

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**Distribuição dos SCCmec tipos I, II, III e IV em *Staphylococcus aureus*
meticilina-resistente isolados de pacientes do
Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

Keli Cristine Reiter

Orientador: Prof. Dr. Afonso Luís Barth

Dissertação de Mestrado

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**Distribuição dos SCCmec tipos I, II, III e IV em *Staphylococcus aureus*
meticilina-resistente isolados de pacientes do
Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

Keli Cristine Reiter

Orientador: Prof. Dr. Afonso Luís Barth

Dissertação de Mestrado

2009

Sumário

1	Agradecimentos.....	pág 6
2	Resumo.....	pág 8
3	Lista de Figuras e Tabelas.....	pág 10
4	Lista de Abreviaturas.....	pág 11
5	Introdução.....	pág 12
6	Revisão da Literatura.....	pág 14
6.1	Epidemiologia dos MRSA.....	pág 14
6.2	MRSA hospitalar (HA-MRSA) e comunitário (CA-MRSA).....	pág 16
6.3	Características genéticas dos MRSA.....	pág 18
6.3.1	Regulação do elemento <i>SCCmec</i>	pág 19
6.3.2	Composição do elemento <i>SCCmec</i>	pág 20
6.3.3	Estrutura do elemento <i>SCCmec</i>	pág 23
6.3.4	Outros determinantes genéticos do <i>SCCmec</i>	pág 25
6.3.5	Região <i>junkyard</i>	pág 27
6.3.6	Tipagem do elemento <i>SCCmec</i>	pág 29
6.4	Distribuição dos tipos de <i>SCCmec</i>	pág 31

6.4.1 SCC <i>mec</i> no mundo.....	pág 31
6.4.2 SCC <i>mec</i> no Brasil.....	pág 32
7 Objetivos.....	pág 34
7.1 Objetivos específicos.....	pág 34
8 Referências bibliográficas da revisão.....	pág 35
9 Artigo científico versão inglês: “Community-Acquired MRSA: Is it a real threat for inpatients?”.....	pág 46
10 Considerações finais.....	pág 64
11 Anexo 1: Extração do DNA bacteriano por lise térmica.....	pág 66
12 Anexo 2: PCR para <i>mecA</i>	pág 67
13 Anexo 3: PCR para SCC <i>mec</i>	pág 69
14 Anexo 4: Eletroforese.....	pág 74
15 Anexo 5: Preparo dos reagentes utilizados no PCR.....	pág 75
15.1 Preparo do tampão TE (10 mM TRIS - 1 mM EDTA).....	pág 75
15.2 Preparo da solução de dNTP's.....	pág 75
15.3 Preparo da solução de cada primer.....	pág 76
15.4 Preparo do tampão TBE (10x) concentrado.....	pág 77
15.5 Preparo do gel de agarose.....	pág 77

16	Anexo 6: Dados epidemiológicos dos pacientes.....	pág 78
	Tabela I. Dados epidemiológicos dos pacientes com infecção por <i>S. aureus</i>	pág 78
17	Anexo 7: Perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos.....	pág 87
	Tabela II. Tabela perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos (<i>S. aureus</i>).....	pág 87
18	Anexo 8: Tipagem SCC <i>mec</i> e <i>mecA</i>	pág 96
	Tabela III. Resultados da prevalência do gene <i>mecA</i> e da tipagem do SCC <i>mec</i>	pág 96

1 Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Afonso Luís Barth, orientador desta dissertação, por toda sabedoria e compreensão e, acima de tudo, competência.

À Prof^a. Dra. Ana Lúcia Peixoto de Freitas, co-orientadora desta dissertação, por sua imensa ajuda, interesse e presença incontestável.

À Ms. Alice B. M. Pinheiro Machado, carinhosamente co-orientadora desta dissertação, por sua imensa dedicação e sábias idéias. Uma pessoa especial para este trabalho, com todo seu detalhismo e competência incomuns.

À Ms. Ana Lúcia Souza Antunes por ser a responsável pela concretização desse sonho, por sempre me incentivar na busca do conhecimento e principalmente, pela constante confiança em mim depositada.

À Prof^a Dra. Ana Paula Guedes Frazzon, por proporcionar discussões e sugestões que serviram e servirão para o meu crescimento, aprendizado e incentivo à pesquisa.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) por conceder seus estabelecimentos e laboratórios para a realização da parte experimental deste trabalho.

Aos bioquímicos da Unidade de Microbiologia e Biologia Molecular do HCPA pela colaboração e auxílio no bom andamento deste trabalho.

A todos os meus amigos e amigas que sempre estiveram presentes me aconselhando e incentivando com carinho e dedicação: Lisandra, Camille, Cyntia, Rodrigo, Aline, Larissa, Cecília, Fernanda.

A todas estagiárias que de alguma forma se encantaram com a pesquisa e, para minha sorte, deixaram sua marca no desenvolvimento deste trabalho.

Ao Fundo de Investimento à Pesquisa e Eventos (FIPE) pelo apoio e financiamento concedidos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) por possibilitar o desenvolvimento deste

trabalho.

Ao Complexo Hospitalar Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA) por me acolher como profissional e possibilitar a conclusão deste trabalho.

Aos meus familiares que sempre me deram amor e força, valorizando meus potenciais. Ao meu pai Acelor pela confiança, a minha irmã Nana pelo companheirismo e a minha mãe Rosane pelo incentivo ininterrupto e desprendido em sempre buscar o conhecimento.

Ao meu noivo Cassiano, por acreditar no meu sonho, valorizar minha dedicação constante à pesquisa e, principalmente, por sempre estar ao meu lado. Sua compreensão e companheirismo significaram muito para a conclusão deste trabalho.

Enfim, a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a execução dessa Dissertação de Mestrado.

2 Resumo

Staphylococcus aureus resistente a meticilina (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus* - MRSA) é um patógeno frequentemente hospitalar encontrado em diversos locais do mundo, e vem sendo encarado como uma nova ameaça que parte da comunidade. O fenótipo clássico do MRSA é devido à produção de uma proteína ligante de penicilina modificada (PBP-2a), codificada pelo gene *mecA*. Esse gene, por sua vez, é carregado em um elemento genético móvel chamado *staphylococcal cassette chromosome* (SCCmec). Além da resistência aos antibióticos β -lactâmicos, esse elemento contém outros determinantes de resistência que contribuem para caracterizar diferentes tipos de SCCmec. Outras características para a classificação do elemento SCCmec em seus diferentes tipos são seus dois complexos essenciais, *mec* e *ccr*, o que resulta na identificação de sete SCCmec distintos: I a VII, cada tipo com suas peculiaridades. Recentemente um novo tipo está sendo proposto (tipo VIII), que surgiu a partir de recombinação homóloga e ainda está em estudo.

Por mais de 40 anos após o início do seu reconhecimento, infecções por MRSA foram confinadas a pacientes que tiveram extensivo contato com o sistema hospitalar de saúde. Entretanto, a epidemiologia do *S. aureus* está mudando e infecções em pacientes que tiveram pouco ou nenhum contato com o sistema hospitalar de saúde nos últimos anos já foram intensamente descritas. Recentemente, estes organismos emergiram como a maior causa de infecções adquiridas da comunidade, gerando a classificação atualmente aceita para MRSA: MRSA adquirido no hospital (*healthcare-acquired MRSA* - HA-MRSA) e adquirido na comunidade (*community-acquired MRSA* - CA-MRSA). Além de diferenças circunstanciais, grandes diferenças genotípicas existem entre esses dois grupos de MRSA, o que tem determinado grande número de estudos relacionados com a epidemiologia de MRSA através da tipagem do SCCmec.

Neste estudo, foi determinada a prevalência do gene *mecA* bem como a distribuição dos tipos de SCCmec mais comuns e extensivamente estudados (I, II, III e IV) em um total de 365 HA-MRSA, durante 2007-2008. Os resultados foram interpretados em conjunto com o perfil de susceptibilidade a diversos antibióticos. O gene *mecA* foi encontrado em 148 (40,5%) isolados e 68,5% destes pertenciam ao SCCmec tipo III, 21,2% ao tipo I e 1,4% aos tipos I e III simultaneamente. Não foram encontrados SCCmec tipos II e IV neste estudo e em 8,9% dos isolados de MRSA a tipagem não foi possível (SCCmec atípico). Os isolados com SCCmec tipo III foram mais resistentes aos antibióticos não-β-lactâmicos quando comparado ao SCCmec tipo I, e esta diferença foi estatisticamente significativa para três antimicrobianos: sulfametoxazol-trimetoprim ($p < 0,001$), doxiciclina ($p < 0,001$) e rifampicina ($p < 0,001$).

Enfim, este estudo demonstrou que o tipo III, que é um cassete de multiresistência, é o tipo de SCCmec mais prevalente entre pacientes hospitalizados neste hospital e que é possível determinar a resistência esperada aos antimicrobianos de acordo com o tipo de SCCmec encontrado. O fato de que o tipo IV não foi encontrado no nosso estudo pode indicar a ausência de CA-MRSA em pacientes hospitalizados no nosso hospital.

3 Lista de Figuras e Tabelas

Tabela 1 – Principais diferenças entre HA-MRSA e CA-MRSA.....	pág 17
Tabela 2 – Classes do complexo <i>mec</i>	pág 22
Tabela 3 – Transposons e Plasmídeos.....	pág 26
Tabela 4 – Variantes estruturais dos SCC <i>mec</i> tipos I a IV.....	pág 28
Tabela 5 – Os principais métodos para tipagem do SCC <i>mec</i>	pág 30
Figura 1 – Esquema da estrutura genética dos tipos de SCC <i>mec</i>	pág 24

4 Lista de Abreviaturas

CA-MRSA (Community-Acquired Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*) – MRSA adquirido na comunidade;

CIM – concentração inibitória mínima para impedir o crescimento bacteriano;

CLSI (Clinical Laboratory Standard Institute) – órgão Norte Americano para padronização de técnicas laboratoriais;

HA-MRSA (Hospital-Acquired Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*) – MRSA adquirido no hospital;

MLST (*Multilocus Sequence Typing*) – tipagem por classificação em tipos sequenciais, onde estes são agrupados em complexos clonais;

MRSA (Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*) – *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina;

MSSA (Methicillin Susceptible *Staphylococcus aureus*) – *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina;

ORF (Open Reading Frame) – janela aberta de leitura;

PBP2a (Penicillin-binding-protein 2a) – proteína ligante de penicilina tipo 2a;

PCR (Polymerase Chain Reaction) – Reação em cadeia da polimerase;

PFGE (Pulsed-Field Gel Electrophoresis) – eletroforese em campo pulsado;

PVL (Panton-Valentine Leukocidin) – leucotoxina estafilocócica chamada Panton-Valentine;

SCCmec (Staphylococcal Cassette Chromosome *mec*) – cassete estafilocócico de resistência que contém o gene *mec*;

UTI – Unidade de Terapia Intensiva.

5 Introdução

A pele humana apresenta um ambiente diverso e habitado por um grande número de bactérias, entre elas várias espécies de *Staphylococcus*, bactérias ubiqüitárias que evoluíram para sobreviver nos variados micro-ambientes encontrados neste complexo órgão¹. *Staphylococcus aureus* é um microrganismo Gram-positivo, oportunista, responsável por uma grande variedade de infecções no ser humano, incluindo bacteremia, endocardite, pneumonia e infecções de pele e ossos. Sua prevalência é especialmente alta em pacientes com Fibrose Cística (FC), onde é causador de infecções respiratórias sérias, sendo encontrado no escarro ou outro espécime clínico do trato respiratório destes pacientes². Devido ao seu potencial patogênico, e a capacidade de se adaptar à pressão seletiva dos antibióticos, pode se disseminar rapidamente, sendo atualmente um patógeno emergente em várias partes do mundo³.

O desenvolvimento dos agentes antimicrobianos foi uma das grandes contribuições da medicina no século passado. Procedimentos cirúrgicos se tornaram mais seguros e doenças, antes fatais, puderam ser tratadas e curadas. Com o surgimento de novos antimicrobianos, sobretudo na década de 80, em conjunto com o avanço dos cuidados médico-hospitalares, ocorreu um aumento abusivo no uso destes medicamentos. Assim, paralelamente à era dos antimicrobianos, apareceu a grande capacidade das bactérias de desenvolver resistência. O aumento da ocorrência de bactérias resistentes aos mais variados antimicrobianos em todo mundo, especialmente nos pacientes hospitalizados, é uma preocupação considerável atualmente. Fatores de risco estabelecidos para estas infecções incluem recente hospitalização, cirurgia, diálise e uso de dispositivos médicos e cateteres percutâneos permanentes⁴.

A penicilina foi o primeiro antibiótico β -lactâmico descoberto para tratar infecções contra cocos Gram-positivos⁵. Contudo, em 1940, logo após sua introdução na terapia, isolados de

estafilococos produtores de β -lactamases foram identificados⁶. Para contrapor o problema dos *S. aureus* resistentes à penicilina, foi produzida a primeira penicilina semi-sintética com anel protegido, chamada metilina, introduzida na clínica em 1959⁷. Entretanto, cepas de *S. aureus* resistentes à metilina (MRSA) rapidamente apareceram⁸. Essa resistência ocorre devido a produção de uma proteína ligante de penicilina modificada (PBP-2a), codificada pelo gene *mecA*, o qual está presente em uma ilha genética móvel denominada SCC*mec*⁹. A tipagem SCC*mec* é considerada uma das ferramentas moleculares mais importantes para entender a epidemiologia e relação clonal de isolados MRSA, e muitos estudos têm mostrado que o SCC*mec* é um veículo para genes de resistência aos antibióticos^{10,11}.

Além da resistência à metilina, esta bactéria também é resistente a todos os antibióticos β -lactâmicos (demais penicilinas, cefalosporinas, carbapenens e aztreonam), uma vez que seu mecanismo de resistência interfere no mecanismo de ação geral desta classe de antimicrobianos⁷. Esta situação resulta na diminuição de opções terapêuticas para o tratamento de infecções causadas pelo microrganismo. Atualmente, a detecção da resistência à metilina é possível nos Laboratórios de Microbiologia graças ao teste fenotípico de Disco-difusão com oxacilina ou cefoxitina, ambos antibióticos β -lactâmicos preditores de resistência à metilina¹².

6 Revisão da literatura

6.1 Epidemiologia dos MRSA

Por mais de 40 anos após o início do seu reconhecimento, infecções por MRSA foram restritas a pacientes que tiveram extensivo contato com o sistema hospitalar de saúde¹³. O número e incidência anuais de infecções por MRSA praticamente triplicaram em comparação às infecções causadas por não-MRSA durante a última década¹⁴. A maioria das infecções causadas por MRSA adquirido em hospital (HA-MRSA) está associada com um número relativamente pequeno de clones epidêmicos espalhados nos diferentes continentes¹⁵. Durante a última década, cinco clones de MRSA identificados pela combinação de diferentes métodos de tipagem molecular – incluindo *Pulsed-Field Gel Eletrophoresis* (PFGE) – se disseminaram pelo mundo: clone Ibérico, Brasileiro, Húngaro, Nova-Iorkino-Japonês e pediátrico^{16,17,18,19,20}.

Entre 1997 e 1999, o SENTRY Antimicrobial Surveillance Program estudou infecções por MRSA em diversos hospitais do mundo e observou uma prevalência de 67% no Japão, 40% na América do Sul, 35% na América Latina, 32% nos Estados Unidos, 26% na Europa e 23% na Austrália²¹. *S. aureus* está entre as duas maiores causas de infecções hospitalares sistêmicas nos Estados Unidos, sendo o agente etiológico em 47% a 52% destas infecções e sendo o responsável por praticamente 50% de todas infecções de origem hospitalar⁴. No Brasil, a ampla distribuição e prevalência do MRSA indicam a necessidade de um programa de vigilância que desenvolva estratégias para melhorar o controle e tratamento de colonização e infecção por MRSA. Um estudo realizado em um hospital de Minas Gerais analisou a prevalência de colonização por *S. aureus* em neonatos, demonstrando uma frequência de colonização total de 49%, sendo que 23% eram MRSA em 2000 e 79% em 2001²². Outro estudo realizado em 2006 em três Hospitais de Porto Alegre

(Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre e Hospital Nossa Senhora da Conceição) mostrou uma prevalência de 48,7% de infecções por *S. aureus*, sendo 41,3% causadas por MRSA²³. Em São Paulo, dos 231 pacientes admitidos nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI's), 87 (37,7%) tiveram infecção por *S. aureus* e destes, 30 (34,5%) eram MRSA²⁴. Na Bahia, durante 1996 e 2004 foram detectadas 6315 culturas positivas, sendo 715 (11,3%) positivas para *S. aureus*. Infecções adquiridas de hospitais abrangeram 59% dos casos e a presença de MRSA foi de 28% (maior prevalência em UTI's do que em outras áreas não críticas (59,4% vs 22,3%)). Uma proporção significativamente maior de infecções hospitalares devido a MRSA foi detectada em 2000-2004 comparado com o período 1996-1999²⁵. Durante o estudo do SENTRY no período de 1997-2001, foi encontrada uma prevalência de 43,8% de MRSA em amostras coletadas de cidades como São Paulo, Rio de Janeiro, Brasília, Porto Alegre e Florianópolis²⁶.

Entretanto, apesar do constante aumento de infecções por MRSA adquirido de hospital, a epidemiologia do *S. aureus* está mudando²⁷. Infecções por MRSA têm sido mais frequentemente caracterizadas em pacientes sem fatores de risco ou predisposição, ou seja, que tiveram pouco ou nenhum contato com o sistema hospitalar de saúde no período anterior a aquisição da infecção^{28,29}. Recentemente, estes organismos emergiram como a maior causa de infecções adquiridas da comunidade. Estudos nos EUA e na Europa têm demonstrado que o MRSA adquirido na comunidade (CA-MRSA) está emergindo como um patógeno significativo^{30,31}. No Brasil, o primeiro registro de infecção por CA-MRSA foi demonstrada em 2005, por Ribeiro e cols., o que representou também o primeiro caso na América do Sul¹⁵. De acordo com Francis e cols. (2005) e Mongkolrattanothai e cols. (2003), infecções por CA-MRSA estão bem descritas atualmente, e infecções sérias em crianças e adultos previamente saudáveis têm sido reportadas^{32,33}. O que chama atenção é que estes clones CA-MRSA não são epidemiologicamente relacionados com os clones internacionais HA-MRSA. Uma grande proporção de infecções causadas por CA-MRSA nos EUA

é causada por cepas do clone USA300 que, através de PGFE, está relacionado aos CA-MRSA observados mundialmente³⁴. Devido à colonização hospitalar por MRSA geralmente não ser detectada, infecções decorrentes desta bactéria podem ocorrer meses depois da saída do paciente do hospital e seu ingresso na comunidade, o que torna difícil estabelecer a origem da cepa que está causando a infecção⁹. Definir CA-MRSA somente baseando-se na ausência de fatores de risco de exposição prévia a cuidados hospitalares subestima a epidemiologia deste tipo de MRSA³⁵. A tipagem molecular do SCCmec, por sua vez, é uma ferramenta importante para distinguir cepas hospitalares e comunitárias, porque ela define geneticamente as características próprias de cada isolado MRSA.

6.2 MRSA hospitalar (HA-MRSA) e comunitário (CA-MRSA)

Existem diferenças substanciais entre CA-MRSA e HA-MRSA em termos de tipagem do SCCmec, distribuição de genes de toxinas, fatores de risco e susceptibilidade aos antimicrobianos (Tabela 1)^{36,37,38,39}. CA-MRSA freqüentemente carregam um cassete menor que confere resistência somente aos antibióticos β -lactâmicos (tipo IV, V ou VII) e genes que codificam para a leucotoxina Panton-Valentine Leukocidin (PVL), *lukF/lukS*, sendo também mais freqüentemente susceptíveis aos antimicrobianos não β -lactâmicos^{30,40}. Em contraste, HA-MRSA freqüentemente carregam tipo I, II ou III e são usualmente multiresistentes (resistência a mais do que três classes de antimicrobianos)^{36,41}. Vandenesch e cols. (2003) sugerem que a aquisição do cassete IV e dos genes *lukF/lukS* foram eventos genéticos importantes para a propriedade do MRSA de se espalhar e causar infecções nas comunidades³⁰. Tem sido proposto que o cassete tipo IV possa se adaptar mais facilmente do que os tipos II ou III do HA-MRSA, bem como se replicar mais rapidamente, devido à ausência de fatores que preconizam a resistência e também devido a um aumento da adaptação

ecológica quando comparado ao MRSA com os outros cassetes⁴². Além disso, seu menor tamanho comparado com tipos II e III pode servir como uma vantagem evolutiva fazendo-o ser mais facilmente transferido horizontalmente entre a população de bactérias. Outra hipótese do aumento da emergência de cepas de CA-MRSA é a aquisição do elemento SCCmec IV por cepas de *S. aureus* susceptíveis à meticilina (MSSA) na comunidade⁴³.

Tabela 1. Principais diferenças entre HA-MRSA e CA-MRSA.

	HA-MRSA	CA-MRSA
Epidemiologia	Idosos, imunocomprometidos, com fatores de risco associados a cuidados médicos ^b	Jovens e crianças saudáveis, atletas, sem fatores de risco ^c
Clínica	Infecções de trato respiratório, sítio operatório, bacteremias (invasivo) ^a	Infecções de pele e tecidos moles, pneumonia necrotizante ^a
Fatores de risco	Hospitalização prolongada, uso de antimicrobiano por longo período, hemodiálise, dispositivos intravasculares ^d	Contato físico, uso de drogas intravenosas, lesões de pele ^d
Fenótipo de resistência	Na maioria das vezes são multiresistentes (β -lactâmicos e não- β -lactâmicos) ^e	Somente aos β -lactâmicos ^e
Marcadores genéticos	PVL em < 5% dos isolados; SCCmec tipos I, II e III (principalmente) ^a	PVL em > 95% dos isolados; SCCmec tipos IV e V ^{a, f}

^aNaimi e cols. (2003); ^bDaum e cols. (2002); ^cFridkin e cols. (2005); ^dDryen (2008); ^eIto e cols. (2001); ^fDeurenberg & Stobberingh (2008)^{36,37,38,39,40,41}.

Muitos estudos sobre a prevalência do CA-MRSA estão sendo realizados em todo mundo. Nos EUA, um estudo revelou que dos 32 isolados de CA-MRSA obtidos no ano de 1998, 26 (81%) foram resistentes somente à penicilina e oxacilina. Praticamente todos foram obtidos de infecções de pele e tecidos moles. Em contraste, 28 (87,5%) dos 32 HA-MRSA foram multiresistentes e 56%

obtidos de amostras de sangue e escarro⁴⁴. Casos de genótipo de CA-MRSA em hospitais já foram documentados. No Brasil, um estudo realizado no Hospital das Clínicas de São Paulo obteve 151 isolados de MRSA, todos adquiridos de hospital. Vinte (13%) foram não multiresistentes e destes, quinze (75%) apresentavam o SCCmec tipo IV⁴⁵. Outro estudo realizado no Hospital São Lucas de Porto Alegre demonstrou a presença de SCCmec tipo IV em isolados HA-MRSA, mostrando típicos casos de CA-MRSA associados com infecção hospitalar em nosso país⁴⁶. Enright e cols. (2002) também mostraram MRSA com tipo IV no ambiente hospitalar⁴⁷, e a incidência de surgimento destes isolados em ambiente hospitalar vem aumentando consideravelmente nos últimos anos^{48,49,50}. Porém, outros autores não encontraram SCCmec tipo IV em isolados de HA-MRSA, sugerindo a importância de uma avaliação da epidemiologia local para monitorização da frequência da disseminação de CA-MRSA para dentro do hospital^{51,52,53}. Outros cassetes também estão associados aos isolados de CA-MRSA (tipos V e VII), e em estudo na Austrália foi encontrada maior prevalência do SCCmec tipo V do que tipo IV nestes isolados⁵⁴, o que reforça a necessidade de avaliação da prevalência local de MRSA conforme os tipos de SCCmec.

6.3 Características genéticas dos MRSA

A resistência à penicilina está totalmente disseminada em *S. aureus* tendo seu início ocorrido em meados de 1940, logo após sua introdução na terapia clínica. Esta resistência é conferida pela produção de β -lactamases codificadas pelo gene *blaZ*, diferentemente do fenótipo de resistência à metilicina, o qual resulta da produção de uma proteína ligante de penicilina alterada conhecida como PBP-2a, codificada pelo gene *mecA*. Esta proteína atua impedindo a ligação do antibiótico β -lactâmico às proteínas da parede celular bacteriana por possuir afinidade reduzida a estes antibióticos⁹.

Uma análise comparativa de três genomas de *S. aureus* revelou que, dentro de um plano genético relativamente constante, a plasticidade nas espécies é conferida por transferência horizontal de elementos genéticos grandes e de origem desconhecida, que se inserem no genoma¹⁰. As cepas de MRSA, em sua evolução e proteção contra a pressão seletiva, adquiriram e integraram ao seu genoma um elemento genético móvel de 21 a 67 kb, denominado staphylococcal cassette chromosome (SCC*mec*), que contém o gene de resistência à meticilina (*mecA*) e outros determinantes de resistência a antibióticos^{41,51}. Além disso, contém genes regulatórios (*mecI* – repressor do gene *mecA* e *mecR1* – indutor do gene *mecA*), sequência de inserção e genes que codificam para as recombinases responsáveis pela excisão e mobilidade deste elemento⁴¹.

6.3.1 Regulação do elemento SCC*mec*

O gene *mecA* é regulado pelo sistema de genes regulatórios *mecI/mecR1*, que estão presentes no genoma do MRSA. Eles codificam para as proteínas repressora MecI e indutora MecR1, respectivamente, sendo esta última denominada proteína transmembrana sinalizadora sensível ao antibiótico β -lactâmico. Ambas proteínas são transcritas divergentemente, ou seja, a transcrição não acontecerá para o mesmo propósito molecular⁴⁰.

A proteína MecI, quando presente, reprime a transcrição do gene *mecA* e do par de genes *mecR1-mecI* na ausência de antibióticos β -lactâmicos, através da ligação à região operadora destes genes no DNA bacteriano. Isso significa que quando não houver antibióticos desta classe no meio ambiente a que a bactéria está exposta, não ocorrerá transcrição do gene *mecA* até a proteína PBP-2a nem transcrição dos genes reguladores do *mecA*. Isso acontece por uma questão de economia energética para a célula bacteriana. Porém, na presença de um antibiótico β -lactâmico, o MecR1 –

proteína transmembrana sinalizadora sensível a β -lactâmicos – é auto-clivado cataliticamente e o domínio metaloprotease, que está localizado na parte citoplasmática dessa proteína, se torna ativo. Esta metaloprotease cliva a proteína MecI, que por sua vez, estava ligada à região operadora do *mecA*, permitindo assim a transcrição do gene e a subsequente produção da conhecida proteína alterada PBP-2a⁴⁰.

6.3.2 Composição do elemento SCC*mec*

O gene *mecA* está localizado no elemento genético móvel chamado SCC*mec*, o qual é caracterizado basicamente pela presença de repetições terminais diretas e invertidas, dois elementos genéticos essenciais (complexo *mec* e complexo *ccr*) e as regiões *junkyard*^{41,51,55}. As repetições terminais possuem a propriedade de “encaixe” do elemento móvel no genoma bacteriano, especificado pela complementariedade de bases. O complexo *mec* é composto por IS431*mec*, *mecA* e regiões intactas ou truncadas dos genes regulatórios *mecRI* e *mecI*. O complexo *ccr* codifica para as recombinases (*ccr*) que medeiam a integração e excisão do SCC*mec* a partir do cromossomo e são, por isso, responsáveis pela mobilidade deste elemento. O restante do SCC*mec* compreende as regiões J (*junkyard*) que estão localizadas entre e ao redor dos complexos *mec* e *ccr* e contêm vários genes ou pseudogenes que não parecem ser úteis para a célula bacteriana, embora importantes exceções incluam os genes de resistência mediados por transposons ou plasmídeos para resistência aos antibióticos não β -lactâmicos e metais pesados¹⁰.

Existem cinco classes do complexo *mec* (A, B, C, D e E) – dos quais A-C são comuns aos SCC*mec* (Tabela 2) – e cinco alotipos do complexo *ccr* (1, 2, 3, 4 e 5). Diferentes combinações destas classes e alotipos geram vários tipos de SCC*mec*, que são classificados com algarismos

romanos como tipo I, II, III, IV, V, VI, VII e VIII baseando-se na natureza dos complexos *mec* e *ccr*. Mais especificamente, também são classificados em subtipos de acordo com as diferenças na região J do DNA^{41,51,56,57}.

A tipagem do SCC*mec* é uma das ferramentas mais importantes que está disponível para entender a epidemiologia e a relação clonal dos MRSA⁵⁷. Ito e cols. (1999) estudaram a estrutura completa dos três maiores tipos de SCC*mec* (I, II e III)⁵⁸. O tipo I (34.3 kb) foi identificado na primeira cepa de MRSA isolada em 1961 no Reino Unido, o tipo II (53 kb) em uma cepa de MRSA isolada no Japão em 1982 e o tipo III (66.9 kb) em uma cepa MRSA isolada em 1985 na Nova Zelândia. Estes cassetes são caracterizados pela presença de outros genes de resistência além do gene *mecA*, como para antibióticos não β -lactâmicos e metais pesados^{11,41,58}. Em 2002, foi identificado um quarto elemento SCC*mec* tipo IV, bem menor que os anteriores (20.9 a 24.3 kb), isolado do Clone Pediátrico de MRSA adquirido da comunidade (CA-MRSA) e caracterizado por possuir somente o gene *mecA*³⁶. Ito e cols. (2004) identificaram um quinto elemento, SCC*mec* tipo V de 28 kb, que também não carrega outros genes de resistência a não ser o *mecA*⁵⁵. Em 2006, foi descrito por Oliveira e cols. um sexto elemento genético móvel, SCC*mec* tipo VI, com tamanho semelhante ao tipo IV (20.9 kb), porém com diferenças na estrutura genômica e alotipos das recombinases, caracterizando origem hospitalar⁵⁶. Finalmente, em 2008 foi sugerida uma nova nomenclatura para uma variante do tipo V (Vt), após estudos desenvolvidos por Takano e cols (2008), porém não ocorreu⁵⁹. O SCC*mec* tipo VII (35.9 kb), cujo elemento móvel se caracteriza também por conter somente o gene *mecA* como determinante de resistência, somente surgiu com estudos desenvolvidos por Berglund e cols (2008), utilizando um isolado de 2002 proveniente de uma mulher sem fatores de risco associados⁶⁰.

Mais recentemente análises de sequência genética tem sugerido um novo tipo de SCC*mec*, tipo VIII (32 kb), que pode ser derivado de recombinação homóloga entre duas cepas de *S.*

epidermidis ou via recombinação de outras cepas de estafilococos que carregam cassetes móveis similares. É um isolado tipicamente hospitalar (HA-MRSA), menor que o tipo I, II e III (hospitalares) porém maior que os tipos associados à comunidade (IV e V). Este achado reporta evidências da capacidade dos elementos SCCmec de se transferirem horizontalmente entre o gênero *Staphylococcus* ou passarem por recombinações para gerarem novos tipos de SCCmec⁶¹.

Tabela 2. Classes do complexo *mec*^a.

Classe	Estrutura	SCCmec
A	<i>mecI-mecR1-mecA-IS431</i>	tipos II, III e VIII ^b
B	<i>IS1272-ΔmecR1-mecA-IS431</i>	tipos I, IV e VI
C	<i>IS431-ΔmecR1-mecA-IS431</i>	tipos V (C2) e VII (C1) ^c
D ^d	<i>ΔmecR1-mecA-IS431</i>	-
E ^d	<i>ΔmecR1-mecA-IS431^e</i>	-

^a tabela adaptada de Deurenberg & Stobberingh (2008).

^b tipo descrito por Zhang e cols. (2009), através de análises da sequência e recombinação genética⁶¹.

^c classe C1: *IS431* upstream e downstream o gene *mecA* possuem a mesma orientação no genoma do *S. aureus*; classe C2: *IS431* upstream tem orientação reversa⁶².

^d classes moleculares não descritas em *S. aureus*⁴⁰.

^e deleção de 976 pb no *mecR1* comparado com a classe D⁴⁰.

Os genes das recombinases – *cassette chromosome recombinases (ccr)* – pertencentes à classe das resolvases, estão presentes em todos SCCmec. Sua função é a integração do SCCmec em um local específico do genoma, o chamado “SCCmec attachment site” (*attB_{scc}*), na porção 3' de uma sequência aberta de leitura (*orfX*), bem como sua excisão do mesmo⁵⁸. Atualmente, existem três genes *ccr* filogeneticamente distintos descritos para *S. aureus* (*ccrA*, *ccrB* e *ccrC*), que apresentam similaridade genética de 50%. Os genes *ccrA* e *ccrB* identificados foram classificados em quatro alotipos (identidade de nucleotídeos entre 60 e 82%), enquanto que todas variantes do

gene *ccrC* mostram mais de 87% de similaridade⁶². Assim, os genes das *ccr* são designados *ccrA1* e *ccrB1* (SCCmec tipo I), *ccrA2* e *ccrB2* (tipos II e IV), *ccrA3* e *ccrB3* (tipo III), *ccrA4* e *ccrB4* (tipos VI e VIII) e *ccrC* (tipos V e VII, onde este último particularmente apresenta os alelos 2 e 8; isto é, *ccrC2-ccrC8*)⁴⁰.

6.3.3 Estrutura do elemento SCCmec

Estruturalmente, os oito tipos de SCCmec estão ilustrados na Figura 1 e sua nomenclatura é padronizada pelo Grupo Internacional de classificação dos elementos SCCmec⁶². Este grupo é responsável por unificar a nomenclatura tanto dos tipos de SCCmec (I a VIII) quanto dos subtipos (baseados na região J ou presença de outros elementos genéticos móveis).

Interessantemente, os elementos SCCmec podem não carrear o gene *mecA* mas sim outros determinantes genéticos como *cluster* do gene capsular, resistência ao ácido fusídico ou o operon de resistência ao mercúrio^{10,62}. Estes elementos dividem características em comuns com os elementos SCCmec (como por exemplo a presença de recombinases em um complexo *ccr*), e também são classificados de acordo com normas internacionais de nomenclatura: SCC*cap1*, que carrega o *cluster* do gene capsular tipo 1; SCC*fur*, que carrega resistência ao ácido fusídico; SCC*Hg*, que carrega o operon de resistência ao mercúrio⁶². Recentemente, elementos SCCmec apresentando composição de dois ou mais elementos SCCmec foram identificados⁶³.

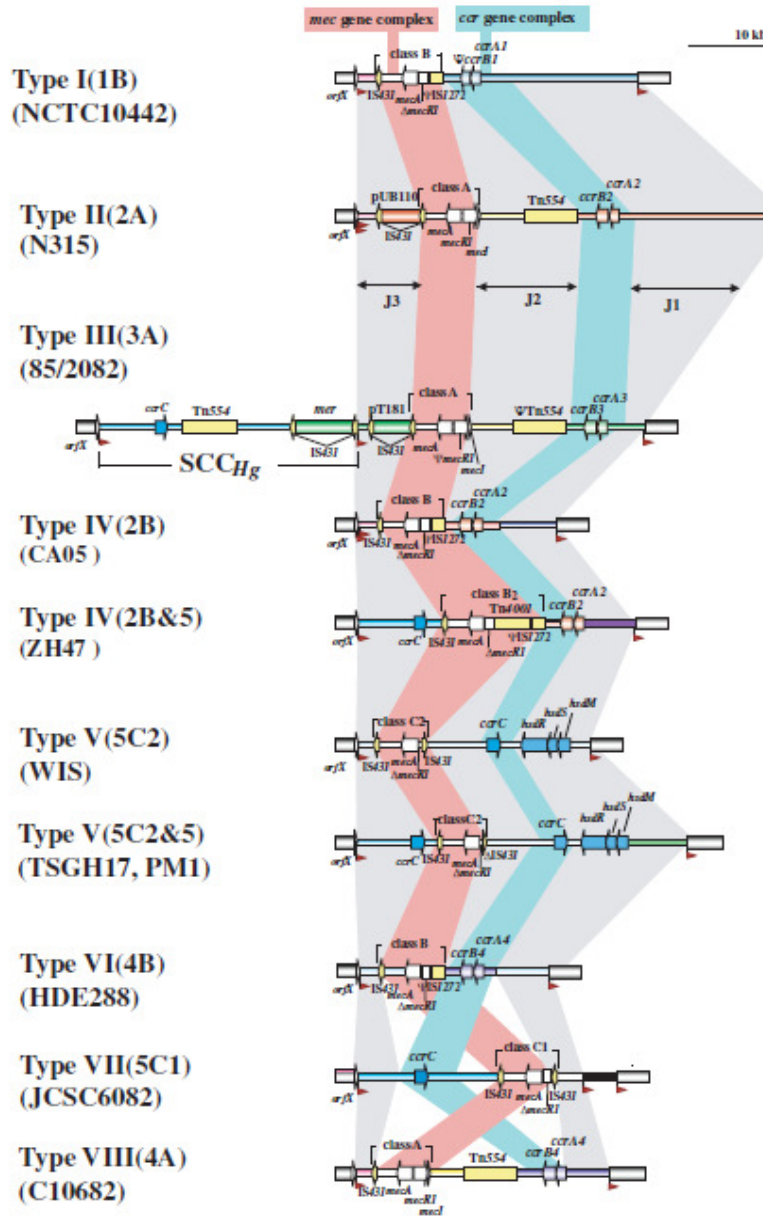


Figura 1. Esquema da estrutura genética dos tipos de SCCmec^{a,b}.

^a figura desenvolvida pelo International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC)⁶².

^b type I (1B): classe B, *ccr* tipo 1, primeiro isolado MRSA descrito “NCTC 10442” no Reino Unido⁴¹;

type II (2A): classe A, *ccr* tipo 2, primeiro isolado descrito “N315” no Japão⁵⁸;

type III (3A): classe A, *ccr* tipo 3, primeiro isolado descrito “85/2082” na Nova Zelândia, presença do *SCCHg*⁴¹;

type IV (2B): classe B, *ccr* tipo 2, primeiro isolado descrito “CA05” no Japão³⁶;

type IV (2B&5): classe B, *ccr* tipo 2 e tipo 5 (*ccrC*); isolado descrito “ZH47” na Argentina⁶³;

type V (5C2): classe C2, *ccr* tipo 5 (*ccrC*), primeiro isolado descrito “WIS” na Austrália⁵⁵.

type V (5C2&5): classe C2, *ccr* tipo 5 (*ccrC*) alotipos 2 e 8, primeiro isolado descrito “TSGH17” em Taiwan⁵⁹.

type VI (4B): classe B, *ccr* tipo 4, primeiro isolado descrito “HDE288” em Portugal⁵⁶;

type VII (5C1): classe C1, *ccr* tipo 5 (*ccrC*), primeiro isolado descrito “JCSC 6082” na Suécia⁶⁰.

type VIII (4A): classe A, *ccr* tipo 4, primeiro isolado descrito “C10682” no Canadá⁶¹.

6.3.4 Outros determinantes genéticos do SCC*mec*

Os SCC*mec* tipos I, IV, V, VI e VII possuem genes de resistência apenas aos antibióticos beta-lactâmicos, porque possuem somente o gene *mecA* integrado ao seus elementos. Exceções podem ocorrer quando houver inserção de plasmídeos contendo algum gene de resistência, situação observada especialmente no SCC*mec* tipo I. Por outro lado, os SCC*mec* tipos II e III causam resistência a múltiplas classes de antibióticos devido aos genes adicionais de resistência integrados aos seus elementos, como por exemplo plasmídeos (pUB110, pI258 e pT181) e/ou transposons (Tn554 e ψ Tn554). Recentemente foi demonstrado que o SCC*mec* tipo III é um elemento composto, que consiste de dois elementos SCC*mec*: SCC*mec* tipo III e SCC*mercury* – onde estão presentes *ccrC*, pI258 e Tn554^{40,62}.

O plasmídeo pUB110 possui o gene *ant(4')* que codifica resistência a diversos aminoglicosídeos, como por exemplo kanamicina, tobramicina e gentamicina. Resistência a penicilinas e metais pesados como mercúrio é codificada pelo plasmídeo pI258, enquanto que a resistência a tetraciclina é codificada pelo plasmídeo pT181. O transposon Tn554 possui o gene *ermA*, que codifica resistência constitutiva e induzida para o grupo MLS: macrolídeos (eritromicina por exemplo), lincosamidas (clindamicina por exemplo) e estreptogramíneas (quinupristin-dalfopristin). O transposon ψ Tn554, por sua vez, codifica resistência para cádmio⁴⁰. Estes e outros plasmídeos e transposons estão descritos mais detalhadamente na Tabela 3.

Tabela 3. Transposons e plasmídeos^a.

Elemento genético móvel	Genes de resistência	Resistência	SCCmec
Transposons			
Tn554	<i>ermA</i>	grupo MLS	tipo II e III
	<i>ant(9)</i>	espectinomicina	
Tn5801	<i>tetM</i>	tetraciclina	tipo II
Tn4001	<i>aacA-aphD</i>	aminoglicosídeos	tipo II
Tn552	<i>blaZ</i>	β -lactâmicos	tipo II e IV
ψ Tn554	<i>cadA</i>	cádmio	tipo III
Plasmídeos			
pUB110	<i>ant(4')</i>	aminoglicosídeos	tipos I e II
	<i>bleO</i>	bleomicina	
PN315 e pMW2	<i>blaZ</i> no transposon Tn552	β -lactâmicos	tipos II e IV
pMu50	<i>qacA aacA-aphD</i> no transposon Tn4001	antisépticos	tipo II
pI258	<i>merA</i>	penicilinas e mercúrio	tipo III
pT181	<i>tetK</i>	tetraciclina	tipo III

^a tabela adaptada de Ito e cols (2003).

Além de plasmídeos e transposons, o elemento SCC*mec* também contém sequências de inserção (IS), como IS431 e ψ IS1272. Ambas IS podem truncar os genes regulatórios *mecI* e *mecR1*, resultando na desrepressão do gene *mecA*⁴⁰. Todas estas estruturas, incluindo IS e transposons, são encontradas em regiões do SCC*mec* não complexo *mec* ou *ccr*, ou seja, em regiões denominadas *junkyard* (região J)⁶².

6.3.5 Região *junkyard*

O restante do SCC*mec* que compreende o *junkyard* é dividido em 3 diferentes regiões J. A região J1 é localizada entre a junção direita do genoma e os genes da *ccr*, enquanto que a região a partir dos genes da *ccr* até o complexo *mec* é chamado região J2. A região J3 se expande a partir do complexo *mec* até a *orfX*. Assim, a composição de um elemento SCC*mec* é basicamente: J3-*mec*-J2-*ccr*-J1. Em *S. aureus*, diversos variantes de SCC*mec* tipos I a IV já foram descritos, os quais diferem nas regiões J (Tabela 4)⁴⁰. O número relativamente grande de variantes do tipo IV comparado com os demais SCC*mec* pode ser devido a frequência relativamente maior de transferência horizontal do SCC*mec* tipo IV, por ser o cassete de menor tamanho, bem como a plasticidade genética das linhagens de MRSA que carregam esse elemento⁶⁴. Oliveira e cols (2001) identificaram um subtipo do SCC*mec* I que carrega uma cópia integrada do plasmídeo pUB100 no seu genoma, sendo assim designado SCC*mec* tipo IA. Similarmente, identificaram um SCC*mec* que não carregava uma cópia integrada do plasmídeo pT181 *downstream* o gene *mecA* e denominaram IIIA⁶⁵.

Tabela 4. Variantes estruturais dos SCCmec tipos I a IV^a.

SCCmec	Diferença estrutural comparado com o SCCmec principal
IA	pUB110 integrado <i>downstream</i> o gene <i>mecA</i>
IIA	SCCmec tipo IVb, região J1; complexo <i>mec</i> de classe A4 ^b
IIB	SCCmec tipo IVb, região J1; ausência do Tn554
IIC	SCCmec tipo IVb, região J1; complexo <i>mec</i> de classe A3 ^c , ausência de ORF's entre Tn554 e complexo <i>mec</i>
IID	SCCmec tipo IVb, região J1; complexo <i>mec</i> de classe A4 ^b , ausência de pUB110 e IS431 na junção esquerda
IIE	SCCmec tipo IVb, região J1; complexo <i>mec</i> de classe A3 ^c , ausência da região entre Tn554 e complexo <i>mec</i> ; ausência da região entre pUB110 e IS431 na junção esquerda
Iib	ausência de pUB110; IS256 inserida <i>upstream</i> o gene <i>mecI</i>
IIIA	ausência de pT181 e suas IS431's
IIIB	ausência de pT181 e pI258, junto com suas IS431's; ausência do Tn554
IVa/IVb	região J1 diferente; presença de <i>downstream constant region (dcs)</i>
IVc	região J1 diferente; presença de Tn4001 flanqueado por IS256's
IVd	região J1 diferente
IVA	pUB110 integrado <i>downstream</i> o gene <i>mecA</i>
IVE	variante do IVc; ausência da região <i>dcs</i> ; região J3 diferente
IVF	variante do IVd; ausência da região <i>dcs</i> ; região J3 diferente
IVg	região J1 diferente composta por 5 ORF's
IVh	região J1 diferente; característico do clone ST22-MRSA-IV

^a tabela adaptada de Deurenberg & Stobberingh (2008).^b complexo *mec* de classe A4: $\Delta mecI$ -IS1182- $\Delta mecI$ -*mecR1*-*mecA*.^c complexo *mec* de classe A3: IS1182- $\Delta mecI$ -*mecR1*-*mecA*.

6.3.6 Tipagem do elemento SCCmec

A fim de que seja possível estudar a evolução dos patógenos, muitas técnicas moleculares foram desenvolvidas para determinar clones epidêmicos e suas características. A diferenciação dos *S. aureus* tem sido realizada por diferentes técnicas, como PFGE (*Pulsed-field Gel Electrophoresis*), MLST (*Multilocus Sequence Typing*) e tipagem do locus *spa*⁶⁶. Mais adiante a isto, a tipagem através dos elementos SCCmec completa a gama de métodos importantes para avaliação da clonalidade de cepas MRSA, tanto hospitalares quanto associadas à comunidade, proporcionando o conhecimento da sua relação epidemiológica e evolução clonal⁴⁰.

Para realizar a tipagem molecular do SCCmec, é necessário o uso da técnica mundialmente conhecida de PCR (*Polymerase Chain Reaction*)⁶⁷. Para que seja interessante realizar a tipagem, um passo anterior a ser tomado é a realização da mesma técnica para detecção do gene *mecA*⁶⁸. A maioria dos estudos realizados atualmente indicam a presença de elementos SCCmec em isolados MRSA (*mecA* positivos), porém já existem relatos de cassetes carregando outros determinantes genéticos de resistência e ausência do gene *mecA*⁶².

Assim sendo, o mais usual é ter um isolado positivo para o gene *mecA*, que é então submetido a reação de PCR para os diferentes tipos de SCCmec. A quantidade de DNA necessária é pequena, sendo este extraído da célula bacteriana através de lise térmica da parede celular. Depois de realizada a etapa de isolamento do DNA bacteriano, este é então introduzido na etapa final da preparação da reação de PCR, para posterior visualização (Ver Anexos 1 – 5).

A estrutura do SCCmec pode ser determinada com diversos métodos baseados no PCR, com aplicação nos últimos 5 anos. Os dois métodos mais populares são o multiplex PCR desenvolvido por Oliveira e cols (2002)¹¹ e a presença dos diferentes genes das *ccr* desenvolvido

por Ito e cols (2001)⁴¹, Okuma e cols (2002)⁴² e Zhang e cols (2005)⁵⁷ (Tabela 5). Neste estudo, nós utilizamos a técnica de Oliveira para tipagem do SCCmec tipo III e de Zhang para os demais tipos (I, II, IV e *mecI*) (Ver Anexos 1 – 5).

Tabela 5. Os principais métodos para tipagem do SCCmec^{a,b}.

SCCmec	Método de Oliveira e cols (2002)	Método de Zhang e cols (2005)	
	Loci ^c	complexo <i>mec</i>	complexo <i>ccr</i>
I	A, D	B	A1/B1
II	B, C, D	A ^d	A2/B2
III	C, E, F	A ^d	A3/B3
IV	D	B	A2/B2
V	E	C	C
VI	D	B	A4/B4
VII	E, F	C2	C2, C8
VIII ^e	-*_*_	-*_*_	-*_*_

^a tabela adaptada de Deurenberg & Stobberingh (2008).

^b primers utilizados neste estudo estão descritos no Anexo 3.

^c locus A (495 pb) está localizado downstream o gene *pls*; locus B (284 pb) é interno ao operon *kdp*; locus C (209 pb) é interno ao gene *mecI*; locus D (342 pb) é interno à região *dcs*; locus E (243 pb) está localizado na região entre o plasmídeo pI258 e o transposon Tn554; locus F (414 pb) está localizado na região entre o Tn554 e *orfX*. Os tipos IV e VI podem ser distinguidos entre si através da tipagem do locus *ccrAB4*. Os tipos V e VII necessitam confirmação com detecção da *ccrC*¹¹.

^d complexo *mec* classe A é referente ao fragmento *mecI*, presente nos SCCmec tipos II e III⁵⁷.

^e tipo VIII descoberto em 2009, pode ser adaptado ao método de Zhang e cols (2005) através da tipagem da classe molecular A e dos genes das *ccr* AB4⁶¹.

6.4 Distribuição dos tipos de SCCmec

Muitos estudos estão sendo realizados para avaliar a prevalência dos diferentes tipos de SCCmec em hospitais ao redor do mundo, bem como no nicho de pacientes sem fatores de risco para aquisição de um MRSA. A distribuição dos tipos de SCCmec varia de região para região, mesmo dentro de um mesmo país, e revela a tendência da aquisição dos elementos móveis na última década.

6.4.1 SCCmec no mundo

Straden e cols (2009) estudaram 77 isolados consecutivos de MRSA provenientes de pacientes não-repetidos durante 2000-2004 na Suíça, e encontraram maior prevalência do tipo IV (42,9%). Dentre estes isolados, 81,8% foram resistentes ao ciprofloxacina e 9,1% a tobramicina, enquanto que o subtipo IVA mostrou-se 100% resistente a ambos antibióticos. O segundo tipo mais frequente foi o tipo II (19,5%), seguido do tipo I (18,2%) e finalmente do tipo III (7,8%). Somente um isolado apresentou o subtipo IA⁴⁸. Outro estudo realizado na Croácia durante 2001-2001 com 82 isolados HA-MRSA demonstrou uma prevalência de 89% do SCCmec tipo I e 11% do tipo III⁵³.

Em Israel, durante 2002-2003, foi encontrada uma distribuição relativamente semelhante dos tipos de SCCmec: 2 (11,8%) tipo I, 5 (29,4%) tipo II, 5 (29,4%) tipo IV e 5 (29,4%) tipo V, totalizando 17 isolados de MRSA de três hospitais diferentes. Não foi encontrado SCCmec tipo III neste estudo⁶⁹. Um pouco mais tarde, no período 2003-2005, outro estudo realizado nos

Estados Unidos demonstrou uma prevalência muito baixa do SCCmec tipo III entre uma cohort de 100 pacientes hospitalizados (1 isolado, 1%). Por outro lado, demonstrou alta prevalência do tipo IV (53%) e do tipo II (46%), sugerindo co-existência de isolados hospitalares e comunitários neste hospital⁷⁰.

Mais recentemente, Ender e cols (2008) desenvolveram um estudo com 99 MRSA isolados durante 2004-2006 na Suécia, encontrando alta prevalência do SCCmec tipo IV (34,3%). Além disso, também demonstraram que 22/99 isolados possuíam a *ccr* tipo A4/B4 (sugerido tipo VI) e 10/99 isolados eram característicos de SCCmec variantes. Os demais MRSA foram distribuídos como 7% do tipo I, 14,1% do tipo II e 9,1% do tipo III⁷¹. Na mesma época, semelhante ao estudo de Ender e cols, foi realizado um estudo na Espanha com 135 MRSA onde 87,4% pertenciam ao SCCmec tipo IV, 6,6% ao tipo I e 5,2% ao tipo III. Dentre os isolados do tipo IV, 70,1% eram subtipo IVa, 23,9% subtipo IVc, 5,1% subtipo IVh e 0,9% subtipo IVd⁷². Em oposição a estes dois estudos, Makgotlho e cols (2009) demonstraram predominância do SCCmec tipo II (67%) entre 97 MRSA isolados de um hospital de Pretoria, África do Sul. Este cassette é caracterizado por ser relacionado a HA-MRSA e possuir genes de resistência também a antibióticos não- β -lactâmicos. Neste estudo, a prevalência do tipo IV foi muito baixa (4%), sendo o tipo III (cassete de multiresistência) o segundo tipo mais frequente (14%)⁷³.

6.4.2 SCCmec no Brasil

No Brasil, a prevalência dos MRSA é superior àquela encontrada em países desenvolvidos, resultando também em diferenças quanto à epidemiologia e tipagem do elemento SCCmec²¹. Um estudo desenvolvido com isolados MRSA de 1999-2000 no Rio de Janeiro

demonstrou que, dentre os 34 MRSA selecionados, 29 possuíam genótipo IIIA e 1 IIIB, sendo que estes 30 SCCmec tipo III eram resistentes a cinco ou mais antibióticos não-β-lactâmicos e apresentaram CIM para oxacilina > 256 mg/l. Dois isolados foram não-tipáveis e os outros 2 (5,9%) apresentaram SCCmec tipo IV, com CIM para oxacilina de 16 mg/l e resistência adicional somente a eritromicina e cloranfenicol⁷⁴.

Em Porto Alegre, Perez & d'Azevedo (2008) estudaram 9 isolados de MRSA que foram susceptíveis somente à vancomicina, teicoplanina e linezolida e encontraram 8 pertencentes ao SCCmec tipo III⁷⁵. Semelhante a este e ao estudo realizado no Rio de Janeiro⁷⁴, o SCCmec prevalente encontrado na Bahia foi o tipo III (no caso, IIIA), com 34/45 isolados (75,6%). Somente 1 apresentou tipo II e 6 apresentaram o tipo IV⁷⁶.

Em hospitais brasileiros, MRSA é responsável por 35-45% das infecções causadas por estafilococos^{22,23,26}. Um único clone, chamado clone endêmico Brasileiro, é o responsável pela grande maioria destas infecções^{17,74}. Epidemiologicamente, o SCCmec tipo III predomina nos nossos hospitais, revelando uma cepa altamente resistente a diversos antibióticos utilizados para o tratamento de infecções por *S. aureus*. O conhecimento do tipo de SCCmec de cada região é importante para prevenção e controle da disseminação da resistência bacteriana⁷⁵.

7 Objetivos

Avaliar as características fenotípicas e genotípicas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) presentes em amostras clínicas de pacientes internados no hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

7.1 Objetivos específicos

- determinar a prevalência de MRSA através da detecção molecular do gene *mecA*.
- identificar na população dos *S. aureus* que codificam para o gene *mecA*, os tipos de SCCmec (I, II, III, IV).
- determinar o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos das amostras de MRSA e comparar com o tipo de SCCmec encontrado.

8 Referências bibliográficas da revisão

- (1) Kleeman KT, Bannerman TL, Kloos WE. Species distribution of coagulase-negative staphylococcal isolates at a community hospital and implications for selection of staphylococcal identification procedures. *J Clin Microbiol* 1993; 31(5): 1318-21.
- (2) Feil EJ, Cooper JE, Grundmann H, Robinson DA, Enright MC, Berendt T, Peacock SJ, Smith JM, Murphy M, Spratt BG, Moore CE, Day NP. How clonal is *Staphylococcus aureus*? *J Bacteriol* 2003; 185(11): 3307-16.
- (3) Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, Friedrich AW, Bruggeman CA, Stobberingh EE. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13(3): 222-35.
- (4) Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998; 339(8): 520-32.
- (5) Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. 1929. *Bull World Health Organ* 2001; 79(8): 780-90.
- (6) Abraham EP, Chain E, Fletcher CM et al. Further observations on penicillin. *Lancet* 1942; ii: 177-188.
- (7) Livermore DM. Antibiotic resistance in staphylococci. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16 Sup 1:S3-10.
- (8) Barber M. Methicillin-resistant staphylococci. *J Clin Pathol* 1961; 14: 385-93.
- (9) Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(5): 275-86.

- (10) Ito T, Okuma K, Ma XX, Yuzawa H, Hiramatsu K. Insights on antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* from its whole genome: genomic island SCC. *Drug Resist Updat* 2003; 6(1): 41-52.
- (11) Oliveira DC, de Lencastre H. Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the *mec* element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(7): 2155-61.
- (12) CLSI 2007. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing forty two informational complement M100-S16. CLSI Wayne, PA.
- (13) Boyce JM, Causey WA. Increasing occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States. *Infect Control* 1982; 3(5): 377-83.
- (14) Wang JT, Fang CT, Chen YC, Wu CL, Chen ML, Chang SC. Staphylococcal cassette chromosome *mec* in MRSA, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(3): 494-7.
- (15) Ribeiro A, Dias C, Silva-Carvalho MC, Berquo L, Ferreira FA, Santos RN, Ferreira-Carvalho BT, Figueiredo AM. First report of infection with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in South America. *J Clin Microbiol* 2005; 43(4): 1985-8.
- (16) Dominguez MA, de Lencastre H, Linares J, Tomasz A. Spread and maintenance of a dominant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clone during an outbreak of MRSA disease in a Spanish hospital. *J Clin Microbiol* 1994; 32(9): 2081-7.
- (17) Teixeira LA, Resende CA, Ormonde LR, Rosenbaum R, Figueiredo AM, de Lencastre H, Tomasz A. Geographic spread of epidemic multiresistant *Staphylococcus aureus* clone in Brazil. *J Clin Microbiol* 1995; 33(9): 2400-4.

(18) de Lencastre H, Severina EP, Milch H, Thege MK, Tomasz A. Wide geographic distribution of a unique methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone in Hungarian hospitals. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3(3): 289-296.

(19) Roberts RB, de Lencastre A, Eisner W, Severina EP, Shopsin B, Kreiswirth BN, Tomasz A. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 12 New York hospitals. *J Infect Dis* 1998; 178(1): 164-71.

(20) Sa-Leao R, Santos Sanches I, Dias D, Peres I, Barros RM, de Lencastre H. Detection of an archaic clone of *Staphylococcus aureus* with low-level resistance to methicillin in a pediatric hospital in Portugal and in international samples: relics of a formerly widely disseminated strain? *J Clin Microbiol* 1999; 37(6): 1913-20.

(21) Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, Beach M; SENTRY Participants Group. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001; 15 (32) Suppl 2: S114-32.

(22) de Almeida Silva H, Steffen Abdallah VO, Carneiro CL, Gontijo PP. Infection and colonization by *Staphylococcus aureus* in a high risk nursery of a Brazilian teaching hospital. *Braz J Infect Dis* 2003; 7(6): 381-6.

(23) Perez LR, Antunes AL, Barth AL, d'Azevedo PA. Variations of agar screen tests for detection of methicillin resistance in staphylococci: focus on cefoxitin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26(4): 267-70.

(24) Cavalcanti SM, Franca ER, Cabral C, Vilela MA, Montenegro F, Menezes D, Medeiros AC. Prevalence of *Staphylococcus aureus* introduced into intensive care units of a University Hospital. *Braz J Infect Dis* 2005; 9(1): 56-63.

- (25) Brites C, Silva N, Sampaio-Sa M. Temporal evolution of the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a tertiary hospital in Bahia, Brazil: a nine-year evaluation study. *Braz J Infect Dis* 2006; 10(4): 235-8.
- (26) Sader HS, Jones RN, Gales AC, Silva JB, Pignatari AC. SENTRY antimicrobial surveillance program report: latin american and brazilian results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis* 2004; 8(1): 25-79.
- (27) Chambers HF. Community-associated MRSA-resistance and virulence converge. *N Engl J Med* 2005; 352(14): 1485-7.
- (28) Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, Lauderdale DS, Gaskin RE, Boyle-Vavra S, Leitch CD, Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. *JAMA* 1998; 279(8): 593-8.
- (29) Naimi TS, LeDell KH, Boxrud DJ, Groom AV, Steward CD, Johnson SK, Besser JM, O'Boyle C, Danila RN, Cheek JE, Osterholm MT, Moore KA, Smith KE. Epidemiology and clonality of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Minnesota, 1996-1998. *Clin Infect Dis* 2001; 33(7): 990-6.
- (30) Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, Liassine N, Bes M, Greenland T, Reverdy ME, Etienne J. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(8): 978-84.
- (31) van der Flier M, van Dijk NB, Fluit AC, Fleer A, Wolfs TF, van Gestel JP. Fatal pneumonia in an adolescent due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* positive for Panton-Valentine-leukocidin. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2003; 147(22): 1076-9.

- (32) Francis JS, Doherty MC, Lopatin U, Johnston CP, Sinha G, Ross T, Cai M, Hansel NN, Perl T, Ticehurst JR, Carroll K, Thomas DL, Nuernberger E, Bartlett JG. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. *Clin Infect Dis* 2005; 40(1): 100-7.
- (33) Mongkolrattanothai K, Boyle S, Kahana MD, Daum RS. Severe *Staphylococcus aureus* infections caused by clonally related community-acquired methicillin-susceptible and methicillin-resistant isolates. *Clin Infect Dis* 2003; 37(8): 1050-8.
- (34) Mishaan AM, Mason EO, Martinez-Aguilar G, Hammerman W, Propst JJ, Lupski JR, Stankiewicz P, Kaplan SL, Hulten K. Emergence of a predominant clone of community-acquired *Staphylococcus aureus* among children in Houston, Texas. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(3): 201-6.
- (35) David MZ, Glikman D, Crawford SE, Peng J, King KJ, Hostetler MA, Boyle-Vavra S, Daum RS. What is community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *J Infect Dis* 2008; 197(9): 1235-43.
- (36) Daum RS, Ito T, Hiramatsu K, Hussain F, Mongkolrattanothai K, Jamklang M, Boyle-Vavra S. A novel methicillin-resistance cassette in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates of diverse genetic backgrounds. *J Infect Dis* 2002;186(9):1344-7.
- (37) Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, Johnson SK, Vandenesch F, Fridkin S, O'Boyle C, Danila RN, Lynfield R. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003; 290(22): 2976-84.
- (38) Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA et al. Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network.

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005; 352(14): 1436-44.

(39) Dryden M. Complicated skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology, risk factors, and presentation. *Surg Infect (Larchmt)* 2008; 9 Suppl 1: s3-10.

(40) Deurenberg RH & Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infect Gen Evol* 2008; 8: 747-763.

(41) Ito T, Katayama Y, Asada K, Mori N, Tsutsumimoto K, Tiensasitorn C, Hiramatsu K. Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome *mec* integrated in the chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(5): 1323-36.

(42) Okuma K, Iwakawa K, Turnidge JD, Grubb WB, Bell JM, O'Brien FG, Coombs GW, Pearman JW, Tenover FC, Kapi M, Tiensasitorn C, Ito T, Hiramatsu K. Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. *J Clin Microbiol* 2002; 40(11): 4289-94.

(43) Wisplinghoff H, Rosato AE, Enright MC, Noto M, Craig W, Archer GL. Related clones containing SCCmec type IV predominate among clinically significant *Staphylococcus epidermidis* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(11): 3574-9.

(44) Bukharie HA, Abdelhadi MS, Saeed IA, Rubaish AM, Larbi EB. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a community pathogen. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 40(1-2): 1-4.

- (45) de A Trindade P, Pacheco RL, Costa SF, Rossi F, Barone AA, Mamizuka EM, Levin AS. Prevalence of SCCmec type IV in nosocomial bloodstream isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2005; 43(7): 3435-7.
- (46) Scribel LV, Silva-Carvalho MC, Souza RR, Superti SV, Kvitko CH, Figueiredo AM, Zavascki AP. Clinical and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying SCCmecIV in a university hospital in Porto Alegre, Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; Sep 18. [Epub ahead of print]
- (47) Enright MC, Robinson DA, Randle G, Feil EJ, Grundmann H, Spratt BG. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(11):7687-92.
- (48) Strandén AM, Frei R, Adler H, Flückiger U, Widmer AF. Emergence of SCCmec type IV as the most common type of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a university hospital. *Infection* 2009; 37(1): 44-8.
- (49) Makgotlho PE, Kock MM, Hoosen A, Lekalakala R, Omar S, Dove M, Ehlers MM. Molecular identification and genotyping of MRSA isolates. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009; 57(2): 104-15.
- (50) Maree CL, Daum RS, Boyle-Vavra S, Matayoshi K, Miller LG (2007) Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates causing healthcare-associated infections. *Emerg Infect Dis* 13(2): 236-42.
- (51) Ma XX, Ito T, Tiensasitorn C, Jamklang M, Chongtrakool P, Boyle-Vavra S, Daum RS, Hiramatsu K. Novel type of staphylococcal cassette chromosome *mec* identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(4): 1147-52.

- (52) Szczepanik A, Koziol-Montewka M, Al-Doori Z, Morrison D, Kaczor D. Spread of a single multiresistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone carrying a variant of staphylococcal cassette chromosome *mec* type III isolated in a university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26(1): 29-35.
- (53) Budimir A, Deurenberg RH, Plecko V, Vink C, Kalenic S, Stobberingh EE. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream isolates from Croatia. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(2): 331-4.
- (54) O'Brien FG, Coombs GW, Pearson JC, Christiansen KJ, Grubb WB. Type V staphylococcal cassette chromosome *mec* in community staphylococci from Australia. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(12): 5129-32.
- (55) Ito T, Ma XX, Takeuchi F, Okuma K, Yuzawa H, Hiramatsu K. Novel type V staphylococcal cassette chromosome *mec* driven by a novel cassette chromosome recombinase, *ccrC*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(7): 2637-51.
- (56) Oliveira DC, Milheirico C, de Lencastre H. Redefining a structural variant of staphylococcal cassette chromosome *mec*, SCCmec type VI. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(10):3457-9.
- (57) Zhang K, McClure, J, Elsayed S, Louie T, Conly JM. Novel multiplex PCR assay for characterization and concomitant subtyping of staphylococcal cassette chromosome *mec* types I to V in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2005; 43(10): 5026-33.
- (58) Ito T, Katayama Y, Hiramatsu K. Cloning and nucleotide sequence determination of the entire *mec* DNA of pre-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* N315. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(6): 1449-58.
- (59) Takano T, Higuchi W, Otsuka T, Baranovich T, Enany S, Saito K, Isobe H, Dohmae S, Ozaki K, Takano M, Iwao Y, Shibuya M, Okubo T, Yabe S, Shi D, Reva I, Teng LJ, Yamamoto

T. Novel characteristics of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains belonging to multilocus sequence type 59 in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(3): 837-45.

(60) Berglund C, Ito T, Ikeda M, Ma XX, Söderquist B, Hiramatsu K. Novel type of staphylococcal cassette chromosome *mec* in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain isolated in Sweden. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(10): 3512-6.

(61) Zhang K, McClure JA, Elsayed S, Conly JM. Novel staphylococcal cassette chromosome *mec* type, tentatively designated type VIII, harboring class A *mec* and type 4 *ccr* gene complexes in a Canadian epidemic strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(2): 531-40.

(62) International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC). Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* (SCCmec): Guidelines for Reporting Novel SCCmec Elements. *Antimicrob Agents Chemother* 2009 Aug 31. [Epub ahead of print]

(63) Heusser R, Ender M, Berger-Bachi B, McCallum N. Mosaic staphylococcal cassette chromosome *mec* containing two recombinase loci and a new *mec* complex, B2. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 390-3.

(64) Jansen WT, Beitsma MM, Koeman CJ, van Wamel WJ, Verhoef J, Fluit AC. Novel mobile variants of staphylococcal cassette chromosome *mec* in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(6): 2072-8.

(65) Oliveira DC, Tomasz A, de Lencastre H. The evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: identification of two ancestral genetic backgrounds and the associated *mec* elements. *Microb Drug Resist* 2001; 7(4): 349-61.

- (66) Monecke S, Berger-Bächli B, Coombs G, Holmes A, Kay I, Kearns A, Linde HJ, O'Brien F, Slickers P, Ehricht R. Comparative genomics and DNA array-based genotyping of pandemic *Staphylococcus aureus* strains encoding Panton-Valentine leukocidin. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13(3): 236-49.
- (67) Ito T, Kuwahara K, Hiramatsu K. Staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) analysis of MRSA. *Methods Mol Biol* 2007; 391: 87-102.
- (68) Vannuffel P, Gigi J, Ezzedine H, Vandercam B, Delmee M, Wauters G et al. Specific detection of methicillin-resistant *Staphylococcus* species by multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2864-7.
- (69) Chmelnitsky I, Navon-Venezia S, Leavit A, Somekh E, Regev-Yochai G, Chowers M, Shitrit P, Carmeli Y. SCC*mec* and *spa* types of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in Israel. Detection of SCC*mec* type V. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27(5): 385-90.
- (70) Davis SL, Rybak MJ, Amjad M, Kaatz GW, McKinnon PS. Characteristics of patients with healthcare-associated infection due to SCC*mec* type IV methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27(10): 1025-31.
- (71) Ender M, Burger S, Sokoli A, Zbinden R, Berger-Bächli B, Heusser R, Senn MM, McCallum N. Variability of SCC*mec* in the Zurich area. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28(6): 647-53.
- (72) Vindel A, Cuevas O, Cercenado E, Marcos C, Bautista V, Castellares C, Trincado P, Boquete T, Pérez-Vázquez M, Marín M, Bouza E; Spanish Group for the Study of *Staphylococcus*. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain: molecular epidemiology and utility of different typing methods. *J Clin Microbiol* 2009; 47(6): 1620-7.

(73) Makgotlho PE, Kock MM, Hoosen A, Lekalakala R, Omar S, Dove M, Ehlers MM. Molecular identification and genotyping of MRSA isolates. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009; Jul 22. [Epub ahead of print]

(74) Vivoni AM, Diep BA, de Gouveia Magalhães AC, Santos KR, Riley LW, Sensabaugh GF, Moreira BM. Clonal composition of *Staphylococcus aureus* isolates at a Brazilian university hospital: identification of international circulating lineages. *J Clin Microbiol* 2006; 44(5): 1686-91.

(75) Perez LR, D'Azevedo PA. Clonal types and antimicrobial resistance profiles of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from hospitals in south Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2008; 50(3): 135-7.

(76) de Sousa-Junior FC, Silva-Carvalho MC, Fernandes MJ, Vieira MF, Pellegrino FL, Figueiredo AM, de Melo MC, Milan EP. Genotyping of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates obtained in the Northeast region of Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2009; 42(10): 877-81.

9 Artigo

Community-Acquired MRSA: Is it a real threat for inpatients?

(submissão em 17/10/2009 ao periódico *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*)

Community-Acquired MRSA: Is it a real threat for inpatients?

Keli Cristine Reiter^a, Alice Beatriz Mombach Pinheiro Machado^b, Ana Lúcia Peixoto de Freitas^c,
Afonso Luís Barth^{d,†,*}.

^a *Medical Sciences Post-graduate Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil;*

^b *Microbiology and Molecular Biology Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil;*

^c *Faculty of Pharmacy, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.*

^d *Clinical Pathology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.*

Running Title: CA-MRSA: Real threat for inpatients?

[†] Senior author.

* Corresponding author. Mailing adress: Unidade de Microbiologia e Biologia Molecular, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350; Porto Alegre - RS, Brazil; CEP 90035-903. Phone : +55 (51) 3359-8607. Fax : +55 (51) 3359-8315. E-mail adress: kelicrisr@gmail.com

Abstract

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a well established nosocomial pathogen, but in the last decade it begun to appear in the community. The classical MRSA phenotype is due to a modified penicillin-binding protein encoded by *mecA* gene, which is carried on the mobile genetic element staphylococcal cassette chromosome (SCCmec). There is a direct association between the SCCmec type and the MRSA origin (nosocomial or community). In this study, 365 *S. aureus* from inpatients were analyzed in relation to antibiotic susceptibility, presence of *mecA* gene and SCCmec type (I, II, III or IV). The *mecA* gene was found in 148 (40.5%) and 68.5% harbored SCCmec type III, 21.2% harbored type I and 1.4% harbored types I and III simultaneously. None SCCmec type II and IV was found. It was not possible to identify the SCCmec type in 8.9% isolates. The vast majority of MRSA were resistant to erythromycin, clindamycin and gentamicin. Isolates harboring SCCmec type III were more resistant to non- β -lactamic antibiotics when compared to SCCmec type I, and this difference was statistically significant for three antibiotics: trimethoprim-sulfamethoxazole ($p < 0.001$), doxycycline ($p < 0.001$) and rifampicin ($p < 0.001$). This study demonstrates that the SCCmec type III, which is a multiresistant cassette associated to nosocomial infections, is the most prevalent SCCmec type among inpatients in our institution. Moreover, it was possible to establish an expected antibiotic resistance according to each SCCmec type. The fact that MRSA SCCmec type IV was not found in our study may indicate that CA-MRSA is absent among inpatients from our hospital.

Keywords: MRSA, HA-MRSA, SCCmec, *mecA*.

Introduction

Studies on the molecular epidemiological characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates have demonstrated their genetic and geographical diversity (1). The classical MRSA phenotype is due to a modified protein encoded by *mecA* gene, which is carried on a mobile genetic element, the staphylococcal cassette chromosome (SCCmec) (2). SCCmec typing is considered one of the most important molecular tools available for understanding the epidemiology and clonal relatedness of MRSA strains (3, 4). Many studies have shown that the SCCmec is a vehicle for antibiotic resistance genes (3). It has been already described seven SCCmec types which differ in size and genetic structure (5, 6). Three types (I, II and III) were originally described in hospital-acquired MRSA strains (HA-MRSA), whereas the isolates containing SCCmec type III present a high number of resistance genes other than *mecA* gene (multiresistant SCCmec); and three SCCmec (types IV, V and VII) are directly related to community-acquired MRSA (CA-MRSA) (3, 7, 8).

In contrast to HA-MRSA, CA-MRSA isolates are commonly susceptible to the majority of non- β -lactam antibiotics, frequently expressing genes encoding for PVL (9). CA-MRSA infections typically occur in young, athletic and healthy individuals without exposure to healthcare institutions (10). However, cases of CA-MRSA have already been documented in the hospital environment (11), and some studies have described CA-MRSA isolates that harbor SCCmec type I, II or III (12). This condition, based on the molecular characteristics of CA-MRSA (presence of SCCmec type IV) allows testing the hypothesis that CA-MRSA isolates are increasingly being found in hospitalized patients. We, therefore, analyzed the presence of SCCmec types I, II, III and IV with susceptibility test and epidemiological data from in patients between 2007 and 2008.

Materials and Methods

Bacterial isolates and patients

A total of 365 *S. aureus* isolates were recovered from distinct clinical specimens from inpatients attending at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil, between September 2007 and January 2008. All isolates included in this study were considered health-care associated (HA) accordingly to the CDC criteria: organism isolated > 48 hours after admission to the hospital, history of previous hospitalization or surgery in the month before the positive MRSA culture, percutaneous lines or indwelling devices present at the time of culture or antibiotic use (13).

Colony morphology, Gram stain reaction, catalase and coagulase tests were used for *S. aureus* identification. All isolates were submitted to oxacillin susceptibility (disk diffusion with cefoxitin) and *mecA* by PCR. The isolates were considered MRSA when they were resistant to cefoxitin and harbored the *mecA* gene.

Antimicrobial susceptibility test

Antimicrobial susceptibility test was performed by the disk diffusion method on Mueller Hinton Agar (bioMérieux, Marcy L'Etoile, France), according to the Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI, 2008) (14), with the following antibiotics: cefoxitin (30 µg), gentamicin (10 µg), clindamycin (2 µg), chloramphenicol (30 µg), doxycycline (30 µg), erythromycin (15 µg), levofloxacin (5 µg), rifampicin (5 µg), trimethoprim-sulfamethoxazole (25 µg) and vancomycin (30 µg).

Detection of mecA gene and SCCmec types

PCR was performed for *mecA* gene according to the protocol previously described (15). The thermal cycle was set at 92 °C for 3 min, followed by 30 cycles of 92 °C for 1 min, 56 °C for 1 min and 72 °C for 1 min. The final cycle was set at 72 °C for 2 min.

Simplex PCR for SCCmec typing was carried out according to Oliveira et al. (4) and Zhang et al. (16), with modifications. All PCR assays were performed directly from bacterial suspensions obtained after the rapid DNA extraction method. A 5 µl aliquot of this suspension was added to 23 µl of PCR mixture containing 3.2 mM MgCl₂ (JMR Holdings®), 0.2 mM of each dNTP (Abgene®), each concentration of the respective primer (Invitrogen®) and 1.25 unit of DNA polymerase (Super Therm, JMR Holdings®). The amplification was set according to PCR reaction of each SCCmec, as following: for SCCmec type I and *mecI*, the PCR consisted of 94 °C for 5 min, 10 cycles of 94 °C for 45 s, 65 °C for 45 s and 72 °C for 1.5 min, 25 cycles of 94 °C for 45 s, 55 °C for 45 s and 72 °C for 1.5 min, with final extension of 72 °C for 10 min; for SCCmec types II and IV, 94 °C for 5 min, 35 cycles of 94 °C for 45 s, 64 °C for 45 s and 72 °C for 3 min, with final extension of 72 °C for 10 min; and for SCCmec type III, 92 °C for 3 min, 30 cycles of 92 °C for 1 min, 56 °C for 1 min and 72 °C for 1 min, followed by 72 °C for 10 min.

Statistical analysis

The chi-squared test with a 0.05 significance level was used for statistical analysis and a descriptive statistical analysis was performed to evaluate the relationship between antibiotic profile and SCCmec type.

Results

SCCmec typing

The presence of *mecA* gene was evaluated in all 365 isolates of *S. aureus* by PCR using specific primers. Positive results were observed in 148 (40.5%) isolates, noteworthy 146 (98.6%) were also resistant to oxacillin by the disk diffusion test with cefoxitin. The remaining 217 isolates (59.5%) presented negative results in both tests.

The presence of the SCCmec gene was examined by PCR for all 146 isolates that were both *mecA* positive and oxacillin resistant. The type III was the most common (100/146; 68.5%), followed by type I (31/146; 21.2%) and types I and III (2/100; 1.4%). SCCmec types II and IV were not identified in this study. Isolates harboring untypeable SCCmec comprised 13/146 (8.9%). It was possible to note that 7 isolates showed a type II or III-specific 146-bp band (referent to *mecI* fragment), despite the negative results for the other genetic elements (recombinases) related to these types. The remaining 6 isolates, though, were untypeable with the primers used in this study (considered atypical SCCmec).

Antimicrobial resistance phenotype of MRSA and SCCmec type

A descriptive analysis of the antimicrobial profile of MRSA for non- β -lactam antibiotics among SCCmec types was performed (Table 1). It was found that isolates with SCCmec III were more resistant to non- β -lactam antibiotics when compared with SCCmec type I, and this difference was statistically significant for three antibiotics: trimethoprim/sulfamethoxazole ($p < 0.001$), doxycycline ($p < 0.001$) and rifampicin ($p < 0.001$).

The vast majority of MRSA, regardless the SCCmec type, were resistant to erythromycin, clindamycin and gentamicin. Chloramphenicol was the antibiotic that showed higher *in vitro* activity against MRSA isolates harboring SCCmec types I or III. The seven untypeable isolates demonstrated an antibiotic profile very similar to SCCmec type III.

Epidemiological data and SCCmec typing

The atypical SCCmec isolates (untypeable with the primers used in this study) were submitted to an analysis for evaluation of likelihood that patients with these SCCmec type have had CA-MRSA infection, according to the criteria described above. These patients showed no risk factor for a CA-MRSA infection, nor the isolates were considered non-multidrug-resistant (Table 2). Nevertheless, one patient (case 308) presented an antibiotic resistance phenotype suggestive of CA-MRSA (only clindamycin and erythromycin resistance).

Untypeable isolates that showed a type II or III-specific 146-bp band (referent to *mecI* fragment) were also analyzed according to epidemiological patient data and risk factors for HA-MRSA infection, to verify if these isolates could be classified as the classical multiresistant cassette (Table 3).

Discussion

Our patient isolates demonstrated that a multiresistant cassette genetically related to HA-MRSA was the most prevalent on MRSA, although these isolates were not submitted to molecular analysis for clonal evaluation. From the 146 cases, 68.5% were SCCmec type III. It is noteworthy that SCCmec type III is characteristic of HA-MRSA strains that became dominant in the 1980s. The type III SCCmec contains the *mecA* gene as well as genes encoding resistance to

non- β -lactam antibiotics, found on transposons and plasmids integrated into the SCCmec element (6, 17). These characteristics of type III agree with our results which demonstrated that isolates with SCCmec III were more resistant to three antibiotics when compared with SCCmec type I (trimethoprim/sulfamethoxazole, doxycycline and rifampicin). In fact, doxycycline resistance could be due the inserted pT181 plasmid in SCCmec type III, which carries the *tetK* gene (3, 6). Moreover, SCCmec type III isolates also have insertion sequences in their genomes, such as the IS431 into the transposon Tn4003, which encodes trimethoprim resistance (*dfrA*) (3). However, the high rifampicin resistance rate of our SCCmec type III isolates suggests the presence of other classes of genetic resistance determinants which contrasts with other studies (18).

On the other hand, MRSA isolates from this study, regardless the SCCmec type (type I or type III) were highly resistant to erythromycin, clindamycin and gentamicin. The transposon Tn554 found integrated in the SCCmec type III carries the *ermA* gene, responsible for inducible resistance to macrolide-lincosamide-streptogramin B compounds (MLS_B) (3). In contrast, most isolates harboring SCCmec type I were resistant to gentamicin but not to doxycycline (as type III), suggesting the presence of a plasmid pUB110 integrated downstream of *mecA*, which confers a wide-spread resistance to aminoglycosides; and the absence of plasmid pT181. The plasmid pUB110 is not found in all SCCmec type I and its putative presence in these isolates indicates that they belong to a variant called SCCmec IA (3, 6).

In contrast with several studies around the world, no SCCmec type IV was found in MRSA isolates from inpatients in our study (19, 20). This worldwide emergence of CA-MRSA is becoming an important issue to patients in both community and hospital environment, since these strains are known to be more virulent than HA-MRSA strains (21). Interesting studies have

shown that CA-MRSA have started to replace HA-MRSA in healthcare settings (22). It was estimated that 8-20% of all MRSA isolates are reported to be community-associated (10). However, our observation shows a high rate of SCCmec types I and III, similar to the study with coagulase-negative *Staphylococcus* sp. (CNS) previously performed in our institution (23). It was already suggested that MRSA could be originated by horizontal transfer of *mecA* gene from CNS to MSSA (24). Noteworthy, in the Mombach Pinheiro Machado et al. (23) study, the prevalence of the SCCmec types I (27.9%) and III (52%) among CNS was very similar to the prevalence of these types among MRSA in this study (21.2% type I and 68.5% type III). Other study performed in Malaysia with MRSA also demonstrated a high prevalence of SCCmec type III from inpatients, although they found 3.2% (20/628) of MRSA harboring SCCmec type IV (25). On the other hand, Budimir et al. (26) studied 82 HA-MRSA isolates during 2001-2002 and showed a high prevalence of SCCmec type I (89%) in comparison to type III (11%), revealing also absence of type IV between these isolates.

Some MRSA isolates were not able to be categorized into a SCCmec type, and they were separated in two different groups: untypeable isolates and atypical isolates. We performed a cross-analysis between epidemiological patient data and antimicrobial resistance phenotype for these two groups, relating this features with risk factor for a CA-MRSA infection (Table 2) or HA-MRSA infection (Table 3). The remarkable difference between these two groups is that the untypeable isolates showed a type II or III-specific 146-bp band (referent to *mecI* fragment), even though were not typeable for these SCCmec types. On the other hand, the atypical MRSA isolates were completely untypeable with the primers used in this study. It is, therefore, possible to speculate that these atypical SCCmec MRSA may belong to uncommon SCCmec types (types

V, VI and VII) which were not evaluated in our study (5, 6, 16). In fact, other studies have already described higher prevalence of *SCCmec* type V than type IV in MRSA isolates (27).

Replacement of the traditional HA-MRSA with CA-MRSA strains would have serious infection-control implications in a hospital setting. Due to absence of *SCCmec* type IV in HA-MRSA from our institution, during the study period, we could suggest that this CA-MRSA genotype is not actively spreading to the patients from our hospital. It might be necessary to extend this study using a larger number of isolates and/or isolates from different hospitals, in order to describe the local epidemiology of HA-MRSA *SCCmec* typing.

References

1. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J et al. Comparison of community- and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003; 290(22): 2976-84.
2. Livermore DM. Antibiotic resistance in staphylococci. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: (Suppl. 1), S3-10.
3. Ito T, Okuma K, Ma XX, Yuzawa H, Hiramatsu K. Insights on antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* from its whole genome: genomic island SCC. *Drug Resist Updat* 2003; 6: 41-52.
4. Oliveira DC & de Lencastre H. Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the *mec* element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2155-61.
5. Oliveira DC, Milheirico C, de Lencastre H. Redefining a structural variant of staphylococcal cassette chromosome *mec*, SCCmec type VI. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3457-3459.
6. Deurenberg RH & Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infect Gen Evol* 2008; 8: 747-763.
7. Daum RS, Ito T, Hiramatsu K, Hussain F, Mongkolrattanothai K, Jamklang M et al. A novel methicillin-resistance cassette in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates of diverse genetic backgrounds. *J Infect Dis* 2002; 186: 1344-1347.

8. Ito T, Ma XX, Takeuchi F, Okuma K, Yuzawa H, Hiramatsu K. Novel type V staphylococcal cassette chromosome *mec* driven by a novel cassette chromosome recombinase, *ccrC*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2637-51.
9. Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999; 29(5): 1128-32.
10. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA et al. Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005; 352(14): 1436-44.
11. de A Trindade P, Pacheco RL, Costa SF, Rossi F, Barone AA, Mamizuka EM, et al. Prevalence of SCCmec type IV in nosocomial bloodstream isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3435-7.
12. Wannet WJ, Spalburg E, Heck ME, Pluister GN, Tiemersma E et al. Emergence of virulent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains carrying Panton-Valentine leucocidin genes in The Netherlands. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3341-5.
13. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections 1988. *Z Arztl Fortbild (Jena)* 1991; 85: 818-27.
14. CLSI (2008). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Informational Supplement M100-S16. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

15. Vannuffel P, Gigi J, Ezzedine H, Vandercam B, Delmee M, Wauters G et al. Specific detection of methicillin-resistant *Staphylococcus* species by multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2864-7.
16. Zhang K, McClure J, Elsayed S, Louie T, Conly JM. Novel multiplex PCR assay for characterization and concomitant subtyping of staphylococcal cassette chromosome *mec* types I to V in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5026-5033.
17. Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol* 2001; 9: 486-93.
18. Szczepanik A, Koziol-Montewka M, Al-Doori Z, Morrison D, Kaczor D. Spread of a single multiresistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone carrying a variant of staphylococcal cassette chromosome *mec* type III isolated in a university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26(1): 29-35.
19. Scribel LV, Silva-Carvalho MC, Souza RR, Superti SV, Kvitko CH, Figueiredo AM et al. Clinical and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying SCCmecIV in a university hospital in Porto Alegre, Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; Sep 18. [Epub ahead of print]
20. Maree CL, Daum RS, Boyle-Vavra S, Matayoshi K, Miller LG. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates causing healthcare-associated infections. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(2): 236-42.
21. Boyle-Vavra S, Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the role of Panton-Valentine leukocidin. *Lab Invest* 2007; 87(1): 3-9.

22. Strandén AM, Frei R, Adler H, Flückiger U, Widmer AF. Emergence of SCCmec type IV as the most common type of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a university hospital. *Infection* 2009; 37(1): 44-8.
23. Mombach Pinheiro Machado AB, Reiter KC, Paiva RM, Barth AL. Distribution of staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCCmec) types I, II, III and IV in coagulase-negative staphylococci from patients attending a tertiary hospital in southern Brazil. *J Med Microbiol* 2007; 56: 1328-33.
24. Wu SW, de Lencastre H, Tomasz A. Recruitment of the *mecA* gene homologue of *Staphylococcus sciuri* into a resistance determinant and expression of the resistant phenotype in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 2001; 183: 2417-24.
25. Ahmad N, Ruzan IN, Abd Ghani MK, Hussin A, Nawi S, Aziz MN et al. Characteristics of community- and hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains carrying SCCmec type IV isolated in Malaysia. *J Med Microbiol* 2009; 58(Pt 9): 1213-8.
26. Budimir A, Deurenberg RH, Plecko V, Vink C, Kalenic S, Stobberingh EE. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream isolates from Croatia. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(2): 331-4.
27. O'Brien FG, Coombs GW, Pearson JC, Christiansen KJ, Grubb WB. Type V staphylococcal cassette chromosome *mec* in community staphylococci from Australia. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(12): 5129-32.

Table 1. Distribution of non- β -lactam antibiotic resistance^a among 133 MRSA isolates by SCCmec type.

Values are numbers of isolates (percentages of isolates of that type).

Antibiotic	type I (n=31)	type III (n=100)	type I and III (n=2)
Clindamycin	30 (96.7)	96 (96)	2 (100)
Chloramphenicol	9 (29)	36 (36)	2 (100)
Doxycycline ^b	0 (0)	79 (79)	1 (50)
Erythromycin	30 (96.7)	100 (100)	2 (100)
Gentamicin	31 (100)	97 (97)	2 (100)
Levofloxacin	26 (83.8)	86 (86)	2 (100)
Rifampicin ^b	0 (0)	71 (71)	1 (50)
Trimethoprim/ sulfamethoxazole ^b	0 (0)	98 (98)	2 (100)

^a Intermediary and resistant results were used for this analysis. ^b (p<0,001)

Table 2. Atypical SCCmec types from six inpatients: analysis of risk factors for HA-MRSA.

Case	Isolation data	Sex	Clinical material	Clinical information	Non- β -lactam resistance	Risk factors for HA-MRSA ^a
93	October, 2007	F	blood	AC	CLI, LEV, ERY, GEN	Hospitalization since november, 2007
308	December, 2007	M	blood	fever	CLI, ERY	Unknown ^b
312	December, 2007	F	sputum	fever	CLI, ERY, GEN	Hospitalization since november, 2007
328	December, 2007	F	blood	fever	CLI, LEV, DOX, ERY, STX, GEN	Hospitalization since november, 2007
364	December, 2007	M	sputum	CHD	CLI, LEV, ERY, STX	Previous history of surgery in the month before MRSA isolation
374	December, 2007	M	tracheal aspirate	RS	CLI, CLOR, ERY, GEN	Hospitalization since november, 2007

CLI = clindamycin; CLOR = chloramphenicol; DOX = doxycycline; ERY = erythromycin; GEN = gentamicin; LEV = levofloxacin; STX = trimethoprim/sulfamethoxazole. Clinical information: AC = acalculous cholecystitis; CHD = coronary heart disease; RS = respiratory sepsis. Sex: F = female; M = male.

^a According to CDC criteria described previously.

^b This patient had no information available at the time of this study.

Table 3. Epidemiological data of seven inpatients with untypeable SCCmec MRSA infection.

Case	Isolation data	Clinical material	Clinical information	Non- β -lactam resistance	Risk factors for HA-MRSA ^a
49	October, 2007	sputum	RS, AIDS	CLI, LEV, ERY, STX, GEN	Hospitalization since september, 2007
60	October, 2007	tracheal aspirate	AIDS, MV	CLI, LEV, ERY, STX, GEN, DOX	Hospitalization since september, 2007
140	November, 2007	blood	mediastinitis	CLI, LEV, ERY, STX, GEN, DOX, RIF	Previous history of surgery in the month before MRSA isolation
223	November, 2007	sputum	leukocytosis	CLI, LEV, ERY, STX, GEN, RIF	Previous history of surgery in the month before MRSA isolation
247	December, 2007	aneurism secretion	aneurism	CLI, LEV, CLOR, ERY, STX, GEN, DOX	Previous history of surgery in the month before MRSA isolation
323	December, 2007	abdominal cavity secretion	abdominal abscess	CLI, LEV, ERY, STX, GEN	Hospitalization since november, 2007
400	January, 2008	sputum	pneumonia	CLI, LEV, CLOR, ERY, STX, GEN	None

CLI = clindamycin; CLOR = chloramphenicol; DOX = doxycycline; ERY = erythromycin; GEN = gentamicin; LEV = levofloxacin; RIF = rifampicin; STX = trimethoprim/sulfamethoxazole. Clinical information: AIDS = acquired immune deficiency syndrome; MV = mechanical ventilation; RS = respiratory sepsis.

^a According to CDC criteria described previously.

10 Considerações finais

A emergência de MRSA da comunidade anuncia a necessidade de uma nova visão no manejo das infecções estafilocócicas confirmadas ou suspeitas, particularmente considerando a seleção empírica da terapia antimicrobiana. A escolha inicial do tratamento pode ser guiada pela prevalência do MRSA em uma dada comunidade, a presença ou ausência de fatores de risco associados ao hospital, a severidade e o tipo de apresentação clínica da infecção. O antimicrobiano a ser utilizado depende principalmente, da caracterização do MRSA, o que inclui dados de prevalência para confirmação da origem das cepas de MRSA causadoras de infecções.

O controle de MRSA no ambiente hospitalar é um importante passo para limitar sua disseminação para a comunidade. Populações de risco podem ser consideradas para vigilância de portadores nasais na hora da admissão. Pacientes com colonização reconhecida por MRSA devem ser isolados e submetidos à precaução de contato. A tipagem do SCC*mec* não é realizada na rotina laboratorial pois não é fundamental para escolha da terapia de uma dada infecção. No entanto, a avaliação de sua prevalência e variação nos tipos encontrado em um determinado hospital permite deliberar sobre as ações necessárias para deter a evolução da resistência.

Em nosso estudo, analisamos 365 isolados de MRSA de pacientes hospitalizados, onde encontramos maior prevalência de SCC*mec* do tipo III, seguido do SCC*mec* tipo I. Todos isolados de MRSA foram submetidos ao teste de Disco-difusão, o qual confirmou a multiresistência a antibióticos apresentada pelo SCC*mec* tipo III, como descrito extensivamente na literatura. O PCR foi controlado para o gene *mecA* e todos tipos de SCC*mec* utilizando controles positivos previamente sequenciados de *Staphylococcus* sp. coagulase negativa. Com nossos resultados podemos sugerir que é possível estimar a resistência esperada para um isolado MRSA em virtude do tipo de SCC*mec* encontrado.

Devido à ausência de *SCCmec* tipo IV nestes isolados de HA-MRSA durante o período do estudo, podemos sugerir que este genótipo (característico de CA-MRSA) não está se disseminando ativamente para nossa população de pacientes hospitalizados. Talvez seja necessário ampliar esta avaliação utilizando maior número de isolados e/ou isolados de diferentes hospitais, para que assim nos possamos descrever a epidemiologia local da distribuição dos *SCCmec* em HA-MRSA.

11 Anexo 1

Extração do DNA bacteriano por lise térmica

A técnica de extração do DNA por lise térmica pode ser realizada para toda cultura pura de bactéria. Os isolados bacterianos são cultivados em meios de cultura sem aditivos de enriquecimento nem seleção. O meio de cultura utilizado neste trabalho foi Ágar Müeller Hinton (Biomérieux®), que é um meio que não contém aditivos que possam interferir na reação de PCR.

Neste estudo, os isolados foram incubados no meio de cultura descrito acima por 18 a 24 horas a temperatura de 36 °C em estufa bacteriológica. Depois disso, foi preparada uma suspensão bacteriana equivalente a 1,0 na escala de McFarland utilizando 500 µl de tampão TE 1x para cada isolado. A suspensão foi homogeneizada em vórtex e aquecida a 100 °C por 10 minutos em banho-maria.

Em seguida, a suspensão foi congelada a -20 °C por 2 horas. Depois de descongelada, ela foi transferida para tubos eppendorf (1,5 ml) e centrifugada a 9.000 g por 3 minutos em centrífuga Eppendorf. O DNA extraído durante a lise térmica está contido no sobrenadante, então, este sobrenadante foi transferido para outro eppendorf e congelado a -20 °C para uso posterior na reação de PCR. O *pellet*, que contém as proteínas bacterianas e restos de parede celular, foi desprezado.

12 Anexo 2

PCR para *mecA*

O PCR para o gene *mecA* foi realizado de acordo com Vannuffel e cols (1995), com algumas modificações.

Os reagentes utilizados para o *mix* de PCR foram os seguintes:

- dNTP's (Abgene®);
- tampão da enzima contendo MgCl₂ (JMR Holdings®);
- DNA polimerase (Super Therm, JMR Holdings®);
- primer M1- 5'-TGG CTA TCG TGT CAC AAT CG-3' e primer M2- 5'-CTG GAA CTT

GTT GAG CAG AG-3' (Invitrogen®). Tamanho: 310 pb.

O protocolo da técnica está discriminado abaixo:

Reagentes	Volume
primer (C = 10 µM)	1 µl
cada dNTP (C = 200 µM)	2,5 µl
enzima DNA polimerase (C = 1,25 U)	0,25 µl
tampão e MgCl ₂ (C = 1,5 µM)	2,5 µl
água	18,75 µl

Volume do *mix*: 25 µl

Volume de DNA da amostra: 5 µl

Volume final da solução: 30 µl

O programa utilizado no termociclador para realização das ampliações dos fragmentos está descrito abaixo:

Etapas	Temperatura/Tempo
Desnaturação inicial	92 °C / 3 minutos
Número de ciclos = 30	
Desnaturação	92 °C / 1 minuto
Anelamento	56 °C / 1 minuto
Extensão	72 °C / 1 minuto
Extensão final	72 °C / 2 minutos

Após a execução das etapas de preparação do *mix* e amplificação dos fragmentos de DNA, foi realizada a eletroforese em gel de agarose.

13 Anexo 3

PCR para SCCmec

O PCR para tipagem molecular dos tipos de SCCmec foi realizado utilizando a literatura e a experiência de diferentes grupos de pesquisa na área, como Zhang e cols (2005), Kondo e cols (2007) e Oliveira e cols (2002), com algumas modificações.

Para tipagem dos SCCmec tipos I, II e IV, foram utilizados primers baseados na sequência genética das recombinases (*ccr*) e na sequência genética da classe molecular dos cassetes (classe A; *mecI*). Por outro lado, para tipagem do SCCmec tipo III, foi utilizado um primer que amplifica a região do locus E (entre o plasmídeo integrado pI258 e o transposon Tn554), que é exclusiva a este cassette.

Os reagentes utilizados para o *mix* de PCR foram os seguintes:

- dNTP's (Abgene®);
- tampão da enzima contendo MgCl₂ (JMR Holdings®);
- DNA polimerase (Super Therm, JMR Holdings®);
- primers (Invitrogen®):

Primer	Sequência de oligonucleotídeos (5'-3')	Especificidade	Tamanho (pb)
<i>ccrAB</i> -βc	ATTGCCTTGATAATAGCCITCT	SCCmec I, II e III	
<i>ccrAB</i> -α ₁	AACCTATATCATCAATCAGTACGT	SCCmec I	695
<i>ccrAB</i> -α ₂	TAAAGGCATCAATGCACAAACACT	SCCmec II e IV	937
<i>mecI</i> -F	CCCTTTTATACAATCTCGTT	Classe A:	146
<i>mecI</i> -R	ATATCATCTGCAGAATGGG	SCCmec II e III	
RIF4-F3	GTGATTGTTTCGAGATATGTGG	SCCmec III	243
RIF4-R9	CGCTTTATCTGTATCTATCGC		

Os protocolos da técnica são diferentes para cada tipo de SCCmec, ou seja, são realizados como Simplex PCR. Estão discriminados abaixo:

SCCmec tipo I:

Reagentes	Volume
Primer (C = 0,1 μ M)	1 μ l
cada dNTP (C = 200 μ M)	2,5 μ l
enzima DNA polimerase (C = 1,25 U)	0,25 μ l
tampão e MgCl ₂ (C = 3,2 μ M)	6,4 μ l
água	14,85 μ l

Volume do *mix*: 25 μ l

Volume de DNA da amostra: 5 μ l

Volume final da solução: 30 μ l

mecI (classe A):

Reagentes	Volume
Primer (C = 4 μ M)	0,5 μ l
cada dNTP (C = 200 μ M)	2,5 μ l
enzima DNA polimerase (C = 1,25 U)	0,25 μ l
tampão e MgCl ₂ (C = 3,2 μ M)	6,4 μ l
água	10,35 μ l

Volume do *mix*: 20 μ l

Volume de DNA da amostra: 5 μ l

Volume final da solução: 25 μ l

SCCmec tipos II e IV:

Reagentes	Volume
Primer (C = 0,1 μ M)	1 μ l
cada dNTP (C = 200 μ M)	2,5 μ l
enzima DNA polimerase (C = 1,25 U)	0,25 μ l
tampão e MgCl ₂ (C = 3,2 μ M)	6,4 μ l
água	14,85 μ l

Volume do *mix*: 25 μ l

Volume de DNA da amostra: 5 μ l

Volume final da solução: 30 μ l

SCCmec tipo III:

Reagentes	Volume
Primer (C = 5 μ M)	1 μ l
cada dNTP (C = 200 μ M)	2,5 μ l
enzima DNA polimerase (C = 1,25 U)	0,25 μ l
tampão e MgCl ₂ (C = 1,5 μ M)	2,5 μ l
água	13,75 μ l

Volume do *mix*: 20 μ l

Volume de DNA da amostra: 5 μ l

Volume final da solução: 25 μ l

Os programas utilizados no termociclador para realização das ampliações dos fragmentos também são diferentes conforme cada SCCmec que está sendo analisado, e estão descritos abaixo:

SCCmec tipo I:

Etapas	Temperatura/Tempo
Desnaturação inicial	94 °C / 5 minutos
Número de ciclos = 10	
Desnaturação	94 °C / 45 segundos
Anelamento	65 °C / 45 segundos
Extensão	72 °C / 1,5 minutos
Número de ciclos = 25	
Desnaturação	94 °C / 45 segundos
Anelamento	55 °C / 45 segundos
Extensão	72 °C / 1,5 minutos
Extensão final	72 °C / 10 minutos

mecI (classe A):

Etapas	Temperatura/Tempo
Desnaturação inicial	94 °C / 5 minutos
Número de ciclos = 10	
Desnaturação	94 °C / 45 segundos
Anelamento	65 °C / 45 segundos
Extensão	72 °C / 1,5 minutos
Número de ciclos = 25	
Desnaturação	94 °C / 45 segundos
Anelamento	55 °C / 45 segundos
Extensão	72 °C / 1,5 minutos
Extensão final	72 °C / 2 minutos

SCCmec tipos II e IV:

Etapas	Temperatura/Tempo
Desnaturação inicial	94 °C / 5 minutos
Número de ciclos = 35	
Desnaturação	94 °C / 45 segundos
Anelamento	64 °C / 45 segundos
Extensão	72 °C / 3 minutos
Extensão final	72 °C / 10 minutos

SCCmec tipo III:

Etapas	Temperatura/Tempo
Desnaturação inicial	92 °C / 3 minutos
Número de ciclos = 30	
Desnaturação	92 °C / 1 minuto
Anelamento	56 °C / 1 minuto
Extensão	72 °C / 1 minuto
Extensão final	72 °C / 2 minutos

Após a execução das etapas de preparação do *mix* e amplificação dos fragmentos de DNA, foi realizada a eletroforese em gel de agarose.

14 Anexo 4

Eletroforese

A eletroforese em gel é uma técnica de separação de moléculas que envolve a migração de partículas em um determinado gel durante a aplicação de uma diferença de potencial. As moléculas são separadas de acordo com o seu tamanho, pois as de menor massa irão migrar mais rapidamente que as de maior massa. Logo, é uma das técnicas muito importante para a visualização dos fragmentos amplificados no PCR.

Após o gel de agarose estar preparado, a solução amplificada foi aplicada nos poços do gel com auxílio de um corante de grande densidade. Para observação do tamanho das bandas formadas, também foi aplicado junto às amostras um padrão de peso molecular (100 em 100 bases).

Assim que aplicadas as amostras, a cuba de eletroforese foi ligada em voltagem de 120 volts e amperagem baixa de aproximadamente 50 mA. O tempo de migração foi de 30 a 40 minutos, dependendo do tamanho da banda para ser visualizada.

Depois da migração, devido ao brometo de etídio ser incluído na preparação do gel, as bandas foram visualizadas diretamente sob radiação ultravioleta e a imagem foi captada através do software Gel Capture podendo ser transferida imediatamente para o computador.

15 Anexo 5

Preparo dos reagentes utilizados no PCR

15.1 Preparo do tampão TE (10 mM TRIS - 1 mM EDTA (pH 8,0)):

Para 1000 ml da solução tampão:

- pesar 0,121 g de TRIS (1 M) e 3,72 g de EDTA (1 M);
- dissolver o TRIS e o EDTA em banho-maria com agitação em aproximadamente 800 ml de água destilada. Se for necessário pode-se aquecer para melhor dissolução dos cristais;
- depois de dissolvido, verter a solução em um balão volumétrico de 1000 ml com auxílio de funil;
- adicionar o restante da água destilada até completar 1000 ml (q.s.p.);
- autoclavar e distribuir nos frascos para uso na extração do DNA.

15.2 Preparo da solução de dNTP's:

Solução-mãe de dNTP's = 100 mM.

Solução final de dNTP's = 200 μ M (0,2 mM). Cada dNTP deve ter molaridade de 2,5 mM somando um total de 10 mM.

Para 1000 μ l de solução de dNTP's:

- medir 20 μ l de cada dNTP (adenosina, timina, citosina e guanosina);
- completar o restante (720 μ l) com água mili-Q.
- homogeneizar em vórtex.

Assim, a partir de uma solução-mãe de 100 mM obtemos uma solução para uso de 200 μ M (ou 0,2 mM).

15.3 Preparo da solução de cada primer:

A seguir está descrito o procedimento de diluição de cada primer utilizado no estudo, até obtenção da concentração de uso no PCR.

Primer: M1/M2 (*mecA*)

solução-mãe: 100 μM (sense e anti-sense)

solução para uso: 10 μM

Para 100 μl , medir 10 μl da solução-mãe (sense e anti-sense totalizando 20 μl) e diluir em 80 μl de água mili-Q.

Primer: *ccrAB* (SCC*mec* tipos I, II e IV)

solução-mãe: 100 μM (sense e anti-sense)

solução para uso: 5 μM

Para 100 μl , medir 5 μl da solução-mãe (sense e anti-sense totalizando 10 μl) e diluir em 90 μl de água mili-Q.

Primer: *mecI-F/mecI-R* (classe A)

solução-mãe: 100 μM (sense e anti-sense)

solução para uso: 4 μM

Para 100 μl , medir 4 μl da solução-mãe (sense e anti-sense totalizando 8 μl) e diluir em 92 μl de água mili-Q.

Primer: RIF4-F3 / RIF4-R9 (SCC*mec* tipo III)

solução-mãe: 100 μM (sense e anti-sense)

solução para uso: 10 μM

Para 100 μl , medir 10 μl da solução-mãe (sense e anti-sense totalizando 20 μl) e diluir em 80 μl de água mili-Q.

15.4 Preparo do tampão TBE (10x) concentrado:

Para 1000 ml da solução tampão:

- pesar 100,6 g de TRIS, 51,3 g de Ácido Bórico e 7,45 g de EDTA;
- dissolver o TRIS, o Ácido Bórico e o EDTA em banho-maria com agitação em aproximadamente 800 ml de água destilada. Se for necessário pode-se aquecer para melhor dissolução dos cristais;
- após dissolvido, verter a solução em um balão volumétrico de 1000 ml com auxílio de funil;
- adicionar o restante da água destilada até completar 1000 ml (q.s.p.);
- autoclavar e distribuir nos frascos para uso na extração do DNA.
- para utilizar na eletroforese é feita uma diluição de 10 vezes até obtenção de tampão TBE 1x concentrado: 100 ml de TBE 10x e q.s.p. água mili-Q para 1000 ml.

15.5 Preparo do gel de agarose:

- para 56 ml de gel, pesar 1 g de agarose;
- adicionar 56 ml de TBE 1x concentrado;
- fundir a solução no microondas até homogeneizar;
- enquanto a solução de gel esfria até ficar morno, preparar o suporte de gel selando as laterais na própria cuba;
- acrescentar 2,8 µl de brometo de etídio (10 mg/ml) e misturar no gel preparado com agitação leve.
- despejar a solução de gel no suporte sem fazer bolhas;
- colocar o pente da espessura desejada no suporte e esperar a solução solidificar;
- adicionar tampão TBE 1x até cobrir a superfície do gel.

16 Anexo 6

Dados epidemiológicos dos pacientes

Tabela I. Dados epidemiológicos dos pacientes com infecção por *S. aureus*^a.

Nº	Sexo	Unidade de internação	Coleta	Diagnóstico	Material	Informações clínicas
1	F	5 N - internação clínica	27.09.07	01.10.07	hemocultura	sepsis
2	M	13 N - UTI área 1	21.09.07	01.10.07	aspirado traqueal	sepsis respiratória, VM
3	M	13 N - UTI área 1	24.09.07	01.10.07	aspirado traqueal	choque séptico, cirrose
4	M	1 S – ambulatório	26.09.07	01.10.07	secreção da mão	desconhecidas^b
5	M	4 S - internação clínica	25.09.07	01.10.07	secreção de nariz	fibrose cística^c
6	M	10 N - UTI pediátrica	26.09.07	01.10.07	secreção da traquéia	VM, choque, pneumonia
7	M	7 S - internação cirúrgica	24.09.07	01.10.07	escarro por expectoração	febre
8	F	zona 12	27.09.07	01.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
9	M	zona 12	27.09.07	01.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
10	M	zona 4	26.09.07	01.10.07	swab de orofaringe	suspeita de fibrose cística
13	M	6 N - internação clínica	26.09.07	01.10.07	lavado bronco alveolar	tuberculose, aspiração clínica
14	M	6 N - internação cirúrgica	13.09.07	01.10.07	escarro por expectoração	sepsis
15	M	zona 12	27.09.07	01.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
16	M	zona 12	27.09.07	01.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
17	M	13 N - UTI área 1	21.09.07	01.10.07	fibrina pleural	AVC e broncopneumonia
18	F	13 N - UTI área 2	24.09.07	01.10.07	escarro por cateter	broncopneumonia
19	M	10 N - UTI pediátrica	24.09.07	01.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
20	F	zona 12	27.09.07	01.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
22	F	zona 13	19.09.07	01.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
24	M	1 N – observação	27.09.07	01.10.07	hemocultura	anemia aplásica
25	M	10 S - internação ped.	25.09.07	01.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
26	F	zona 12	27.09.07	01.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
27	M	10 N - UTI pediátrica	27.09.07	02.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
28	F	zona 4	28.09.07	02.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
29	F	13 N - UTI área 1	28.09.07	02.10.07	aspirado traqueal	sepsis
30	M	13 N - UTI área 2	28.09.07	02.10.07	abscesso da cabeça	abscesso intracerebral
31	M	6 S - internação clínica	30.09.07	03.10.07	escarro por expectoração	tosse e expectoração purulenta
32	M	zona 4	28.09.07	03.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
33	M	1 N - sala procedimentos	01.10.07	04.10.07	hemocultura	dor em coxa esquerda + febre
34	M	2 S – convênios	01.10.07	04.10.07	urina	paciente externo
35	M	1 N - emergência adulto	01.10.07	05.10.07	urina	neoplasia maligna metastática
36	M	zona 18	01.10.07	05.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
37	M	13 N - UTI área 1	02.10.07	05.10.07	aspirado traqueal	febre
38	F	zona 4	03.10.07	08.10.07	escarro por cateter	fibrose cística
39	M	zona 13	03.10.07	08.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
41	M	5 N - internação clínica	02.10.07	08.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
42	F	1 N - emergência	03.10.07	08.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística

Nº	Sexo	Unidade de internação	Coleta	Diagnóstico	Material	Informações clínicas
44	F	5 N - internação clínica	02.01.08	07.01.08	hemocultura	hepatite aguda
45	M	2 S - convênios	04.10.07	08.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
46	F	zona 13	03.10.07	08.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
47	F	4 S - internação clínica	05.10.07	08.10.07	fragmento de biópsia	placa eritematosa
48	F	10 N - UTI pediátrica	04.10.07	08.10.07	escarro por cateter	aumento da secreção
49	M	13 N - UTI área 2	04.10.07	08.10.07	escarro por cateter	sepse respiratória, SIDA
51	F	10 N - UTI pediátrica	01.10.07	08.10.07	hemocultura	controle
52	M	2 S - convênios	04.10.07	08.10.07	urina	paciente externo
53	F	13 N - UTI área 1	02.10.07	08.10.07	secreção - nariz	secreção nasal, uso de vanco
55	M	2 S - convênios	02.10.07	08.10.07	swab de orofaringe	fibrose cística
57	M	zona 4	03.10.07	08.10.07	swab de orofaringe	suspeita de fibrose cística
58	M	zona 4	03.10.07	08.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
59	M	zona 4	03.10.07	08.10.07	swab de orofaringe	fibrose cística
60	M	13 N - UTI área 1	06.10.07	09.10.07	aspirado traqueal	SIDA em VM
61	M	13 N - UTI área 2	06.10.07	09.10.07	aspirado traqueal	desconhecidas
62	M	13 N - UTI área 2	05.10.07	09.10.07	líquido de ascite	neoplasia, ascite turva
64	M	zona 4	05.10.07	09.10.07	swab de orofaringe	fibrose cística
65	M	13 N - UTI área 1	06.10.07	10.10.07	aspirado traqueal	broncopneumonia
66	F	13 N - UTI área 2	07.10.07	10.10.07	aspirado traqueal	VM
67	M	13 N - UTI área 2	07.10.07	11.10.07	hemocultura	AVC
68	M	7 N - internação clínica	05.10.07	11.10.07	escarro por expectoração	dispnéia, infecção em tto
69	M	1 S - consultórios	08.10.07	11.10.07	secr. de ferida operatória	desconhecidas
70	F	10 N - UTI pediátrica	07.10.07	11.10.07	escarro por cateter	obstrução alta
71	M	12 S - bloco cirúrgico	09.10.07	15.10.07	prótese vascular	prótese vascular
72	M	zona 13	10.10.07	15.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
73	M	10 S - internação ped.	02.01.08	07.01.08	lavado bronco alveolar	fibrose cística
74	F	10 N - UTI pediátrica	06.10.07	15.10.07	escarro por cateter	HIV pos, quadro respiratório
75	M	10 N - UTI pediátrica	02.01.08	07.01.08	escarro por expectoração	fibrose cística
76	M	4 S - internação clínica	01.01.08	07.01.08	escarro por expectoração	fibrose cística
77	M	13 N - UTI pediátrica	11.10.07	15.10.07	escarro por cateter	secreção traqueal purulenta
78	M	13 N - UTI área 2	12.10.07	15.10.07	ponta de cateter - clavícula	IC, abscessos hepáticos, sepse
79	F	1 N - procedimentos	12.10.07	15.10.07	hemocultura	SIDA, histoplasmose
80	M	5 N - internação clínica	04.10.07	15.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
81	M	11 N - UTI neonatal	09.10.07	15.10.07	secreção do olho	secreção ocular
82	M	zona 12	03.01.08	07.01.08	swab de orofaringe	fibrose cística
83	M	13 N - UTI área 2	09.10.07	15.10.07	aspirado traqueal	broncopneumonia nosocomial
84	F	10 N - UTI pediátrica	08.10.07	15.10.07	escarro por cateter	febre, traqueostomia
86	M	13 N - UTI área 2	04.01.08	07.01.08	aspirado traqueal	sepse
87	M	10 N - UTI pediátrica	13.10.07	16.10.07	secr. de ferida operatória	infecção de ferida operatória
89	M	13 N - UTI área 2	14.10.07	19.10.07	líquido de ascite	desconhecidas
91	F	10 S - internação ped.	11.10.07	19.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
92	M	8 S - internação cirúrgica	14.10.07	19.10.07	urina	pré-operatório
93	F	13 N - UTI área 1	15.10.07	19.10.07	hemocultura	suspeita de colecistite alitiásica

Nº	Sexo	Unidade de internação	Coleta	Diagnóstico	Material	Informações clínicas
94	M	8 S - internação cirúrgica	15.10.07	19.10.07	secr. de ferida operatória	infecção de ferida operatória
95	M	13 N - UTI área 1	15.10.07	19.10.07	aspirado traqueal	desconhecidas
96	M	5 N - internação clínica	16.10.07	19.10.07	escarro por cateter	escarro espesso, hemático
97	M	13 N - UTI área 1	16.10.07	19.10.07	hemocultura	febre
98	M	10 S - internação ped.	15.10.07	19.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
99	M	13 N - UTI área 1	15.10.07	19.10.07	aspirado traqueal	controle
100	M	13 N - UTI área 2	16.10.07	19.10.07	hemocultura	disfunção respiratória
101	F	10 S - internação ped.	15.10.07	19.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
102	M	zona 14	17.10.07	22.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
104	M	8 S - internação cirúrgica	18.10.07	22.10.07	secreção de abdomen	desconhecidas
105	M	zona 12	18.10.07	22.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
106	F	zona 13	18.10.07	22.10.07	fragmento de biópsia	úlceras na perna
107	F	13 N - UTI área 1	16.10.07	22.10.07	aspirado traqueal	expectoração purulenta
108	M	zona 4	17.10.07	22.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
109	M	1 N - sala procedimentos	16.10.07	22.10.07	abscesso do abdomen	desconhecidas
110	M	13 N - UTI área 1	04.01.08	07.01.08	lavado bronco alveolar	SIDA e choque séptico
111	F	zona 4	17.10.07	22.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
112	M	zona 12	18.10.07	22.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
113	M	zona 4	17.10.07	22.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
114	M	7 N - internação clínica	15.10.07	22.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
115	M	zona 4	17.10.07	22.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
116	F	zona 4	17.10.07	23.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
117	F	13 N - UTI área 2	02.01.08	07.01.08	aspirado traqueal	sepsis
118	F	10 N - UTI pediátrica	19.10.07	24.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
120	F	9 N - internação cirúrgica	20.10.07	26.10.07	secr. de ferida operatória	meningeoma em placa
121	M	5 S - un. amb. protegido	23.10.07	26.10.07	hemocultura	Hodking, febre, dor abdom.
122	M	2 S - convênios	22.10.07	26.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
123	M	2 S - convênios	22.10.07	26.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
124	F	5 N - internação clínica	22.10.07	26.10.07	ponta de cateter	secreção
125	M	zona 8	03.01.08	07.01.08	urina	disúria e hematúria
127	M	12 S - bloco cirúrgico	26.10.07	29.10.07	urina-rim	pionefrose
129	M	3 N - internação cirúrgica	22.10.07	29.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
130	M	10 S - internação ped.	24.10.07	29.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
132	M	zona 4	24.10.07	29.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
133	F	13 N - UTI pós cirurgia	24.10.07	29.10.07	aspirado traqueal	secreção
134	F	zona 4	24.10.07	29.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
135	M	zona 4	24.10.07	29.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
136	M	zona 12	25.10.07	29.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
137	M	zona 12	25.10.07	29.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
138	M	zona 12	25.10.07	29.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
140	M	13 N - UTI pós cirurgia	25.10.07	29.10.07	hemocultura	suspeita de mediastinite
141	M	1 N - sala procedimentos	25.10.07	29.10.07	secr. de ferida operatória	infecção de ferida operatória
142	M	13 N - UTI área 1	25.10.07	29.10.07	aspirado traqueal	infecção respiratória?

Nº	Sexo	Unidade de internação	Coleta	Diagnóstico	Material	Informações clínicas
143	F	zona 4	24.10.07	29.10.07	swab de orofaringe	fibrose cística
144	F	zona 12	25.10.07	29.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
145	M	zona 4	26.10.07	30.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
146	F	13 N - UTI área 2	03.01.08	07.01.08	aspirado traqueal	TX renal, choque séptico
147	F	zona 4	26.10.07	30.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
148	M	zona 4	26.10.07	30.10.07	swab de orofaringe	fibrose cística
149	M	zona 4	26.10.07	30.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
150	F	zona 12	25.10.07	30.10.07	swab de orofaringe	fibrose cística
151	M	zona 12	25.10.07	30.10.07	swab de orofaringe	fibrose cística
152	M	zona 4	26.10.07	31.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
153	F	zona 4	26.10.07	31.10.07	escarro por expectoração	fibrose cística
154	M	zona 17	29.10.07	01.11.07	secreção de córnea	secreção ocular
155	M	5 N - internação clínica	28.10.07	01.11.07	hemocultura	dispnéia, infecção respiratória
156	F	zona 15	29.10.07	01.11.07	secr. de ferida operatória	infecção de ferida operatória
157	M	7 S - internação cirúrgica	28.10.07	01.11.07	secr. de ferida operatória	infecção de ferida operatória
158	M	10 S - internação ped.	23.10.07	05.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
159	F	2 S - convênios	01.11.07	05.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
161	F	3 N - internação cirúrgica	01.11.07	05.11.07	abscesso pé	abscesso
162	F	2 S - convênios	05.11.07	07.11.07	escarro por expectoração	paciente externo
163	F	6 N - internação clínica	31.10.07	05.11.07	secreção da mão	infecção de pele
164	F	1 N - sala observação	30.10.07	05.11.07	escarro por cateter	desconhecidas
165	F	zona 4	31.10.07	05.11.07	swab de orofaringe	fibrose cística
166	M	10 N - UTI pediátrica	29.10.07	05.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
168	M	13 N - UTI área 1	01.11.07	05.11.07	aspirado traqueal	febre
169	M	8 N - internação cirúrgica	30.10.07	05.11.07	Secr. de ferida operatória	infecção de ferida operatória
170	M	8 N - internação cirúrgica	30.10.07	05.11.07	fibrose quadril	exírese
171	M	3 N - internação cirúrgica	27.10.07	05.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
172	M	10 S - internação ped.	01.11.07	05.11.07	abscesso de ouvido	implante coclear
173	F	1 N - emergência	01.11.07	06.11.07	secreção conjuntival	conjuntivite
174	M	1 N - emergência	01.11.07	06.11.07	secreção do quadril	escaras infectadas
175	M	6 S - internação clínica	01.11.07	06.11.07	escarro por expectoração	desconhecidas
177	M	6 N - internação clínica	01.11.07	06.11.07	escarro por expectoração	febre
178	F	2 S - convênios	31.10.07	06.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
179	M	UBS	11.10.07	07.11.07	urina	desconhecidas
180	M	7 S - internação cirúrgica	03.11.07	07.11.07	ponta de cateter	febre
181	M	zona 4	04.01.08	07.01.08	escarro por expectoração	fibrose cística
183	M	8 N - internação cirúrgica	02.11.07	07.11.07	escarro por expectoração	pneumonia
184	F	1 N - emergência	31.10.07	08.11.07	urina	desidratação
185	M	13 N - UTI área 2	05.11.07	08.11.07	aspirado traqueal	tuberculose, sepse respiratória
186	F	3 N - internação cirúrgica	01.11.07	09.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
187	F	zona 13	17.10.07	09.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
189	M	2 S - convênios	06.11.07	12.11.07	swab de orofaringe	fibrose cística
190	F	9 S - cuidados paliativos	07.11.07	12.11.07	hemocultura	ca de mama metastático

Nº	Sexo	Unidade de internação	Coleta	Diagnóstico	Material	Informações clínicas
191	M	10 S - internação ped.	08.11.07	12.11.07	secreção de pele	infecção de ferida operatória
192	M	1 N - sala observação	08.11.07	12.11.07	hemocultura	febre
193	M	8 N - internação cirúrgica	08.11.07	12.11.07	hemocultura	febre
194	M	1 N - sala observação	06.11.07	12.11.07	hemocultura	broncopneumonia
195	F	zona 13	07.11.07	12.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
196	M	6 S - internação clínica	06.11.07	12.11.07	escarro por expectoração	SIDA, febre, tosse
197	M	zona 13	07.11.07	12.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
198	M	3 N - internação cirúrgica	29.10.07	12.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
199	F	zona 16	24.09.07	12.11.07	urina	ITU
201	M	8 S - internação cirúrgica	04.11.07	12.11.07	escarro por expectoração	TX cardíaco
203	F	zona 4	07.11.07	13.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
204	M	10 S - internação ped.	08.11.07	13.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
205	M	8 N - internação cirúrgica	10.11.07	13.11.07	secreção da coxa	pós operatório
206	M	10 S - internação ped.	09.10.07	13.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
207	F	zona 4	09.11.07	13.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
208	M	zona 4	09.11.07	13.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
209	F	1 S - ambulatório	16.11.07	19.11.07	lavado bronco alveolar	opacidade hilar esquerda
210	F	7 N - internação clínica	15.11.07	19.11.07	escarro por expectoração	picos febris
211	M	zona 4	16.11.07	19.11.07	swab de orofaringe	suspeita de fibrose cística
212	F	5 N - internação clínica	13.11.07	19.11.07	secr. de ferida operatória	melanoma, metástase no jejuno
213	F	zona 13	14.11.07	19.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
214	F	1 S - ambulatório	14.11.07	19.11.07	lavado bronco alveolar	estenose
215	F	6 S - internação clínica	13.11.07	19.11.07	lavado bronco alveolar	ca bronquioalveolar
216	M	1 N - procedimentos	12.11.07	19.11.07	secreção de orofaringe	fibrose cística
217	M	10 S - internação ped.	12.11.07	19.11.07	secreção de pele	abscesso
218	M	5 N - internação clínica	11.11.07	19.11.07	escarro por expectoração	febre, tosse
219	F	3 N - internação cirúrgica	13.11.07	19.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
220	M	6 N - internação clínica	16.11.07	19.11.07	fragmento biópsia pé	tec. necrótico pós amputação
221	M	8 N - internação cirúrgica	17.11.07	22.11.07	escarro por expectoração	pneumonia nosocomial
222	F	10 N - UTI pediátrica	18.11.07	22.11.07	escarro por cateter	desconhecidas
223	M	8 N - internação cirúrgica	19.11.07	22.11.07	escarro por expectoração	leucocitose no hemograma
224	M	3 N - internação cirúrgica	16.11.07	22.11.07	escarro por expectoração	tosse e expectoração purulenta
225	F	4 S - internação clínica	18.11.07	23.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
226	M	1 N - consultórios	19.11.07	23.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
227	F	8 N - internação cirúrgica	19.11.07	23.11.07	secr. de ferida operatória	infecção de ferida operatória
228	M	6 S - internação clínica	15.10.07	23.11.07	escarro por expectoração	pneumonia nosocomial
229	M	zona 13	29.09.07	23.11.07	swab de orofaringe	fibrose cística
230	F	1 N - consultórios	21.11.07	26.11.07	swab de orofaringe	fibrose cística
231	M	zona 4	21.11.07	26.11.07	swab de orofaringe	suspeita de fibrose cística
232	M	3 L - internação ped.	23.11.07	26.11.07	hemocultura	febre
233	M	2 S - convênios	21.11.07	26.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
234	M	zona 4	21.11.07	26.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
235	M	7 S - internação cirúrgica	21.11.07	26.11.07	líquido de ascite	peritonite

Nº	Sexo	Unidade de internação	Coleta	Diagnóstico	Material	Informações clínicas
236	M	1 N - sala procedimentos	21.11.07	26.11.07	abscesso coxa	abscesso
237	F	zona 4	21.11.07	26.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
238	M	zona 4	21.11.07	26.11.07	swab de orofaringe	fibrose cística
239	M	zona 4	21.11.07	26.11.07	swab de orofaringe	fibrose cística
240	M	3 S - internação cirúrgica	21.11.07	26.11.07	abscesso pescoço	abscesso
241	M	10 S - internação ped.	19.11.07	26.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
242	F	zona 4	21.11.07	26.11.07	swab de orofaringe	fibrose cística
243	M	2 S - convênios	21.11.07	26.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
244	F	zona 4	23.11.07	26.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
246	F	13 N - UTI área 2	23.11.07	26.11.07	aspirado traqueal	asma
247	M	12 S - bloco cirúrgico	23.11.07	26.11.07	pseudoaneurisma	pseudoaneurisma infeccioso
248	M	zona 4	23.11.07	26.11.07	swab de orofaringe	fibrose cística
249	M	zona 4	23.11.07	26.11.07	swab de orofaringe	fibrose cística
250	M	8 N - internação cirúrgica	22.11.07	26.11.07	secreção de abdomen	febre
251	M	3 N - internação cirúrgica	06.01.08	10.01.08	escarro por expectoração	fibrose cística
252	F	2 S - convênios	22.11.07	26.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
253	M	3 S - internação cirúrgica	08.01.08	10.01.08	escarro por expectoração	fibrose cística
255	F	zona 4	21.11.07	26.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
256	M	6 N - internação clínica	21.11.07	26.11.07	escarro por expectoração	pneumonia
257	M	zona 4	23.11.07	29.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
258	F	6 N - internação clínica	24.11.07	29.11.07	escarro por expectoração	infecção respiratória?
259	F	3 S - internação cirúrgica	24.11.07	29.11.07	escarro por expectoração	fibrose cística
260	M	1 N - hospital dia	04.12.07	06.12.07	secreção	controle
261	F	13 N - UTI área 1	24.11.07	29.11.07	aspirado traqueal	traqueostomia
262	M	zona 16	24.07.07	29.11.07	urina	prostatite
263	F	13 N - UTI área 2	27.11.07	29.11.07	escarro por expectoração	protocolo doador de mo
264	M	zona 4	30.11.07	03.12.07	swab de orofaringe	fibrose cística
265	M	zona 13	28.11.07	03.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
267	F	zona 4	30.11.07	03.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
268	F	zona 4	30.11.07	03.12.07	swab de orofaringe	suspeita de fibrose cística
270	F	zona 13	07.01.08	10.01.08	secreção de úlcera	úlcera infectada
273	F	13 N - UTI área 1	26.11.07	03.12.07	aspirado traqueal	febre
274	F	1 N - procedimentos	28.11.07	03.12.07	secreção de abscesso	drenagem de abscesso
275	M	zona 12	29.11.07	03.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
276	M	zona 12	29.11.07	03.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
277	F	zona 4	30.11.07	03.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
278	F	1 N - internação ped.	27.11.07	03.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
279	M	4 S - internação clínica	26.11.07	03.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
280	F	zona 4	28.11.07	03.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
282	F	zona 13	21.11.07	03.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
283	F	13 N - UTI área 1	29.11.07	03.12.07	aspirado traqueal	febre
284	F	1 L - zona 12	29.11.07	03.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
286	M	1 L - zona 12	29.11.07	03.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística

Nº	Sexo	Unidade de internação	Coleta	Diagnóstico	Material	Informações clínicas
287	M	6 S - internação clínica	03.12.07	06.12.07	escarro por expectoração	SIDA com infecção
288	M	8 S - internação cirúrgica	01.12.07	03.12.07	hemocultura	sepsis?
289	M	6 N - internação clínica	01.12.07	03.12.07	escarro por expectoração	tosse e expectoração purulenta
290	F	zona 16	26.10.07	07.01.08	urina	DM tipo I
291	M	zona 4	30.11.07	03.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
292	F	zona 19	04.12.07	10.12.07	abscesso septal	abscesso
293	F	2 N – nefrologia	03.12.07	10.12.07	escarro por expectoração	escarro purulento
294	M	5 N - internação clínica	06.12.07	10.12.07	abscesso de coxa	abscesso
296	M	zona 13	05.12.07	10.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
297	M	zona 4	05.12.07	10.12.07	swab de orofaringe	suspeita de fibrose cística
298	M	8 N - internação cirúrgica	04.12.07	10.12.07	secreção de hematoma	coleção em pelve
299	M	zona 4	05.12.07	10.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
300	F	zona 4	05.12.07	10.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
301	M	1 N - procedimentos	05.12.07	10.12.07	lavado bronco alveolar	hemoptise, good pasture
302	F	1 N – consultórios	05.12.07	10.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
303	F	9 N - internação cirúrgica	05.12.07	10.12.07	urina	febre
304	M	3 N - internação cirúrgica	04.12.07	10.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
305	M	3 N - internação cirúrgica	06.01.08	08.01.08	escarro por expectoração	fibrose cística
306	F	4 S - internação clínica	04.12.07	10.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
307	M	zona 4	05.12.07	12.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
308	M	5 S - un. amb. protegido	07.12.07	12.12.07	hemocultura	desconhecidas
310	F	7 N - internação clínica	08.12.07	12.12.07	hemocultura	febre
311	M	8 N - internação cirúrgica	06.12.07	12.12.07	abscesso de coxa	abscesso
312	F	13 N - UTI área 2	06.12.07	12.12.07	escarro por expectoração	febre
314	M	10 S - internação ped.	05.01.08	07.01.08	escarro por expectoração	fibrose cística
315	F	10 N - UTI pediátrica	10.12.07	17.12.07	hemocultura	sepsis
316	F	4 S - internação clínica	11.12.07	17.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
317	M	1 N – consultórios	12.12.07	17.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
319	M	8 N - internação cirúrgica	11.12.07	17.12.07	ponta de cateter	desconhecidas
320	F	12 S - bloco cirúrgico	12.12.07	17.12.07	urina	desconhecidas
321	F	13 N - UTI área 2	12.12.07	17.12.07	escarro por expectoração	pesquisa de Acinetobacter
322	F	zona 13	13.12.07	17.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
323	M	13 N - UTI área 2	13.12.07	17.12.07	secreção da cav. abdom.	pus na cavidade abdom.
324	F	2 S – convênios	13.12.07	17.12.07	swab de orofaringe	fibrose cística
326	M	zona 17	13.12.07	17.12.07	secreção ocular	secreção ocular
327	M	4 S - internação clínica	14.12.07	17.12.07	lavado bronco alveolar	demência, tuberculose?
328	F	6 N - internação clínica	14.12.07	17.12.07	hemocultura	controle
329	F	2 S – convênios	14.12.07	17.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
331	F	7 N - internação clínica	14.12.07	17.12.07	escarro por expectoração	pós operatório de lobectomia
332	M	zona 4	14.12.07	17.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
333	F	zona 4	14.12.07	17.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
334	F	10 S - internação ped.	13.12.07	17.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
335	F	10 N - UTI pediátrica	12.12.07	17.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística

Nº	Sexo	Unidade de internação	Coleta	Diagnóstico	Material	Informações clínicas
336	F	6 N - internação clínica	14.12.07	21.12.07	ponta de cateter	desconhecidas
337	M	13 N - UTI área 1	07.01.08	10.01.08	aspirado traqueal	dispnéia, IR aguda
338	F	zona 13	21.11.07	21.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
339	M	13 N - UTI área 1	16.12.07	21.12.07	hemocultura	SIRS x sepse
340	M	zona 13	09.01.08	12.01.08	escarro por expectoração	DPOC infectado
341	F	13 N - UTI área 2	17.12.07	21.12.07	hemocultura	infecção cutânea?
342	M	9 N - internação cirúrgica	16.12.07	21.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
343	M	10 N - UTI pediátrica	17.12.07	21.12.07	escarro por expectoração	disfunção respiratória
344	M	6 S - internação clínica	17.12.07	21.12.07	escarro por expectoração	bcp?
345	F	7 S - internação cirúrgica	17.12.07	21.12.07	secreção do nariz	fibrose cística
346	M	3 N - internação cirúrgica	17.12.07	21.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
347	M	4 S - internação clínica	18.12.07	21.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
348	F	13 N - UTI área 1	18.12.07	21.12.07	aspirado traqueal	febre
349	M	zona 4	19.12.07	21.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
350	F	zona 4	19.12.07	21.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
351	M	8 S - internação cirúrgica	20.12.07	21.12.07	secreção de abscesso	abscesso
352	M	zona 12	20.12.07	21.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
353	M	9 N - internação cirúrgica	19.12.07	21.12.07	escarro por expectoração	tosse e expectoração purulenta
354	M	zona 4	09.01.08	12.01.08	escarro por expectoração	fibrose cística
355	F	1 N - consultórios	17.12.07	21.12.07	hemocultura	desconhecidas
356	F	13 N - UTI área 2	17.12.07	21.12.07	hemocultura	sepse abdom.
357	M	8 N - internação cirúrgica	18.12.07	21.12.07	líquido de derrame pleural	história de tuberculose pleural
358	M	zona 4	19.12.07	21.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
360	M	4 S - internação clínica	18.12.07	21.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
361	F	zona 12	18.12.07	21.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
362	M	zona 4	09.01.08	12.01.08	escarro por expectoração	fibrose cística
364	M	13 N - UTI pós cirurgia	19.12.07	21.12.07	escarro por cateter	infarto agudo do miocárdio
365	M	13 N - UTI área 1	21.12.07	24.12.07	hemocultura	febre
366	M	zona 4	19.12.07	21.12.07	swab de orofaringe	fibrose cística
367	M	zona 4	19.12.07	21.12.07	escarro por expectoração	fibrose cística
369	M	6 S - internação clínica	20.12.07	24.12.07	hemocultura	febre
370	F	13 N - UTI área 1	21.12.07	24.12.07	aspirado traqueal	sepse
371	F	8 N - internação cirúrgica	24.12.07	28.12.07	secr. de ferida operatória	infecção de ferida operatória
372	F	13 N - UTI pós cirurgia	24.12.07	28.12.07	aspirado traqueal	sepse
374	M	13 N - UTI área 2	25.12.07	29.12.07	aspirado traqueal	sepse
376	F	1 N - procedimentos	27.12.07	02.01.08	swab de orofaringe	fibrose cística
377	F	9 N - internação cirúrgica	28.12.07	02.01.08	secr. de ferida operatória	infecção de ferida operatória
378	M	12 S - bloco cirúrgico	28.12.07	02.01.08	secreção de prótese	infecção de prótese vascular
380	M	zona 4	26.12.07	02.01.08	escarro por expectoração	fibrose cística
381	M	11 N - UTI neonatal	28.12.07	02.01.08	secreção de abdomen	onfalite
382	M	13 N - UTI pós cirurgia	18.12.07	02.01.08	escarro por expectoração	infarto agudo do miocárdio
383	M	13 N - UTI área 2	26.12.07	02.01.08	aspirado traqueal	sepse
384	M	zona 4	09.01.08	12.01.08	escarro por expectoração	fibrose cística

Nº	Sexo	Unidade de internação	Coleta	Diagnóstico	Material	Informações clínicas
385	M	13 N - UTI pós cirurgia	25.12.07	02.01.08	escarro por expectoração	Bcp hospitalar
386	M	8 N - internação cirúrgica	27.12.07	02.01.08	secr. de ferida operatória	infecção de ferida operatória
387	M	zona 4	28.12.07	02.01.08	escarro por expectoração	fibrose cística
388	M	9 N - internação cirúrgica	27.12.07	02.01.08	urina	pré-operatório
390	M	8 N - internação cirúrgica	26.12.07	02.01.08	secreção pleural	empiema tuberculoso
391	M	3 S - internação cirúrgica	08.01.08	11.01.08	escarro por expectoração	fibrose cística
392	F	12 S - bloco cirúrgico	25.12.07	02.01.08	hemocultura	doador
393	F	10 S - internação ped.	29.12.07	04.01.08	escarro por expectoração	fibrose cística
394	F	12 S - bloco cirúrgico	30.12.07	04.01.08	secreção de pele	desconhecidas
395	M	3 N - internação cirúrgica	30.12.07	04.01.08	escarro por expectoração	fibrose cística
396	M	13 N - UTI área 1	31.12.07	04.01.08	aspirado traqueal	sepsis
397	F	13 N - UTI área 2	31.12.07	04.01.08	aspirado traqueal	febre
398	M	2 S - convênios	31.12.07	04.01.08	escarro por expectoração	fibrose cística
399	M	13 N - UTI área 2	31.12.07	04.01.08	aspirado traqueal	desconhecidas
400	F	1 N - consultórios	30.12.07	04.01.08	escarro por expectoração	secreção respiratória
401	F	zona 4	09.01.08	12.01.08	escarro por expectoração	fibrose cística
402	M	4 S - internação clínica	09.01.08	12.01.08	escarro por expectoração	fibrose cística
403	F	10 N - UTI pediátrica	10.01.08	13.01.08	escarro por expectoração	fibrose cística
404	M	1 S - ambulatório	11.01.08	14.01.08	lavado bronco alveolar	lesão de lobo
405	M	1 N - consultórios	11.01.08	14.01.08	hemocultura	febre, SIDA
406	M	13 N - UTI área 1	09.01.08	12.01.08	hemocultura	desconhecidas
407	F	8 S - internação cirúrgica	09.01.08	12.01.08	hemocultura	febre
408	M	8 S - internação cirúrgica	08.01.08	11.01.08	secr. de ferida operatória	infecção de ferida operatória
409	M	zona 4	09.01.08	12.01.08	swab de orofaringe	suspeita de fibrose cística
410	M	1 N - procedimentos	10.01.07	13.01.08	escarro por expectoração	fibrose cística
411	M	zona 4	11.01.08	14.01.08	escarro por expectoração	fibrose cística

Abreviações: AVC = acidente vascular cerebral; DM = diabetes melitus; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; IC = icterícia obstrutiva; IR = infecção respiratória; ITU = infecção do trato urinário; SIDA = síndrome da imunodeficiência adquirida; SIRS = síndrome da resposta inflamatória sistêmica; VM = ventilação mecânica.

^a os números de casos ausentes são de pacientes repetidos e foram excluídos do estudo.

^b as informações clínicas destes pacientes não eram conhecidas no momento da revisão de prontuário para coleta de dados para o estudo.

^c todos pacientes portadores de Fibrose Cística foram considerados como pacientes associados aos cuidados hospitalares, uma vez que a condição clínica destes requer hospitalizações frequentes.

17 Anexo 7

Perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos

Tabela II. Tabela perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos (*S. aureus*)^a.

Nº	Antibiograma									
	CLI	LEVO	CLOR	OXA	DOXI	RIFA	ERI	SUT	GEN	VAN
1	R	I	R	R	S	S	R	S	R	S
2	R	R	R	R	S	S	R	S	R	S
3	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S
4	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
5	R	S	S	R	I	R	R	S	R	S
6	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
7	R	S	S	R	S	S	R	S	R	S
8	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S
9	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S
10	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
13	R	I	S	R	S	S	R	S	R	S
14	R	I	R	R	I	S	R	R	R	S
15	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S
16	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
17	R	I	R	R	S	S	R	S	R	S
18	R	R	S	R	S	S	R	S	R	S
19	R	R	R	R	R	I	R	R	R	S
20	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
22	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S
24	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
25	R	R	S	R	I	R	R	R	R	S
26	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S
27	R	I	R	R	I	S	R	R	R	S
28	R	I	R	R	I	S	R	R	R	S
29	R	I	R	R	S	S	R	S	R	S
30	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
31	R	R	S	R	I	R	R	R	R	S
32	R	S	R	R	I	S	R	R	R	S
33	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
34	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
35	R	S	R	R	S	S	R	S	R	S
36	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
37	R	R	S	R	S	R	R	R	R	S
38	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
39	R	I	R	R	I	S	R	R	R	S
41	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

Antibiograma										
Nº	CLI	LEVO	CLOR	OXA	DOXI	RIFA	ERI	SUT	GEN	VAN
42	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
44	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S
45	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S
46	R	R	S	R	I	S	R	R	R	S
47	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S
48	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
49	R	R	S	R	I	S	R	R	R	S
51	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
52	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
53	R	S	R	R	S	S	R	S	R	S
55	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
57	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
58	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
59	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
60	R	R	S	R	R	I	R	R	R	S
61	R	S	S	R	S	S	R	S	R	S
62	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S
64	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
65	R	R	S	R	S	S	R	S	R	S
66	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
67	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
68	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S
69	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
70	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
71	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
72	R	S	S	R	S	R	R	R	R	S
73	R	S	S	R	I	R	R	R	R	S
74	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
75	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S
76	R	S	S	R	I	R	R	R	S	S
77	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
78	R	R	R	R	S	S	R	S	R	S
79	S	S	S	S	I	S	S	R	S	S
80	R	S	R	S	I	S	R	R	R	S
81	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
82	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
83	R	R	S	R	I	R	R	R	R	I
84	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
86	R	S	S	R	I	R	R	R	R	S
87	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
89	R	R	S	R	I	R	R	R	R	S
91	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
92	S	S	R	R	R	I	R	R	R	S

Antibiograma										
Nº	CLI	LEVO	CLOR	OXA	DOXI	RIFA	ERI	SUT	GEN	VAN
93	R	R	S	R	S	S	R	S	R	S
94	R	R	S	R	R	I	R	R	R	S
95	R	R	R	R	I	R	R	R	R	S
96	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
97	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
98	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S
99	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S
100	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
101	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S
102	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S
104	R	I	R	R	R	I	R	R	R	S
105	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S
106	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
107	R	R	R	R	S	S	R	S	R	S
108	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S
109	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
110	R	R	S	R	I	R	R	R	R	S
111	R	R	R	R	I	R	R	R	R	S
112	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S
113	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S
114	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S
115	R	I	R	R	R	R	R	I	R	S
116	R	I	S	R	R	I	R	R	R	S
117	R	I	S	R	S	S	R	S	R	S
118	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
120	S	S	S	S	S	S	R	R	S	S
121	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S
122	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
123	R	R	S	R	I	R	R	R	R	S
124	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
125	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S
127	S	R	S	R	S	I	R	R	R	S
129	R	R	S	R	I	I	R	R	R	S
130	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S
132	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
133	S	S	S	S	I	R	S	S	R	S
134	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S
135	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
136	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
137	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S
138	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
140	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S
141	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

Antibiograma										
Nº	CLI	LEVO	CLOR	OXA	DOXI	RIFA	ERI	SUT	GEN	VAN
142	R	R	S	R	S	R	R	I	R	S
143	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
144	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S
145	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
146	R	I	R	R	I	S	R	R	R	S
147	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
148	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
149	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
150	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
151	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
152	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
153	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
154	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S
155	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S
156	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
157	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
158	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S
159	S	S	S	S	S	S	R	R	S	S
161	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S
162	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S
163	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
164	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
165	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
166	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
168	R	R	S	R	S	S	R	S	R	S
169	R	I	S	R	S	S	R	S	R	S
170	S	R	S	R	S	S	R	R	R	S
171	R	S	S	S	S	R	R	S	S	S
172	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S
173	R	R	R	S	R	R	R	R	R	S
174	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
175	R	R	R	R	S	S	I	R	R	S
177	R	I	S	R	S	S	R	S	R	S
178	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
179	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
180	R	R	R	R	S	S	R	R	R	S
181	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S
183	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
184	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S
185	R	R	S	R	I	S	R	R	R	S
186	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S
187	R	S	S	S	I	S	R	S	S	S
189	R	S	S	S	R	S	R	S	S	S

Antibiograma										
Nº	CLI	LEVO	CLOR	OXA	DOXI	RIFA	ERI	SUT	GEN	VAN
190	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S
191	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
192	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
193	S	R	S	R	S	S	R	R	R	S
194	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S
195	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
196	R	R	S	R	I	R	R	R	R	S
197	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S
198	R	R	S	R	R	I	R	R	R	S
199	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
201	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S
203	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
204	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S
205	R	R	S	R	S	I	R	R	R	S
206	R	R	S	R	I	R	R	R	R	S
207	S	S	R	S	R	S	S	S	S	S
208	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S
209	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
210	R	I	R	R	S	S	R	S	R	S
211	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
212	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
213	R	S	S	S	R	S	R	S	S	S
214	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
215	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
216	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
217	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
218	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S
219	R	R	R	R	S	R	R	R	R	S
220	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
221	R	R	R	R	S	S	R	R	R	S
222	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
223	R	R	S	R	I	R	R	R	R	S
224	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
225	R	S	S	S	R	S	R	S	S	S
226	R	R	R	R	R	R	I	R	R	S
227	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
228	R	R	S	R	S	R	R	R	R	S
229	R	I	S	R	I	S	R	R	R	S
230	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
231	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
232	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
233	S	I	S	S	S	I	S	S	S	S
234	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

Antibiograma										
Nº	CLI	LEVO	CLOR	OXA	DOXI	RIFA	ERI	SUT	GEN	VAN
235	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
236	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
237	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
238	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
239	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S
240	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
241	I	I	S	R	I	R	R	R	R	S
242	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
243	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
244	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S
246	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
247	R	R	R	R	R	I	R	R	R	S
248	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
249	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
250	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
251	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S
252	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S
253	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
255	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S
256	R	S	S	R	S	S	R	S	R	S
257	R	S	S	S	R	S	R	S	S	S
258	R	R	S	R	S	S	R	S	R	S
259	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
260	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
261	R	R	S	R	S	S	R	S	R	S
262	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
263	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
264	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
265	R	R	S	S	R	S	R	S	S	S
267	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S
268	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
270	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
273	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
274	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
275	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
276	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
277	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S
278	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
279	R	S	S	R	I	R	R	R	R	S
280	R	I	S	R	R	S	R	R	R	S
282	R	I	S	R	S	S	R	R	R	S
283	R	I	S	R	S	S	R	S	R	S
284	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

Antibiograma										
Nº	CLI	LEVO	CLOR	OXA	DOXI	RIFA	ERI	SUT	GEN	VAN
286	R	S	S	R	I	R	R	R	R	S
287	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S
288	R	R	S	R	I	R	R	R	R	S
289	R	I	S	R	S	S	R	S	R	S
290	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
291	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
292	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S
293	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
294	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
296	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S
297	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
298	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S
299	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
300	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
301	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
302	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S
303	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S
304	R	R	R	R	R	S	R	R	R	S
305	R	I	R	R	I	R	R	R	R	S
306	R	R	S	R	R	S	R	R	R	S
307	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S
308	R	S	S	R	S	S	R	S	S	S
310	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
311	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
312	R	I	S	R	S	S	R	S	R	S
314	R	I	S	R	I	S	R	R	R	S
315	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S
316	R	R	S	R	I	I	R	R	R	S
317	R	R	R	R	I	S	R	R	R	S
319	R	I	S	R	S	I	R	R	R	S
320	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
321	R	R	S	R	S	S	R	S	R	S
322	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
323	R	R	S	R	S	S	R	R	R	S
324	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
326	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
327	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S
328	R	R	S	R	R	I	R	R	R	S
329	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
331	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
332	R	R	S	R	R	R	R	R	S	S
333	R	R	R	R	S	S	R	R	R	S
334	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S

Antibiograma										
Nº	CLI	LEVO	CLOR	OXA	DOXI	RIFA	ERI	SUT	GEN	VAN
335	S	I	S	S	S	S	S	S	S	S
336	R	R	S	R	S	S	R	S	R	S
337	R	R	S	R	S	S	R	S	R	S
338	R	R	S	S	S	R	R	S	S	S
339	R	S	S	S	R	S	R	S	S	S
340	R	R	R	R	R	S	R	R	R	S
341	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
342	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
343	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
344	R	R	S	R	S	S	R	S	R	S
345	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S
346	R	R	R	R	R	S	R	R	R	S
347	R	R	R	R	I	R	R	R	R	S
348	R	S	R	R	R	S	R	R	R	S
349	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S
350	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S
351	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S
352	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
353	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
354	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
355	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
356	R	R	R	R	S	R	R	R	R	S
357	R	R	S	R	I	R	R	R	I	S
358	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
360	R	R	S	R	I	R	R	R	R	S
361	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
362	R	S	S	S	R	S	R	S	S	S
364	R	R	S	R	S	S	R	R	S	S
365	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
366	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
367	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
369	S	R	S	R	S	S	S	S	R	S
370	R	R	R	R	R	I	R	R	R	S
371	R	R	S	R	S	S	R	S	R	S
372	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S
374	R	I	R	R	S	S	R	S	R	S
376	R	S	S	S	S	S	R	S	S	S
377	I	S	S	S	S	S	I	S	S	S
378	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
380	R	I	R	R	I	S	R	R	R	S
381	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
382	R	R	S	R	S	S	R	S	R	S
383	R	R	R	R	S	S	R	R	R	S

Antibiograma										
Nº	CLI	LEVO	CLOR	OXA	DOXI	RIFA	ERI	SUT	GEN	VAN
384	R	S	R	R	S	S	R	R	R	S
385	R	R	S	R	S	S	R	S	R	S
386	R	S	S	R	S	S	R	S	R	S
387	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
388	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
390	R	R	R	R	I	R	R	R	R	S
391	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
392	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
393	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S
394	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
395	R	S	R	R	S	R	R	R	R	S
396	R	R	S	R	R	R	R	R	R	S
397	R	R	R	R	R	S	R	R	R	S
398	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
399	R	R	S	R	S	R	R	R	R	S
400	R	R	R	R	S	S	R	R	R	S
401	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
402	R	S	S	R	S	R	R	R	S	S
403	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
404	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
405	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
406	R	R	S	R	I	R	R	R	R	S
407	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
408	R	R	S	R	I	R	R	R	R	S
409	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
410	R	R	S	R	R	S	R	R	R	S
411	R	I	S	R	R	R	R	R	R	S

Abreviações: CLI = clindamicina; CLOR = cloranfenicol; DOXI = doxiciclina; ERI = eritromicina; GEN = gentamicina; LEVO = levofloxacin; OXA = oxacilina (cefoxitina); RIFA = rifampicina; SUT = sulfametoxazol/trimetoprim; VAN = vancomicina

^a os números de casos ausentes são de pacientes repetidos e foram excluídos do estudo.

Anexo 18

Tipagem SCCmec e *mecA*Tabela III. Resultados da prevalência do gene *mecA* e da tipagem do SCCmec^a.

Número	<i>mecA</i>	Tipagem SCCmec	Número	<i>mecA</i>	Tipagem SCCmec
1	pos	I	44	neg	-
2	pos	I	45	pos	III
3	pos	III	46	pos	III
4	neg	-	47	neg	-
5	pos	III	48	neg	-
6	neg	-	49	pos	NT
7	pos	I	51	neg	-
8	neg	-	52	neg	-
9	neg	-	53	pos	I
10	neg	-	55	neg	-
13	pos	I	57	neg	-
14	pos	III	58	neg	-
15	pos	I e III	59	neg	-
16	neg	-	60	pos	NT
17	pos	I	61	pos	I
18	pos	I	62	pos	III
19	pos	III	64	neg	-
20	neg	-	65	pos	I
22	neg	-	66	neg	-
24	neg	-	67	neg	-
25	pos	III	68	pos	III
26	neg	-	69	neg	-
27	pos	III	70	neg	-
28	pos	III	71	neg	-
29	pos	I	72	pos	III
30	neg	-	73	pos	III
31	pos	III	74	neg	-
32	pos	III	75	pos	III
33	neg	-	76	pos	III
34	neg	-	77	neg	-
35	pos	I	78	pos	I
36	neg	-	79	neg	-
37	pos	III	80	neg	-
38	neg	-	81	neg	-
39	pos	III	82	neg	-
41	neg	-	83	pos	III
42	neg	-	84	neg	-

Número	mecA	Tipagem SCCmec	Número	mecA	Tipagem SCCmec
86	pos	III	137	neg	-
87	neg	-	138	neg	-
89	pos	III	140	pos	NT
91	neg	-	141	neg	-
92	pos	III	142	pos	III
93	pos	At	143	neg	-
94	pos	III	144	neg	-
95	pos	III	145	neg	-
96	neg	-	146	pos	III
97	neg	-	147	neg	-
98	pos	III	148	neg	-
99	pos	III	149	neg	-
100	neg	-	150	neg	-
101	neg	-	151	neg	-
102	pos	III	152	neg	-
104	pos	III	153	neg	-
105	neg	-	154	neg	-
106	neg	-	155	neg	-
107	pos	I	156	neg	-
108	pos	III	157	neg	-
109	neg	-	158	pos	III
110	pos	III	159	neg	-
111	pos	III	161	neg	-
112	neg	-	162	neg	-
113	neg	-	163	neg	-
114	pos	III	164	neg	-
115	pos	III	165	neg	-
116	pos	III	166	neg	-
117	pos	I	168	pos	I
118	neg	-	169	pos	I
120	neg	-	170	pos	III
121	neg	-	171	neg	-
122	neg	-	172	neg	-
123	pos	III	173	neg	-
124	neg	-	174	neg	-
125	neg	-	175	pos	III
127	pos	III	177	pos	I
129	pos	III	178	neg	-
130	pos	III	179	neg	-
132	neg	-	180	pos	III
133	neg	-	181	neg	-
134	neg	-	183	neg	-
135	neg	-	184	pos	III
136	neg	-	185	pos	III

Número	mecA	Tipagem SCCmec	Número	mecA	Tipagem SCCmec
186	pos	III	232	neg	-
187	neg	-	233	neg	-
189	neg	-	234	neg	-
190	neg	-	235	neg	-
191	neg	-	236	neg	-
192	neg	-	237	neg	-
193	pos	III	238	neg	-
194	neg	-	239	neg	-
195	neg	-	240	neg	-
196	pos	III	241	pos	III
197	neg	-	242	neg	-
198	pos	III	243	neg	-
199	neg	-	244	neg	-
201	pos	III	246	neg	-
203	neg	-	247	pos	NT
204	pos	III	248	neg	-
205	pos	III	249	neg	-
206	pos	III	250	neg	-
207	neg	-	251	pos	III
208	neg	-	252	neg	-
209	neg	-	253	neg	-
210	pos	I	255	neg	-
211	neg	-	256	pos	III
212	neg	-	257	neg	-
213	neg	-	258	pos	I
214	neg	-	259	neg	-
215	neg	-	260	neg	-
216	neg	-	261	pos	I
217	neg	-	262	neg	-
218	neg	-	263	neg	-
219	pos	III	264	neg	-
220	neg	-	265	neg	-
221	pos	III	267	neg	-
222	neg	-	268	neg	-
223	pos	NT	270	neg	-
224	neg	-	273	neg	-
225	neg	-	274	neg	-
226	pos	III	275	pos	III
227	neg	-	276	neg	-
228	pos	III	277	neg	-
229	pos	III	278	neg	-
230	neg	-	279	pos	III
231	neg	-	280	pos	III

Número	mecA	Tipagem SCCmec	Número	mecA	Tipagem SCCmec
282	pos	III	333	pos	III
283	pos	I	334	neg	-
284	neg	-	335	neg	-
286	pos	III	336	pos	I
287	pos	III	337	pos	I
288	pos	III	338	neg	-
289	pos	I	339	neg	-
290	neg	-	340	pos	III
291	neg	-	341	neg	-
292	neg	-	342	neg	-
293	neg	-	343	neg	-
294	neg	-	344	pos	I
296	neg	-	345	pos	III
297	neg	-	346	pos	III
298	neg	-	347	pos	III
299	neg	-	348	pos	III
300	neg	-	349	neg	-
301	neg	-	350	neg	-
302	neg	-	351	neg	-
303	neg	-	352	neg	-
304	pos	III	353	neg	-
305	pos	III	354	neg	-
306	pos	III	355	neg	-
307	neg	-	356	pos	III
308	pos	At	357	pos	III
310	neg	-	358	neg	-
311	neg	-	360	pos	III
312	pos	At	361	neg	-
314	pos	III	362	neg	-
315	neg	-	364	pos	At
316	pos		365	neg	-
317	pos	III	366	neg	-
319	pos	III	367	neg	-
320	pos	III	369	pos	I
321	pos	I	370	pos	III
322	neg	-	371	pos	I
323	pos	NT	372	neg	-
324	neg	-	374	pos	At
326	neg	-	376	neg	-
327	neg	-	377	neg	-
328	pos	At	378	neg	-
329	neg	-	380	pos	III
331	neg	-	381	neg	-
332	pos	III	382	pos	I

Número	mecA	Tipagem SCCmec
383	pos	I e III
384	pos	III
385	pos	I
386	pos	I
387	neg	-
388	neg	-
390	pos	III
391	neg	-
392	neg	-
393	neg	-
394	neg	-
395	pos	III
396	pos	III
397	pos	III
398	neg	-
399	pos	III
400	pos	NT
401	neg	-
402	pos	III
403	neg	-
404	neg	-
405	neg	-
406	pos	III
407	neg	-
408	pos	III
409	neg	-
410	pos	III
411	pos	III

Abreviações: neg = negativo; pos = positivo; NT = não-tipável; At = atípico.

^a os números de casos ausentes são de pacientes repetidos e foram excluídos do estudo.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)