremias de crianças e adolescentes ao longo de uma extensa linha do tempo. No entanto, identificamos na literatura variações nos percentuais de crescimento de MRSA semelhantes aos observados em nossas análises. Nesse sentido, Tian e colaboradores (2019) reportaram aumento de casos de bacteremias por MRSA de 8,4% entre os anos de 1998 a 2002 para 68,3% entre os anos de 2013 a 2017 (Tian; Zhang; Sun, 2019). Um estudo conduzido entre 2016 e 2021 avaliou isolados de *S. aureus* de corrente sanguínea em crianças de uma rede hospitalar chinesa, relatando uma freqüência de infecção entre 15% e 35,7% (Wu et al., 2023).

Nos Estados Unidos, pesquisadores da Universidade de Harvard realizaram um estudo sobre o perfil de sensibilidade em uma linha do tempo iguais à deste trabalho (2010-2022),

identificando proporções de MRSA variando de 25% a 50%, com picos de prevalência durante o período da pandemia de COVID-19, assim como os observados na presente pesquisa (Souza et al., 2024).

Das frequências de bacteremia em crianças e adolescentes na América Latina, um estudo multicêntrico realizado na Colômbia entre 2018 e 2021 identificou 26,2% MRSA em culturas de pacientes internados (Gutierrez-Tobar et al., 2024).

Observamos um aumento significativo no percentual de MRSA, no ano de 2016 em comparação com os demais períodos, possivelmente explicado pela ocorrência de um surto em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. Nesse contexto, ao analisarmos os números absolutos, observamos que 49% da população total de crianças tinham menos de um ano de idade, enquanto 20,6% tinham entre 1 e 3 anos de idade. Nossos achados corroboram com os de Wu et al., 2023 que constatou maior prevalência de Bacteremia por MRSA em crianças menores de 3 anos de idade.

A relação entre predisposição a colonização, infecção por *S. aureus* com o sexo está estabelecida na literatura, o sexo masculino foram associados a maior probabilidade a esses eventos (Olsen et al., 2013; Sorensen et al., 2016). Em contrapartida, em nossos achados, 66,67% das bacteremias por MRSA ocorreram em crianças do sexo feminino. No entanto, não encontramos outras pesquisas que apontassem uma maior incidência desse tipo de infecção nesse grupo.

Identificamos que pacientes com bacteremia por MRSA tiveram maior desfecho de óbito em relação à alta hospitalar. As taxas de mortalidade hospitalar de pacientes com bacteremia por *S. aureus*, variam entre 15 e 40%, percentuais acima dos encontrados neste estudo (NAMBIAR et al., 2018). *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) pode levar a maiores taxas de mortalidade, bacteremia persistente, recaída ou falha terapêutica (Tong et al., 2020). Nos Estados Unidos, uma análise retrospectiva de hospitalizações revelou que as chances de morte hospitalar devido à bacteremia eram 15% maiores para MRSA em comparação com *S. aureus* suscetível à meticilina (MSSA) (Inagaki et al., 2019).

Embora a literatura descreva que um maior tempo de internação está associado a um risco aumentado de bacteremia *S. aureus*, nossos achados não corroboram essa relação (Hamdy et al., 2019).

Das oscilações no perfil de resistência à oxacilina dos quatro períodos ao longo dos doze anos, comparamos à um estudo espanhol similar que analisou 17 anos da epidemiologia de bacteremia em crianças e adolescentes. Estes utilizaram a metodologia de agrupamento por períodos (1995-1999, 2000-2022, 2006-2008, 2012) para análises dos dados. A prevalência de

MRSA apresentou um aumento de 3% para 13% entre os períodos 1 e 2 e uma redução de 14% para 3% entre os períodos 3 e 4 (Cobos-Carrascosa et al., 2015). Em comparação, nossos achados indicaram um aumento de 19,0% para 40,4% entre os períodos 1 e 2, e 21,6% para 26,7% entre o período 3 e 4. Apesar das limitações de validade externa e diferenças nos recortes temporais: 1995-2012 VS 2012-2022, é possível constatar aumento exponencial de MRSA ao longo de uma década, é possível que as causas estejam relacionadas a diversos fatores como idade, internação prolongada, uso de dispositivos invasivos, uso prolongado de antimicrobianos e colonização prévia (Rodrigues et al., 2022., Gonçalves et al., 2023).

No período da ocorrência da pandemia de COVID-19, identificamos aumento significativo (62,22%) de resistência à Eritromicina. Em um estudo epidemiológico de suscetibilidade antimicrobiana a *S. aureus* em crianças em um hospital pediátrico de Milão no ano de 2022, reportou aumento na resistência de cepas MRSA (23%) e MSSA (13%) aos Macrolídeos (La Vecchia et al., 2022). Dados de Gutierrez-Tobar e colaboradores (2024) em estudo realizado em Bogotá, Medellín e Cali apontou aumento (19,6% para 24,1%) de resistência dos *S. aureus* à Eritromicina.

Entre as limitações do presente estudo, relatamos que não foi definida a topografia das infecções estafilocócicas, por tratar-se de um estudo retrospectivo a partir de resultados de hemoculturas, sem todos os dados clínicos dos pacientes para confirmar o sítio de infecção.

Durante a pandemia de COVID-19, o uso indiscriminado de antibióticos, incluindo os macrolídeos como a azitromicina, foi uma preocupação significativa no Brasil. Diversos estudos destacaram os riscos associados a essa prática, como o aumento da resistência bacteriana e o impacto na saúde pública (Da Silva; Abrantes; Nogueira, 2024; Santos et al., 2023). Nesse contexto, a automedicação e a administração empírica de antibióticos podem ter sido fatores de risco para o aumento dos níveis de resistência a macrolídeos durante a pandemia.

O perfil de sensibilidade do Sulfametoxazol/Trimetoprim (SMT) tem se mantido estável, sendo ainda uma opção terapêutica viável na prática clínica (Jimenez et al., 2019). Em contrapartida, a Clindamicina, após a perda de sensibilidade, não apresentou recuperação (Xu Xia et al., 2019).

## CONCLUSÃO

Houve um alarmante crescimento de infecções e mortes por *S. aureus* ocorreu em crianças e adolescentes ao longo da última década, sendo as crianças de faixas etárias menores as mais acometidas. Nesse sentido, intervenções em todas as dimensões da área saúde fazem-se necessárias para o combate à disseminação dos *Staphylococcus aureus* na comunidade e no ambiente hospitalar. O uso racional e criterioso dos antimicrobianos são fundamentais para diminuir índices de MRSA. Além disso, conhecer a epidemiologia e o perfil dos MRSA é primordial para prevenir a disseminação deste agente e para aprimorar a acurácia terapêutica. Nessa casuística, prescrição de Oxacilina ainda pode ser indicada, sendo o SMT e a Linezolida alternativas terapêuticas viáveis, conforme o perfil de sensibilidade do agente etiológico; por outro lado, a resistência crescente aos macrolídeos não permite a sua escolha empiricamente para a terapia das estafilococcias.

## REFERÊNCIAS

AHMAD-MANSOUR, N. et al. *Staphylococcus aureus* toxins: An update on their pathogenic properties and potential treatments. **MDPI**. vol. 23, n. 13, p. 677, 2021. <https://doi.org/10.3390/toxins13100677>.

CHOI, S. H. et al. Risk Factors for Recurrent *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*, v. 72, n. 11, p. 1891–1899, 1 jun. 2021. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa80>.

CARDENAS-COMFORT, C. et al. Follow-up Blood Cultures in Children With *Staphylococcus aureus* Bacteremia. **Pediatrics**. v. 146, n. 6, p. 2020-1821, Dez. 2020. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1821>.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 31st ed. CLSI suplemente M100 (ISBN 978-6840440-104-8). **Laboratory Standards institute, USA, 2021.**

DUARTE, F. C. et al. Fatal sepsis caused by *mecA*-positive oxacillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: First report in a tertiary hospital of southern Brazil. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 25, n. 4, p. 293–297, 2019. [doi/10.1016/j.jiac.2018.09.010](https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.09.010)

DA SILVA, L. O. P.; ABRANTES, J. A.; NOGUEIRA, J. M. DA R. O uso indiscriminado de antimicrobianos durante a pandemia da COVID-19 como possível fator influenciador da resistência bacteriana em efluentes hospitalares no Brasil. **Contribuciones a las Ciencias Sociales**, v. 17, n. 3, p. 4360, Mar. 2024. <https://doi.org/10.55905/revconv.17n.3-009>.

COBOS-CARRASCOSA, E. et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in children: Changes during eighteen years. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 34, n. 12, p. 1329–1334, 1 dez. 2015. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000907>.

GONÇALVES, B. R. et al. Análise do padrão de resistência antimicrobiana e dos fatores de risco das infecções estafilocócicas no período neonatal em um hospital de referência em pediatria: uma coorte retrospectiva. **Atena**. vol. 20, p. 68–80, Abril, 2023. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.34775.14249>.

GUTIERREZ-TOBAR, I. et al. Epidemiological and microbiological characteristics of *S. aureus* pediatric infections in Colombia 2018–2021, a national multicenter study (Staphylored Colombia). **Frontiers in Pediatrics**, vol. 12, n. 12, p. 138, Jun. 2024. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1386310>.

HAMDY, R. F. et al. Risk Factors for Complications in Children with *Staphylococcus aureus* Bacteremia. **Journal of Pediatrics**. vol. 208, p.214-220, Maio. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.12.002>.

LA VECCHIA, A. et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* in children in a tertiary care pediatric hospital in Milan, Italy, 2017—2021. **Italian Journal of Pediatrics**. vol. 48, n. 48, p. 67, Dez. 2022. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01333-3>.

INAGAKI, K. et al. Methicillin-susceptible and Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Nationwide Estimates of 30-Day Readmission, In-hospital Mortality, Length of Stay, and Cost in the United States. **Clinical Infectious Diseases**. v. 69, n. 12, p. 2112–2118, 27 nov. 2019. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz123>. PMID: 30753447.

JIMENEZ, I. G. E., et al. Antimicrobial Susceptibility Patterns of *Staphylococcus aureus* in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **JAMA Dermatol**. vol. 1, n. 160, p. 1171-1181, Nov. 2024. <https://doi.org/doi:10.1001/jamadermatol>.

OLSEN, K. et al. Obesity and *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization among Women and Men in a General Population. **PLoS ONE**, vol. 8, n. 7, p. 63-617, Maio2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063716>.

NAMBIAR, K. et al. Survival following *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: A prospective multinational cohort study assessing the impact of place of care. **Journal of Infection**, v. 77, n. 6, p. 516–525, 1 dez. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.08.015>.

RODRIGUES, J. L. N. et al. Determinação do perfil de resistência ampliada em bactérias gram negativas e impacto na mortalidade em Hospital Universitário no brasil: conhecendo o inimigo. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, vol. 26, p. 102238, Jan. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.102238>.

SMITH, J. T. et al. Genomic epidemiology of methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* from bloodstream infections. **BMC Infectious Diseases**. v. 21, n. 1, p. 529, Dez. 2021. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06293-3>.

SOUZA, S. R., et al. Demographic fluctuations in bloodstream *Staphylococcus aureus* lineages configure the mobile gene pool and antimicrobial resistance. **Nature**. vol. 2, n. 14, p. 1-12, Mai. 2024. <https://doi.org/10.1038/s44259-024-00032-9>.

TIAN, L.; ZHANG, Z.; SUN, Z. Antimicrobial resistance trends in bloodstream infections at a large teaching hospital in China: A 20-year surveillance study (1998-2017). **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, vol. 8, n. 1, Mai. 2019. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0545-z>.

SORENSEN, M. et al. Allergic disease and *Staphylococcus aureus* carriage in adolescents in the Arctic region of Norway. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 27, n. 7, p. 728–735, Nov. 2016. <https://doi.org/10.1111/pai.12595>.

SMITH, J. T. et al. Genomic epidemiology of methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* from bloodstream infections. **BMC Infectious Diseases**. v. 21, n. 1, p. 529, Dez. 2021. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06293-3>.

TONG, S. Y. C. et al. Effect of Vancomycin or Daptomycin with vs Without an Antistaphylococcal  $\beta$ -Lactam on Mortality, Bacteremia, Relapse, or Treatment Failure in Patients with MRSA Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, vol. 323, n. 6, p. 527–537, Fev. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0103>.

POURNARAS, S. et al. Driving Forces of Mechanisms Regulating Oxacillin-Resistance Phenotypes of MRSA: Truly Oxacillin-Susceptible *mecA*-Positive *Staphylococcus aureus*. **Microbes in Health and Disease**. Vol. 21, n. 16, p. 2048-2053, Mai. 2015. <https://doi.org/10.2174/1381612821666150310103754>.

WU, X., et al. A multicentric study on clinical characteristics and antibiotic sensitivity in children with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. **Zhonghua Er Ke Za Zhi**. vol. 2, n. 58, p. 628-634, Agost. 2020. <https://doi.org/doi:10.3760/cma.j.cn112140-20200505-00469>.

WU, W, et al. Antibacterial and antibiofilm efficacy of the preferred fractions and compounds from *Euphorbia humifusa* (herba euphorbiae humifusae) against *Staphylococcus aureus*. **Journal of Ethnopharmacology**. vol. 306, p. 378-8741, Abri. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116177>.

6.2 Artigo 2

**Artigo 2** – Análise de sequenciamento genômico de *Staphylococcus aureus* tipo ST8 isolado de corrente sanguínea em criança internada em um Hospital Universitário no sul do Brasil

LETTER

*Staphylococcus aureus* é um patógeno de grande relevância clínica, e frequentemente associado a elevadas taxas de mortalidade. Pode afetar diversos sítios no organismo, mas as infecções sistêmicas se destacam pela gravidade dos desfechos que provocam<sup>1</sup>. Nos últimos dez anos, observou-se um aumento expressivo de infecções por *S. aureus* na população pediátrica, configurando uma nova fase na epidemiologia das infecções invasivas causadas por esse agente<sup>2</sup>.

O USA300 é um clone CA-MRSA positivo que rapidamente se tornou endêmico na América do Norte (USA300-NA), sendo responsável por até 90% das infecções por MRSA em algumas áreas<sup>4</sup>. Em 2005, uma variante denominada USA300 variante Latino Americano (LV), diferente da USA300-NA original, surgiu na região norte da América do Sul (Colômbia). A USA300-LV compartilha características genéticas comuns com a USA300-NA, como os tipos *spa* associados ao *Sequence Type* 8 (ST8) e a presença de *PVL*<sup>4</sup>.

Na América Latina, *S. aureus* do tipo ST8 apresenta alta prevalência na Colômbia e na Guiana, sendo identificado como o principal agente etiológico de infecções nesses países. Evidências apontam sua detecção em profissionais da saúde e indivíduos portadores de HIV, sugerindo um importante potencial de transmissão nosocomial em populações vulneráveis<sup>5</sup>.

A análise de uma amostra de hemocultura coletada de uma criança com diagnóstico de endocardite e sepse associadas à infecção de corrente sanguínea por *S. aureus*, foi realizada em um Hospital Universitário no sul do Brasil. A identificação fenotípica do patógeno foi realizada por meio do sistema automatizado Vitek®2 (bioMérieux, EUA), incluindo a análise do perfil de sensibilidade antimicrobiana por meio de painel específico. A extração do DNA genômico foi realizada utilizando o kit PureLink®; Genomic Quick Gel Extraction; e PCR Purification (Thermo Fisher Scientific®). O tamanho do fragmento foi determinado por eletroforese capilar utilizando o sistema Agilent Bioanalyzer DNA 1000. O sequenciamento genômico foi realizado na plataforma Illumina NextSeq, com leituras de 150 pb.

O genoma revelou um tamanho de 2,732,127 pb, contendo 32,6% de CG, com uma métrica N50 de 283.811 e um L50 de 4. O número de contigs chegou a 156, com 2.780 sequências codificadoras e 39 RNAs. Pertencente ao tipo ST8, e possui 96.13% de similaridade ao clone USA300, abriga genes associados à resistência aos antibióticos, Ciprofloxacino, Eritromicina, Penicilina e Meticilina Tetraciclina e Sulfametoxazol, enquanto apresenta resistência *in vitro* à Ciprofloxacino, Eritromicina, Penicilina e Meticilina, e presença do gene *mecA*.

A avaliação da similaridade genética entre a cepa de *S. aureus* e o isolado de referência USA300 revelou a presença de genes associados à resistência antimicrobiana, como *blaZ*, que codifica  $\beta$ -lactamase, e *Fmta*, *femhC*, *FemD* e *LytH* (similaridade genética de 100%), ativamente envolvidos no mecanismo de resistência à metilina<sup>6,7</sup>. Além disso, *hmrA* (similaridade genética de 99,24%), uma endopeptidase dependente de zinco, também foi identificada como parte do mesmo processo<sup>5</sup>. O gene *norB/C* (similaridade genética de 98,7%) está associado à indução de resistência às fluoroquinolonas<sup>8</sup>. Os genes *tcaB*, *tcaA* e *tcaR*, estão presentes neste isolado com 100% de similaridade genética, e são reconhecidos por seu papel na indução de resistência à teicoplanina<sup>9</sup>.

Identificamos biomarcadores para isolados intermediários de vancomicina, o gene *SceD-like transglycosylase*, com presença 98,27% de similaridade genética, bem como o gene *BceA* e *BceB* (100% de similaridade genética), que está associado à resistência a Bacitracina<sup>10,11,12</sup>.

Neste genoma, foram identificados os genes *icaA* (99,51% de similaridade genética) e *PVL* (100%), que são responsáveis por formação de biofilme e promoção de pneumonia necrotizante, respectivamente<sup>13</sup>.

O gene da Proteína do Choque Frio (CSP), normalmente está associado à contaminação alimentar, e proporciona ao microrganismo vantagens de sobrevivência durante a exposição a baixas temperaturas, e foi detectada com 100% de similaridade<sup>11</sup>.

Corroborando com o diagnóstico clínico da criança mencionada neste estudo, identificamos a proteína antigênica *SsaA* (com 100% de similaridade), comumente expressa durante episódios de sepse e endocardite<sup>14</sup>.

Em resumo, apresentamos as características genômicas do *S. aureus* ST8 de alta similaridade ao clone USA300 isolado de uma criança internada, destacando seu potencial de virulência e resistência.

No Brasil, linhagens pertencentes ao clone pandêmico USA300/ST8/USA300-LA têm emergido, embora sua detecção ainda seja considerada rara<sup>15</sup>.

Nesse contexto, torna-se imprescindível a adoção de medidas de controle, uma vez que, após sua introdução no ambiente, essa linhagem apresenta elevado potencial de disseminação, podendo ocasionar infecções associadas e altas taxas de mortalidade<sup>16</sup>.

**Figura 1** Análise do genoma de *Staphylococcus aureus* ST8 de corrente sanguínea e similaridade do isolado padrão USA300

<b>Genoma</b>	<b>ST</b>	<b>Resistoma</b>	<b>Viruloma</b>	<b>Similaridade ao USA300 (%)</b>
Tamanho (2,872,496pb)	ST8	<i>mecA</i>	<i>lukS-PV</i>	100%
Número de <i>cotings</i> (156)		<i>ccrA</i> e <i>ccrB</i>	<i>icaA</i>	100%
N50 (283.811)		<i>FmtA</i>		100%
L50 (4)		<i>FenhC</i>		100%
Sequências codificadoras (2.780)		<i>FemD</i>		100%
RNAs (39)		<i>LytH</i>		100%
%GC (32,6)		<i>hmrA</i>		99,24%
		<i>norB/C</i>		98,7%)
		<i>tcaB, tcaA, tcaR</i>		100%
		<i>BceA</i> e <i>BceB</i>		100%
		<i>SceD like</i>		98,27%
		<i>ErmB</i>		100%
		<i>CSP</i>		100%
		<i>SsaA</i>		100%
		<i>NorA</i>		100%
		<i>MarR</i>		100%

**Tabela 2** Homologia genética de *Staphylococcus aureus* ST8 para codificação de resistência aos antimicrobianos e fenotipagem *in vitro*

<b>Antimicrobiano</b>	<b>Codificação de Resistência</b>	<b>Cobertura (%)</b>	<b>Fenotipagem (<i>In vitro</i>)</b>
Ciprofloxacino	sim	100%	Resistente
Clindamicina	sim	100%	Sensível
Eritromicina	sim	100%	Resistente
Gentamicina	sim	100%	Sensível
Meticilina	sim	100%	Resistente
Penicilina	sim	100%	Resistente
Tetraciclina	sim	100%	Sensível
Sulfametoxazol+ Trimetoprima	sim	100%	Sensível



## REFERÊNCIAS

- [1] LAM, J. C.; STOKES, W. The Golden Grapes of Wrath – *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Clinical Review. **American Journal of Medicine**. vol. 136, n.1, p. 19-26, Jan. 2023. <https://doi.org/0.1016/j.amjmed.2022.09.017>.
- [2] CRANDALL, H. et al. Clinical and molecular epidemiology of invasive *Staphylococcus aureus* infection in Utah children; continued dominance of MSSA over MRSA. **PLoS ONE**, v. 15, n.9, p. 238-991, Set. 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238991>.
- [3] ARGUDÍN, M. A. et al. Epidemiology of the *Staphylococcus aureus* CA-MRSA USA300 in Belgium. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. vol. 40, n. 11, p. 2335-2347, Jun. 2021. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04286-3>.
- [4] LAWAL, O. U. et al. A 6-Year Update on the Diversity of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clones in Africa: A Systematic Review. **Frontiers in Microbiology Frontiers**. vol. 3, n. 13, Maio 2022. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.860436>.
- [5] Amoako DG, et al. Amoako DG, et al. Genome mining and comparative pathogenomic analysis of an endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clone, ST612-CC8-t1257-SCCmec\_IVd(2b), isolated in South Africa. **Pathogens**. **Pathogens**. vol. 27, n. 8. p. 166, Set. <https://doi.org/2019.10.3390/pathogens8040166>.
- [6] MOGOI N. M, et al. *Staphylococcus aureus* associated with surgical site infections in Western Kenya reveals genomic hotspots for pathogen Evolution. **Access Microbiology**. vol. 27, n. 4, p. 734, Jun. 2024. <https://doi.org/10.1099/acmi.0.000734.v4>.
- [7] RAHMAN M. M, et al. The *Staphylococcus aureus* Methicillin Resistance Factor FmtA Is a D-Amino Esterase That Acts on Teichoic Acids. **Mbio**. vol. n. 7, p. 2070-15, Fev. 2015. <https://doi.org/10.1128/mBio.02070-15>.
- [8] KUMAR S, et al. Structural basis of inhibition of a transporter from *Staphylococcus aureus*, NorC, through a single-domain camelid antibody. **Commun Biol**. vol. 5, n. 4, p. 836, Jul. 2021. <https://doi.org/0.1038/s42003-021-02357-x>.
- [9] HABIB G, et al. Teicoplanin associated gene *tcaA* inactivation increases persister cell formation in *Staphylococcus aureus*. **Front Microbiol**. vol. 13, n. 14, 2023. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1241995>.
- [10] COSTA S. F, et al. The role of GpsB in *Staphylococcus aureus* cell morphogenesis. **mBio**. vol 13, n. 15, p. 323-523, Fev. 2024. <https://doi.org/10.1128/mbio.03235-23>.
- [11] KRISHNAPPA G, et al. Structural and biochemical insights into the bacteriophage PlyGRCS endolysin targeting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and serendipitous discovery of its interaction with a cold shock protein C (CspC). **Protein Sci**. Vol. 32, n. 9, p. 4737, Set. 2023. <https://doi.org/10.1002/pro.4737>.

- [12] ZANG F, et al. Bacitracin-resistant *Staphylococcus aureus* induced in chicken gut and *in vitro* under bacitracin exposure. **Microbial Pathogenesis**, vol. 191, Jun. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.106666>.
- [13] CHAMON, R. C. et al. Genome Sequence of a Highly Virulent pvl-positive Vancomycin intermediate-resistant *Staphylococcus aureus* Sequence Type 30. *Current Genomics*, v. 21, n. 2, p. 128–137, 27 mar. 2020. <https://doi.org/10.2174/1389202921666200327105756>.
- [14] CATALAN-MORENO, A. et al. RNA thermoswitches modulate *Staphylococcus aureus* adaptation to ambient temperatures. **Nucleic Acids Research**, vol. 49, n. 6, p. 3409–3426, Abr. 2021. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab117>.
- [15] AUGUSTO, M. F. et al. Pandemic clone USA300 in a Brazilian hospital: detection of a emergent lineage among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from bloodstream infections. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, vol. 11, n. 1, Dez. 2022. <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01154-3>.
- [16] MONTES, O. et al. Clonal Distribution and Antibiotic Susceptibility of *Staphylococcus aureus* from Pediatric Patients: 8-Year Trends in a Children's Hospital in Colombia. **Journal of Tropical Pediatrics**, vol. 67, n. 6, 1 dez. 2021. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmab105>. PMID: 34931252.

## 7. CONCLUSÃO

Neste estudo, demonstramos um aumento significativo das infecções de corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus*, especialmente por MRSA, em crianças e adolescentes. As infecções por MRSA foram mais prevalentes no sexo feminino, e em crianças menores de 3 anos, com a faixa etária abaixo de um ano a mais afetada. Não identificamos uma associação significativa entre infecção por MRSA e o tempo de internação. Observou-se que os óbitos ocorreram com maior frequência do que as altas hospitalares. O aumento da resistência aos antimicrobianos destaca a necessidade urgente de estratégias de controle mais eficazes, tanto no ambiente hospitalar quanto na comunidade. Além disso, o estudo do genoma de uma cepa de MRSA isolada de corrente sanguínea em uma criança, revelou a complexidade ao manejar infecções invasivas causadas por *S. aureus*, bem como os riscos ocultos associados aos genes de resistência e virulência. O uso criterioso de antimicrobianos, juntamente com intervenções preventivas em múltiplas dimensões da saúde, são essenciais para combater a disseminação desses patógenos e melhorar os resultados clínicos, especialmente em populações vulneráveis, como as crianças.

## REFERÊNCIAS

ABD EL-Razik, K. A. et al. Phenotypic and genotypic characterization of erythromycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from bovine subclinical mastitis in Egypt. **Veterinary World**, vol. 16, n. 7, p. 1562–1571, 2023. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2023.1562-1571>.

AHMAD-MANSOUR, N. et al. *Staphylococcus aureus* toxins: An update on their pathogenic properties and potential treatments. **MDPI**. vol. 23, n. 13, p. 677, 2021. <https://doi.org/10.3390/toxins13100677>.

AMOAKO DG, et al. Amoako DG, et al. Genome mining and comparative pathogenomic analysis of an endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clone, ST612-CC8-t1257-SCCmec\_IVd(2b), isolated in South Africa. **Pathogens**. **Pathogens**. vol. 27, n. 8, p. 166, Set. <https://doi.org/2019.10.3390/pathogens8040166>.

AMELIA, S. et al. Prevalence of Panton-Valentine leucocidin (pvl) and exfoliative toxin A (eta) gene within methicillin resistant and sensitive *Staphylococcus aureus* in an urban tertiary referral hospital: A molecular epidemiology pilot study. **F1000 Research**, vol. 12, p. 1002, 18 ago. 2023. <https://doi.org/10.12688/f1000research.134641.2>.

ATCHADE, E. et al. Toxic Shock Syndrome: A Literature Review. **Antibiotics Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**. vol.18, p. 3-96, Jan. 2024. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13010096>.

AUGUSTO, M. F. et al. Pandemic clone USA300 in a Brazilian hospital: detection of a emergent lineage among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from bloodstream infections. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, vol. 11, n. 1, Dez. 2022. <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01154-3>.

ARGUDÍN, M. A. et al. Epidemiology of the *Staphylococcus aureus* CA-MRSA USA300 in Belgium. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. vol. 40, n. 11, p. 2335-2347, Jun. 2021. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04286-3>.

AVEDISSIAN, S. N. et al. Antimicrobial prescribing for treatment of serious infections caused by *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pediatrics: an expert review. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**. vol.19, p. 1107-1116, Sep. 2021. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1886923>.

BAI, A. D. et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia mortality across country income groups: A secondary analysis of a systematic review. **International Journal of Infectious Diseases Elsevier**. Vol. 122, p.405-411, Set. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.06.026>.

BARCUDI, D. et al. Different evolution of *S. aureus* methicillin-resistant and methicillin-susceptible infections, Argentina. **Heliyon**, vol. 10, n. 1, p. 22610, 15 Jan. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e22610>.

CARDENAS-COMFORT, C. et al. Follow-up Blood Cultures in Children With *Staphylococcus aureus* Bacteremia. **Pediatrics**. v. 146, n. 6, p. 2020-1821, Dez. 2020. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1821>.

CASSAT, J. E.; THOMSEN. *Staphylococcus aureus* Infections in Children. **Current Opinion in Infectious Diseases**. vol. 1, n.34, p. 510-518, Out. 2021. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000752>.

CATALAN-MORENO, A. et al. RNA thermoswitches modulate *Staphylococcus aureus* adaptation to ambient temperatures. **Nucleic Acids Research**, vol. 49, n. 6, p. 3409–3426, Abr. 2021. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab117>.

CHANAYAT, Y. et al. The SCCmec Types and Antimicrobial Resistance Among Methicillin-Resistant *Staphylococcus* species isolated from dogs with superficial pyoderma. **Veterinary Sciences**, v. 8, n. 5, p. 85, Maio. 2021. <https://doi.org/10.3390/vetsci8050085>.

CHAMON, R. C. et al. Genome Sequence of a Highly Virulent pvl-positive Vancomycin intermediate-resistant *Staphylococcus aureus* Sequence Type 30. **Current Genomics**. v. 21, n. 2, p. 128–137, 27 mar. 2020. <https://doi.org/10.2174/1389202921666200327105756>.

CHEN, C.; HUANG, Y. New epidemiology of *Staphylococcus aureus* infection in Asia. **European Society of Clinical Infectious Diseases**, v. 20, n. 7, p. 605–623, 2014. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12705>.

CHEUNG, G. Y. C.; BAE, J. S.; OTTO, M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. **Virulence Bellwether Publishing**. vol. n. 12, p. 547-569, Dec. 2021. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1878688>.

CHOI, S. H. et al. Risk Factors for Recurrent *Staphylococcus aureus* Bacteremia. **Clinical Infectious Diseases**, v. 72, n. 11, p. 1891–1899, 1 jun. 2021. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa80>.

COBOS-CARRASCOSA, E. et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in children: Changes during eighteen years. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 34, n. 12, p. 1329–1334, 1 dez. 2015. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000907>.

COMFORT C .C, et al. Follow-up Blood Cultures in Children With *Staphylococcus aureus* Bacteremia. **Pediatrics**. vol. 146, p. 2020-1821, Dec. 2020. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1821>.

CONG, Y.; YANG, S.; RAO, X. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* infections: A review of case updating and clinical features. **Journal of Advanced Research**. vol.12, n. 21, p. 169-176, Jan. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2019.10.005>.

COSTA S. F, et al. The role of GpsB in *Staphylococcus aureus* cell morphogenesis. **mBio**. vol 13, n. 15, p. 323-523, Fev. 2024. <https://doi.org/10.1128/mbio.03235-23>.

CRANDALL, H. et al. Clinical and molecular epidemiology of invasive *Staphylococcus aureus* infection in Utah children; continued dominance of MSSA over MRSA. **PLoS ONE**, v. 15, n.9, p. 238-991, Set. 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238991>.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 31st ed. CLSI suplemente M100 (ISBN 978-6840440-104-8). **Laboratory Standards institute**, USA, 2021.

DA SILVA, L. O. P.; ABRANTES, J. A.; NOGUEIRA, J. M. DA R. O uso indiscriminado de antimicrobianos durante a pandemia da COVID-19 como possível fator influenciador da resistência bacteriana em efluentes hospitalares no Brasil. **Contribuciones a las Ciencias Sociales**, v. 17, n. 3, p. 4360, Mar. 2024. <https://doi.org/10.55905/revconv.17n.3-009>.

DEL ROSAL, T. et al. Staphylococcus aureus nasal colonization in Spanish children. The COSACO nationwide surveillance study. **Infection and Drug Resistance**, v. 13, p. 4643–4651, 2020. <https://doi.org/10.2147/IDR.S282880>.

DUARTE, F. C. et al. Fatal sepsis caused by mecA-positive oxacillin-susceptible Staphylococcus aureus: First report in a tertiary hospital of southern Brazil. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 25, n. 4, p. 293–297, 2019. doi/10.1016/j.jiac.2018.09.010.

ENDRES, J. L. The Staphylococcus Aureus IrgAB Operon Encodes a Holin-Like The Staphylococcus Aureus IrgAB Operon Encodes a Holin-Like Protein Involved in Pyruvate Transport Protein Involved in Pyruvate Transport. 2021. **Theses & Dissertations**. p. 557 Disponível em: <<https://digitalcommons.unmc.edu/etd>>.

JIMENEZ, I. G. E., et al. Antimicrobial Susceptibility Patterns of *Staphylococcus aureus* in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **JAMA Dermatol**. vol. 1, n. 160, p. 1171-1181, Nov. 2024. <https://doi.org/doi:10.1001/jamadermatol>.

FORD, C. A.; HURFORD, I. M.; CASSAT, J. E. Antivirulence Strategies for the Treatment of Staphylococcus aureus Infections: **A Mini Review**. **Frontiers in Microbiology**. vol. 14, n.11, p. 632-706, Jan. 2021. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.632706>.

FRITZ, S. A.; BUBECK WARDENBURG, J. A path forward for *Staphylococcus aureus* vaccine development. **The Journal of Experimental Medicine**. vol. 7, n. 10, p. 221, Out. 2024. <https://doi.org/10.1084/jem.20240002>.

GAGLIOTTI, C. et al. Staphylococcus aureus bloodstream infections: Diverging trends of meticillin-resistant and meticillin-susceptible isolates, EU/EEA, 2005 to 2018. **Eurosurveillance**, v. 26, n. 46, 18, Nov. 2021. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.46.2002094>.

GONÇALVES, B. R. et al. Análise do padrão de resistência antimicrobiana e dos fatores de risco das infecções estafilocócicas no período neonatal em um hospital de referência em pediatria: uma coorte retrospectiva. **Atena**. vol. 20, p. 68–80, Abril, 2023. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.34775.14249>.

GREGORIO, S. DI et al. Genomic Epidemiology of CC30 Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains from Argentina Reveals Four Major Clades with Distinctive Genetic Features. **ASM Journals**. 2021. vol. 10, n. 6, p. 1297-20, Mar. 2021. <https://doi.org/0.1128/mSphere.01297-20>. PMID: 33692199.

GUO, Y. et al. Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology Frontiers Media**. vol. n. 10, p. 107, Mar. 2020. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00107>.

GUTIERREZ-TOBAR, I. et al. Epidemiological and microbiological characteristics of *S. aureus* pediatric infections in Colombia 2018–2021, a national multicenter study (Staphylored Colombia). **Frontiers in Pediatrics**, vol. 12, n. 12, p. 138, Jun. 2024. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1386310>.

HABIB G, et al. Teicoplanin associated gene *tcaA* inactivation increases persister cell formation in *Staphylococcus aureus*. **Front Microbiol**. vol. 13, n. 14, 2023. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1241995>.

HAMDY, R. F. et al. Risk Factors for Complications in Children with *Staphylococcus aureus* Bacteremia. **Journal of Pediatrics**. vol. 208, p.214-220, Maio 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.12.002>.

HORNE, C. et al. Low prevalence of borderline oxacillin resistant *Staphylococcus aureus* (BORSA) in a tertiary care hospital in South Carolina. **Infection Prevention in Practice**, v. 6, n. 4, 1, p. 100-414, Dez. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2024.100414>.

HOWDEN, B. P. et al. *Staphylococcus aureus* host interactions and adaptation. Nature Reviews Microbiology. **Nature Research**. vol.21, n. 6, p. 380-395, Jun. 2023. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00852-y>.

IMANISHI, I. et al. Exfoliative toxin E, a new *Staphylococcus aureus* virulence factor with host-specific activity. **Scientific Reports**. v. 9, n. 1, p. 16-336, Dez. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52777-3>.

INAGAKI, K. et al. Methicillin-Susceptible and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia-Nationwide Estimates of 30-day Readmission, In-hospital Mortality, Length of Stay, and Cost in the USA. **Oxford**. Vol. 27, n. 69, p. 2112-2118, Nov. <https://doi.org/2019.10.1093/cid/ciz123>. PMID: 30753447.

JENUL C.; Horswill A.R. Regulation of *Staphylococcus aureus* Virulence. **Microbiol Spectr**. vol.7, n.10, 0031-2018, Abri. 2019. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0031-2018>.

JIANG, J. H. et al. Virulence attributes of successful methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lineages clinical microbiology reviews. **American Society for Microbiology**. vol. 20, n. 36, p. 14-822, Dec. 2023. <https://doi.org/10.1128/cmr.00148-22>.

JIANG, M. et al. Phage transcription activator RinA regulates *Staphylococcus aureus* virulence by governing *sarA* expression. **Genes and Genomics**, v. 45, n. 2, p. 191–202, 1 fev. 2023. <https://doi.org/10.1007/s13258-022-01352-8>.

KALU, I. C.; KAO, C. M.; FRITZ, S. A. Management and Prevention of *Staphylococcus aureus* Infections in Children. **Infectious Disease Clinics of North America**. Vol. 36, n.1, p. 73-100, Mar. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.11.006>.

KAWASUJI, H. et al. Effectiveness and Safety of Linezolid Versus Vancomycin, Teicoplanin, or Daptomycin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Systematic Review and Meta-Analysis. **AntibioticsMDPI**. vol. 2, n. 24, p. 6971, Abr. 2023. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12040697>.

KOUIJZER, I. J. E.; FOWLER, V. G.; TEN OEVER, J. Redefining *Staphylococcus aureus* bacteremia: A structured approach guiding diagnostic and therapeutic management. **Journal of Infection**. vol. 86, n. 1, p. 9-13, Jan. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.10.042>.

KUMAR S, et al. Structural basis of inhibition of a transporter from *Staphylococcus aureus*, NorC, through a single-domain camelid antibody. **Commun Biol**. vol. 5, n. 4, p. 836, Jul. 2021. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02357-x>.

KWIECINSKI, J. M.; HORSWILL, A. R. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: pathogenesis and regulatory mechanisms. **Current Opinion in Microbiology Elsevier**. vol.53, p. 51-60, Fev. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.02.005>.

KRISHNAPPA G, et al. Structural and biochemical insights into the bacteriophage PlyGRCS endolysin targeting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and serendipitous discovery of its interaction with a cold shock protein C (CspC). **Protein Sci**. Vol. 32, n. 9, p. 4737, Set. 2023. <https://doi.org/10.1002/pro.4737>.

LADE, H., KIM, J. S. Bacterial Targets of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. **Antibiotics**. vol. 10, n. 4, p. 308, Mar. 2021. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040398>.

LAM, J. C.; STOKES, W. The Golden Grapes of Wrath – *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Clinical Review. **American Journal of Medicine**. vol. 136, n.1, p. 19-26, Jan. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.09.017>.

LAWAL, O. U. et al. A 6-Year Update on the Diversity of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clones in Africa: A Systematic Review. **Frontiers in Microbiology Frontiers**. vol. 3, n. 13, Maio 2022. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.860436>.

LA VECCHIA, A. et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* in children in a tertiary care pediatric hospital in Milan, Italy, 2017—2021. **Italian Journal of Pediatrics**. vol. 48, n. 48, p. 67, Dez. 2022. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01333-3>.

LOTUFO, A., et al. Infecções de corrente sanguínea por *Staphylococcus* spp. em pacientes atendidos no complexo hospitalar de são bernardo do campo: determinação da prevalência e seu perfil de suscetibilidade. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. vol. 26, p. 102-441, Set. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2022.102564>.

LEME, R. C. P.; BISPO, P. J. M.; SALLES, M. J. Community-genotype methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in Latin America: a systematic review. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**. vol.25, n. 1, p. 101-539, Jan. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101539>.

LESSA DE MENEZES, I.; MOURA PONE, S.; DA SILVA PONE, M. V. Clinical, demographic characteristics and antimicrobial resistance profile of *Staphylococcus aureus*

isolated in clinical samples from pediatric patients in a tertiary hospital in Rio de Janeiro: 7-year longitudinal study. **BMC Infectious Diseases**, v. 24, n. 1, p. 1081, Dez. 2024. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09986-7>.

LUAN, L.; CHI, Z.; LIU, C. Chinese White Wax Solid Lipid Nanoparticles as a Novel Nanocarrier of Curcumin for Inhibiting the Formation of *Staphylococcus aureus* Biofilms. **Nanomaterials**. v. 9, n. 5, p. 763, Mai. 2019. <https://doi.org/10.3390/nano9050763>.

LUIZ DE OLIVEIRA, N.; MEDEIROS, C. Atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico de *Hymenaea stigonocarpa* (Mart. Ex Hayne) em associação com antimicrobianos frente a *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina. **Universidade Federal de Pernambuco**. vol. 1, p. 3-53, Abril. 2023. <https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/50297/4/>.

MINTER, D. J. et al. Executive Summary: State-of-The-Art Review: Contemporary Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Controversies in Clinical Practice. *Clinical Infectious Diseases*. **Oxford University**. Vol. 30, n. 77, p. 1489-1491, Dez.2023. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad525>.

MOGOI N. M, et al. *Staphylococcus aureus* associated with surgical site infections in Western Kenya reveals genomic hotspots for pathogen Evolution. **Access Microbiology**. vol. 27, n. 4, p. 734, Jun. 2024. <https://doi.org/10.1099/acmi.0.000734.v4>.

MONTES, O. et al. Clonal Distribution and Antibiotic Susceptibility of *Staphylococcus aureus* from Pediatric Patients: 8-Year Trends in a Children's Hospital in Colombia. **Journal of Tropical Pediatrics**, vol. 67, n. 6, 1 dez. 2021. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmab105>. PMID: 34931252.

NAJI HASAN, R.; ABDAL KAREEM JASIM, S. Detection of Panton-Valentine Leukocidin and *mecA* genes in *Staphylococcus aureus* isolated from Iraqi patients. **Archives of Razi Institute**. v. 76, n. 4, p. 931–936, Nov. 2021. <https://doi.org/10.22092/ari.2021.355962.1751>.

NAMBIAR, K. et al. Survival following *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: A prospective multinational cohort study assessing the impact of place of care. **Journal of Infection**, v. 77, n. 6, p. 516–525, 1 dez. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.08.015>.

NOVICK, R. P.; Bouanchaud, D. Extrachromosomal Nature of Drug Resistance. **Health Research Institute of the City of New York**. vol. 1, p. 1-16, Mar. 1987. <https://doi.org/10.1128/mr.51.1.88-134.1987>.

OLSEN, K. et al. Obesity and *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization among Women and Men in a General Population. **PLoS ONE**, vol. 8, n. 7, p. 63-617, Maio2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063716>.

PATERNINA-DE LA OSSA, R. et al. Is community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) an emerging pathogen among children in Brazil? **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 22, n. 5, p. 371–376, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.10.276>.

PIEWNGAM, P. et al. Alternative approaches to treat bacterial infections: targeting quorum-sensing. **Expert Rev Anti Infect Ther.** vol. 13, n. 18, p. 499-510, Jun. 2020. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1750951>.

POURNARAS, S. et al. Driving Forces of Mechanisms Regulating Oxacillin-Resistance Phenotypes of MRSA: Truly Oxacillin-Susceptible *mecA*-Positive *Staphylococcus aureus*. **Microbes in Health and Disease.** Vol. 21, n. 16, p. 2048-2053, Mai. 2015. <https://doi.org/10.2174/1381612821666150310103754>.

RAHMAN M. M, et al. The *Staphylococcus aureus* Methicillin Resistance Factor FmtA Is a D-Amino Esterase That Acts on Teichoic Acids. **Mbio.** vol. n. 7, p. 2070-15, Fev. 2015. <https://doi.org/10.1128/mBio.02070-15>.

RANA, E. A.; FAZAL, M. A.; ALIM, M. A. Frequently used therapeutic antimicrobials and their resistance patterns on *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in mastitis affected lactating cows. **International Journal of Veterinary Science and Medicine.** vol. 28, n. 10, p. 1–10, Fev. 2022. <https://doi.org/10.1080/23144599.2022.2038494>.

RICHE, C. V. W. et al. Epidemiology and risk factors for mortality among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremic patients in Southern Brazil. **PLoS ONE**, v. 18, n. 4, Abri. 2023. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283774>.

RODRIGUES, J. L. N. et al. Determinação do perfil de resistência ampliada em bactérias gram negativas e impacto na mortalidade em Hospital Universitário no Brasil: conhecendo o inimigo. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, vol. 26, p. 102238, Jan. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.102238>.

SAMSUDIN, N. et al. Underdiagnosis of Borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* (BORSA)-Case series. **Malays J Pathol.** vol. 1, n. 46, p. 95-102, Abri. 2024. PMID: 38682849.

SANTOS, R. R. F. et al. Os impactos da Pandemia no Brasil na Resistência a Antibióticos: uma revisão de literatura. **Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia.** v. 11, n. 1, Jul. 2023. <https://doi.org/10.16891/2317-434X.v11.e1.a2023.pp1768-1771>.

SASSINE, J. et al. Functional redundancy of division specific penicillin-binding proteins in *Bacillus subtilis*. **Molecular Microbiology**, v. 106, n. 2, p. 304–318, 1 out. 2017. <https://doi.org/10.1111/mmi.13765>.

SMITH, J. T. et al. Genomic epidemiology of methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* from bloodstream infections. **BMC Infectious Diseases.** v. 21, n. 1, p. 529, Dez. 2021. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06293-3>.

SHINEFIED, H., et al. Use of a *Staphylococcus aureus* conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. **NEJM.** vol.14, n. 346, p. 491-6, Fev. 2002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011297>.

SORENSEN, M. et al. Allergic disease and *Staphylococcus aureus* carriage in adolescents in the Arctic region of Norway. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 27, n. 7, p. 728–735, Nov. 2016. <https://doi.org/10.1111/pai.12595>.

SOUZA, S. R. et al. Demographic fluctuations in bloodstream *Staphylococcus aureus* lineages configure the mobile gene pool and antimicrobial resistance. **Nature**. vol. 2, n. 14, p. 1-12, Mai. 2024. <https://doi.org/10.1038/s44259-024-00032-9>.

SPAULDING, A. B. et al. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* infections in patients admitted to freestanding pediatric hospitals, 2009-2016. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 39, n. 12, p. 1487–1490, 1 dez. 2018. <https://doi.org/10.1017/ice.2018.259>.

SPAULDING, A. B. et al. Epidemiology of bloodstream infections in hospitalized children in the United States, 2009-2016. **Clinical Infectious Diseases**, v. 69, n. 6, p. 995–1002, Ago. 2019. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1030>. PMID: 30534940.

THOMSEN, I. P. et al. Molecular Epidemiology of Invasive *Staphylococcus aureus* Infections and Concordance with Colonization Isolates. **Journal of Pediatrics**, vol. 210, p. 173–177, Jul. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.03.004>.

TUNER, A. T. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. **Nat Ver Microbiol**. vol. 17. P. 203-218, Abri. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0147-4>

TIAN, L.; ZHANG, Z.; SUN, Z. Antimicrobial resistance trends in bloodstream infections at a large teaching hospital in China: A 20-year surveillance study (1998-2017). **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, vol. 8, n. 1, Mai. 2019. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0545-z>.

TONG, S. Y. C. et al. Effect of Vancomycin or Daptomycin with vs Without an Antistaphylococcal  $\beta$ -Lactam on Mortality, Bacteremia, Relapse, or Treatment Failure in Patients with MRSA Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, vol. 323, n. 6, p. 527–537, Fev. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0103>.

TASNEEM, U., et al. Co-occurrence of antibiotic resistance and virulence Genes in Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Isolates from Pakistan. **Afr Health Sci**. vol. 22, n. 1, p. 486-495, Mar. 2022. <https://doi.org/doi:10.4314/ahs.v22i1.57>. PMID: 36032437.

TURNER, N. A. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. **Nature Reviews Microbiology**. vol. 17, n. 4, p. 203-218, Abr. 2019. doi: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0147-4>.

UEHARA, Y. Current Status of Staphylococcal Cassette Chromosome mec (SCCmec). **Antibiotics**, v. 11, n. 1, p. 86, Jan. 2022. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11010086>.

WANG, X. et al. Molecular characteristics of community-associated *Staphylococcus aureus* isolates from pediatric patients with bloodstream infections between 2012 and 2017 in Shanghai, China. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, n. 11p. 1–9, Jun. 2018. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01211>.

WELDEGEBREAL, F. et al. Nasal carriage rate, associated factors, and antimicrobial susceptibility patterns of methicillin resistance *Staphylococcus aureus* among pre-clinical

undergraduate students at the College of Health and Medical Sciences, Haramaya University, Ethiopia. **Frontiers in Public Health**, v. 12, Mai, 2024. doi:10.3389/fpubh.2024.1354461.

WOLSKA-GĘBARZEWSKA, M.; MIĘDZOBRODZKI, J.; KOSECKA-STROJEK, M. Current types of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) in clinically relevant coagulase-negative staphylococcal (CoNS) species. **Critical Reviews in Microbiology**. 2023. vol.50, n. 6, p. 1020-1036, Nov. 2024. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2023.2274841>.

WONG, J. W. H. et al. Prevalence and risk factors of community-associated methicillin-resistant staphylococcus aureus carriage in asia-pacific region from 2000 to 2016: A systematic review and meta-analysis. **Clinical Epidemiology**, vol. 10, p. 1489–1501, 2018. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S160595>.

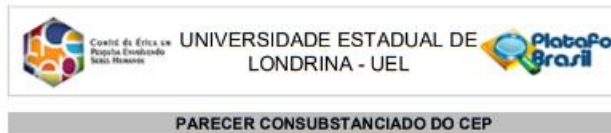
WU, W, et al. Antibacterial and antibiofilm efficacy of the preferred fractions and compounds from *Euphorbia humifusa* (herba euphorbiae humifusae) against *Staphylococcus aureus*. **Journal of Ethnopharmacology**. vol. 306, p. 378-8741, Abri. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116177>.

WU, X., et al. A multicentric study on clinical characteristics and antibiotic sensitivity in children with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. **Zhonghua Er Ke Za Zhi**. vol. 2, n. 58, p. 628-634, Agost. 2020. <https://doi.org/doi:10.3760/cma.j.cn112140-20200505-00469>.

ZANG F, et al. Bacitracin-resistant *Staphylococcus aureus* induced in chicken gut and *in vitro* under bacitracin exposure. **Microbial Pathogenesis**. vol. 191, Jun. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.106666>.

## ANEXO

### ANEXO A - Parecer de Aprovação do Comitê de Ética.



#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

**Pesquisador:** Jaqueline Dario Capobianco

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 28068119.6.0000.5231

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

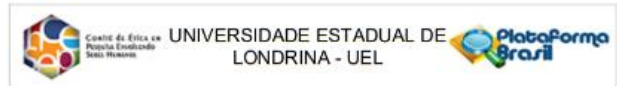
#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.657.522

#### Apresentação do Projeto:

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) estão entre as principais causas de morbimortalidade e são consideradas um problema relevante de saúde pública. Objetivo: avaliar a ocorrência de IRAS em menores de dezoito anos e implantar medidas de controle e prevenção em hospital universitário. Método: Estudo quantitativo retrospectivo e prospectivo a ser realizado nas unidades perinatais (Pronto Socorro Pediátrico, pediatria e UTI-Pediátrica) e em unidades que internam crianças e adolescentes, sendo: Instituto de Diagnóstico e Referencia Epidemiológicos do Hospital Universitário de Londrina (IUR), Londrina, Paraná, Brasil. Para o estudo retrospectivo será realizado a coleta entre os anos de 2010 e 2019, e o estudo prospectivo, de 2019 a 2023, totalizando 14 anos. A coleta de dados se fará por meio de prontuários de notificação de IRAS, laudos laboratoriais e das planilhas de custos do setor administrativo. Após a coleta de dados, será estimado o custeio indireto do tratamento deste grupo etário identificados com IRAS, com base em dados sobre o conhecimento dos profissionais de saúde e estudantes sobre IRAS em <18 anos de idade antes e após a educação em saúde serão coletadas por meio de questionários na temática de este estudo será constituído de três etapas: pré-intervenção para avaliar a qualidade da assistência que medidas de prevenção de IRAS, será realizada a caracterização da assistência à saúde e fatores de risco para IRAS de acordo com roteiro contendo as recomendações para prevenção de infecções; e, por fim, as ações serão norteadas pelo resultado da primeira fase da pesquisa, onde serão identificadas as

**Endereço:** LABESC - Sala 14  
**Bairro:** Campus Universitário  
**UF:** PR  
**Município:** LONDRINA  
**Telefone:** (43)3371-5455  
**CEP:** 86.057-970  
**E-mail:** cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 4.657.522

conformidades com a assistência segura ao paciente para prevenção das infecções, bem como ações de educação para profissionais e estudantes que atuam nas unidades de estudo e; após intervenção, após o período de implantação de protocolos, será realizada análise comparativa entre os períodos pré-intervenção e pós-intervenção das medidas com objetivo de avaliar o impacto nas variáveis selecionadas e a aderência aos indicadores de qualidade. Os dados serão tabulados no programa Excel (Microsoft®) e, posteriormente, analisados no software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 20. Contribuições: espera-se com este projeto reduzir as taxas de mortalidade, os custos hospitalares e melhorar o conhecimento dos profissionais e estudantes, bem como fortalecer a produção científica do tema nacional e internacionalmente.

O adendo consiste na inclusão dos seguintes objetivos específicos no projeto de pesquisa acima citado:

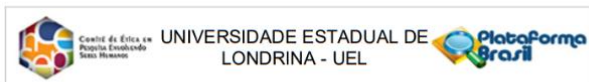
- oferecer, por meio de um atendimento multiprofissional e multidisciplinar, atenção integral à saúde do paciente, com envolvimento da odontologia, a fim de desenvolver atividades que complementem os trabalhos prestados pela equipe de saúde, proporcionando melhores condições ao paciente, evitando complicações e contribuindo no diagnóstico, prognóstico e tratamento das doenças do Sistema Estomatognático;
  - contribuir para a melhora da qualidade dos serviços prestados em âmbito hospitalar, por meio de ações que favoreçam a diminuição dos índices de morbimortalidade por doenças sistêmicas associadas à má condição bucal;
  - contribuir para a pesquisa científica e tecnológica junto a equipe de pesquisa do projeto, e assim, contribuir para a formação dos alunos de graduação e pós-graduação.
- Portanto, acrescentamos aos métodos o "PROTÓCOLO DE HIGIENE BUCAL DA ODONTOLOGIA NAS UNIDADES PEDIÁTRICAS DO HU/UEL", descrito abaixo, neste mesmo documento.

A inclusão destes objetivos neste projeto será de grande importância para a obtenção de informações sobre o papel do ambiente bucal no desenvolvimento das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), principalmente quando relacionadas à pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) e a sepsis, além da importância dos cuidados da cavidade oral na prevenção destas infecções.

Solicita também a troca de pesquisadores participantes, devidamente justificada.

**Endereço:** LABESC - Sala 14  
**Bairro:** Campus Universitário  
**UF:** PR  
**Município:** LONDRINA  
**Telefone:** (43)3371-5455  
**CEP:** 86.057-970  
**E-mail:** cep268@uel.br

Página 02 de 08



Continuação do Parecer: 4.657.522

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Avaliar e implantar medidas de controle e prevenção das Infecções Relacionadas à Saúde e sepse entre menores de dezoito anos em hospital universitário público.

**Objetivo Secundário:**

•Caracterizar o grupo etário quanto às variáveis clínico-epidemiológicas; •Identificar os fatores de risco para o desenvolvimento das IRAS e sepse, sítios das infecções e perfil de sensibilidade dos patógenos aos agentes antimicrobianos;•Identificar as classes dos antimicrobianos mais utilizados no tratamento das IRAS e sepse;•Realizar educação em saúde para os profissionais e estudantes da instituição sobre IRAS e sepse; •Elaborar, validar, implantar e avaliar plataforma digital (curso online) sobre sepse e manejo da sepse como atividade de educação permanente em saúde dos profissionais e estudantes;•Implementar protocolos para identificação e tratamento das IRAS e sepse;•Analisar o impacto da implementação e seguimento dos protocolos de IRAS e sepse;•Estimar os custos hospitalares relacionados à hospitalização de menores de dezoito anos com IRAS e sepse até o desfecho clínico.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

O estudo não oferece risco aos menores de 18 anos, tendo em vista que as medidas de prevenção das IRAS e sepse serão elaboradas com base nas diretrizes do Manual de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde: Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2013), que reúne as melhores evidências científicas sobre estratégias de prevenção e controle das IRAS e sepse.

**Benefícios:**

Significativas reduções nas taxas de IRAS e sepse têm sido mostradas por instituições que aplicaram as medidas preventivas recomendadas pelos órgãos de referência nacional e internacional (BRASIL, 2013). Além do benefício direto aos <18

Endereço: LABESC - Sala 14  
Bairro: Campus Universitário  
UF: PR Município: LONDRINA  
Telefone: (43)3371-5455  
CEP: 86.057-970  
E-mail: cep269@uel.br



Continuação do Parecer: 4.657.522

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Avaliar e implantar medidas de controle e prevenção das Infecções Relacionadas à Saúde e sepse entre menores de dezoito anos em hospital universitário público.

**Objetivo Secundário:**

•Caracterizar o grupo etário quanto às variáveis clínico-epidemiológicas; •Identificar os fatores de risco para o desenvolvimento das IRAS e sepse, sítios das infecções e perfil de sensibilidade dos patógenos aos agentes antimicrobianos;•Identificar as classes dos antimicrobianos mais utilizados no tratamento das IRAS e sepse;•Realizar educação em saúde para os profissionais e estudantes da instituição sobre IRAS e sepse. •Elaborar, validar, implantar e avaliar plataforma digital (curso online) sobre sepse e manejo da sepse como atividade de educação permanente em saúde dos profissionais e estudantes;•Implementar protocolos para identificação e tratamento das IRAS e sepse;•Analisar o impacto da implementação e seguimento dos protocolos de IRAS e sepse;•Estimar os custos hospitalares relacionados à hospitalização de menores de dezoito anos com IRAS e sepse até o desfecho clínico.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

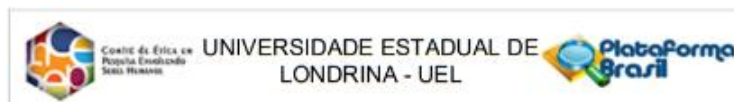
**Riscos:**

O estudo não oferece risco aos menores de 18 anos, tendo em vista que as medidas de prevenção das IRAS e sepse serão elaboradas com base nas diretrizes do Manual de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde: Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2013), que reúne as melhores evidências científicas sobre estratégias de prevenção e controle das IRAS e sepse.

**Benefícios:**

Significativas reduções nas taxas de IRAS e sepse têm sido mostradas por instituições que aplicaram as medidas preventivas recomendadas pelos órgãos de referência nacional e internacional (BRASIL, 2013). Além do benefício direto aos <18

Endereço: LABESC - Sala 14  
Bairro: Campus Universitário  
UF: PR Município: LONDRINA  
Telefone: (43)3371-5455  
CEP: 86.057-970  
E-mail: cep269@uel.br



Continuação do Parecer: 4.657.522

Declaração de Instituição e Infraestrutura	ParecerHU.pdf	16/01/2020 20:31:59	Jaqueline Dario Capobianco	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	05/07/2019 11:56:22	NATALY TSUMURA INOCENCIO SOARES	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	05/07/2019 11:32:57	NATALY TSUMURA INOCENCIO	Aceito
Outros	Termo_Confidencialidade_Sigilo.pdf	03/07/2019 23:04:00	NATALY TSUMURA INOCENCIO	Aceito
Outros	FICHA_NOTIFICACAO_INFECCAO.pdf	03/07/2019 23:00:56	NATALY TSUMURA INOCENCIO	Aceito
Outros	Check_list.pdf	03/07/2019 22:56:46	NATALY TSUMURA INOCENCIO	Aceito
Outros	Protocolo_sepse.pdf	03/07/2019 22:55:23	NATALY TSUMURA INOCENCIO	Aceito
Outros	Pre_Testes.pdf	03/07/2019 22:53:27	NATALY TSUMURA INOCENCIO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	consentimento.pdf	03/07/2019 18:24:09	NATALY TSUMURA INOCENCIO SOARES	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

LONDRINA, 19 de Abril de 2021

Assinado por:  
Adriana Lourenço Soares Russo  
(Coordenador(a))