

# Padrão de mudança de clones de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina na América Latina: implicações para a prática clínica na região

## RESUMO

Clones de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) pertencentes aos complexos clonais Brasileiro, Pediátrico, Cordobês/Chileno e Nova Iorque/Japão estão amplamente distribuídos pela América Latina, embora seus padrões de distribuição individuais e de resistência a antibióticos estejam constantemente mudando. Ressalte-se ainda que clones com maior virulência estão começando a surgir mais frequentemente, tanto nos hospitais como na comunidade, e há evidência que fatores de virulência podem ser transferidos entre clones nosocomiais e clones associados à comunidade por meio de recombinação. Esses padrões variáveis têm implicações significativas para a prática clínica. Mais importante ainda, os clínicos devem ter ciência do perfil variável de resistência antimicrobiana dos clones de MRSA circulantes na sua região, para que optem pela terapia antimicrobiana empírica mais apropriada. Assim, há necessidade de programas regionais de epidemiologia molecular para que se tenha conhecimento de identificações e caracterizações precisas dos clones de MRSA circulantes.

Palavras-chave: MRSA, clones, epidemiologia molecular, América Latina.

## INTRODUÇÃO

*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) representa grave ameaça à saúde pública em todo o mundo, devido a rápida propagação e diversificação de clones pandêmicos de MRSA com virulência e resistência antimicrobiana cada vez maiores. Na América Latina, MRSA é causa principal de infecções nosocomiais, e vem crescendo a prevalência desse microrganismo nas infecções adquiridas na comunidade.<sup>1</sup>

Embora seja relativamente pequeno o número de estudos tratando da epidemiologia molecular dos clones de MRSA na América Latina, ficou claro que diversos clones circulam na região, e que esses clones diferem em sua virulência, perfil de resistência antimicrobiana e distribuição geográfica.<sup>1,2</sup> A caracterização desses clones é importante para que sejam formuladas estratégias terapêuticas locais adequadas. Exemplificando, pode-se utilizar um conhecimento mais completo dos clones circulantes em determinada região para avaliar a relação entre tipos clonais, sintomas da

doença, escolha dos antibióticos e resultados clínicos. Ressalte-se ainda que um passo importante e necessário no sentido do desenvolvimento das estratégias mais efetivas para o controle da propagação de MRSA na região é compreender por que clones específicos predominam em diferentes regiões da América Latina.

No presente documento, resumimos o que se sabe atualmente acerca da propagação de clones pandêmicos de MRSA e destacamos a distribuição dos principais clones na América Latina, tanto em hospitais como na comunidade. Também destacamos fatores de virulência específicos e padrões de resistência bacteriana, e discutimos seu impacto no resultado clínico.

## EVOLUÇÃO DOS CLONES DE MRSA

### Evolução dos clones bacterianos

Clones bacterianos são células geneticamente idênticas que descendem de um mesmo ancestral comum. Com o passar do tempo, os mem-

### Autores

Eduardo Rodríguez-Noriega<sup>1</sup>

Carlos Seas<sup>2</sup>

Representando o Grupo de Trabalho Latino-Americano de Resistência de Gram-Positivos

<sup>1</sup>Hospital Civil de Guadalajara, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>2</sup>Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru.

### Correspondência para:

Dr. Eduardo Rodríguez-Noriega, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Centro Universitario - Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara - Jalisco, México Hospital 308, Colonia El Retiro C.P. 44280, Guadalajara - Jalisco, México  
Telefone: +52-33-3614-5568  
Fax: +52-33-3685-0501  
E-mail: idfcolima@yahoo.com

bros de um mesmo clone podem diferenciar-se por meio de mutações pontuais, recombinações e pela aquisição ou deleção de elementos genéticos móveis. Essa diferenciação resulta em meios adicionais para a aquisição de características patogênicas, como a resistência a antibióticos. Assim, a variação genética dá origem a uma extensa diversidade genômica e fenotípica.

### Surgimento de clones de *S. aureus* resistentes a antibióticos

Os clones de *S. aureus* têm um histórico de resistência aos antibióticos que começou dentro de 4 anos após a introdução da penicilina na prática clínica;<sup>3</sup> por volta de 1944, já tinham sido isolados clones de *S. aureus* resistentes à penicilina. Nos anos seguintes, *S. aureus* tornou-se resistente a todas as penicilinas naturais.

MRSA foi originalmente descrito no início dos anos 1960, logo depois da introdução de metilicina.<sup>4</sup> Os primeiros clones de MRSA exibiam propriedades genéticas similares aos clones de *S. aureus* sensíveis à metilicina (MSSA), que eram, então, epidêmicos na Europa.<sup>5</sup> MRSA exibe resistência à metilicina graças a uma proteína ligadora de penicilina codificada pelo gene *mecA*, que foi adquirido por clones bem-sucedidos de MSSA a partir de uma origem heteróloga desconhecida. O gene *mecA* é transportado por um elemento genético móvel chamado cassete cromossômico estafilocócico *mec* (SCC*mec*). Diversas formas de SCC*mec* surgiram por meio da transferência horizontal de *mecA* em eventos independentes e, até a presente data, foram identificadas sete

formas principais (I, II, III, IV, V, VI e VII).<sup>6</sup> Todos os tipos de SCC*mec* conferem resistência a antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, e os tipos II e III de SCC*mec* proporcionam resistência a diversas classes de antibióticos.<sup>7</sup>

Durante a evolução dos clones de MRSA, a excisão independente de SCC*mec* é fenômeno comum, resultando na perda da resistência à metilicina e na transformação de um clone de MRSA em um clone de MSSA. Dessa maneira, clones podem evoluir de MSSA para MRSA, ou de MRSA para MSSA, por meio da aquisição ou excisão de SCC*mec*, respectivamente.<sup>8</sup>

São vários os métodos de tipagem molecular utilizados rotineiramente para caracterizar clones de MRSA, inclusive eletroforese em gel de campo pulsado (PFGE), tipagem por sequenciamento multilocus (MLST) e tipagem de SCC*mec*.<sup>9</sup> Esses métodos têm ajudado os pesquisadores a mapear a propagação e trajetória evolucionária dos clones de MRSA.<sup>7,8</sup>

Tradicionalmente, MRSA era considerado como patógeno nosocomial;<sup>10</sup> mas, ultimamente, surgiram infecções por MRSA em cenários da comunidade.<sup>11</sup> Os clones tipicamente responsáveis pelas infecções por MRSA nosocomial e na comunidade são classificados como MRSA associado a hospital (HA-MRSA) e MRSA associado à comunidade (CA-MRSA), respectivamente.<sup>12</sup> Esses clones podem ser diferenciados com base em características microbiológicas e genéticas específicas, e frequentemente exibem características epidemiológicas, clínicas e terapêuticas diferentes (Tabela 1).<sup>10,11</sup> Ocasionalmente, infecções nosocomiais podem ser derivadas de linhagens CA-MRSA,

**Tabela 1. Características comuns de infecções causadas por HA-MRSA e CA-MRSA**

Característica	HA-MRSA	CA-MRSA
Ano da descoberta	1961	Década de 1980
População em risco	Pacientes anteriormente hospitalizados, pacientes cirúrgicos, institucionalização, diálise, cateteres de longa permanência, unidade de terapia intensiva	Crianças, moradores de rua, homossexuais masculinos, atletas, recrutas militares, internos em prisões, nativos norte-americanos, habitantes das Ilhas do Pacífico, pacientes do departamento de emergência para adultos
Principais síndromes clínicas	Bacteremia, PAH, PAV, infecções ligadas a cateter ou prótese	IPTM, PAC necrosante, bacteremia, osteomielite
Perfil de resistência a antibióticos	Multirresistência; inclusive $\beta$ -lactâmicos, macrolídeos, TMP-SMX, lincosamidas, tetraciclina, rifampina, quinolonas Resistência crescente também a glicopeptídeos	Resistentes a $\beta$ -lactâmicos. Sensibilidade variável a macrolídeos, TMP-SMX, tetraciclina, lincosamidas
Tipo de SCC <i>mec</i> associado às linhagens causadoras de infecção	I, II e III	IV e V
Expressão de LPV	Raro	Comum

PAH: pneumonia adquirida no hospital; PAV: pneumonia associada a ventilador; IPTM: infecção da pele e tecido mole; PAC: pneumonia adquirida na comunidade; TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol; SCC*mec*: cassete cromossômico estafilocócico *mec*; PVL: leucocidina de Panton-Valentine; PFGE: eletroforese-gel de campo pulsado.

e infecções adquiridas na comunidade podem conter fatores de risco associados ao cenário nosocomial. Portanto, as designações definitivas de HA-MRSA e CA-MRSA para clones individuais dependem da caracterização microbiológica e genética, e os termos “adquirida no hospital, ou nosocomial” e “adquirida na comunidade” referem-se ao local onde a infecção foi adquirida.<sup>12</sup>

### Propagação internacional de clones de MRSA

Os clones de *S. aureus* alastram-se rapidamente por todo o mundo<sup>13</sup> e se propagam eficientemente entre países, dentro de cada país e em áreas geográficas menores, habitualmente com uma evolução simultânea do fenótipo sensível para meticilina para o fenótipo resistente à meticilina.<sup>5,14</sup> Quase todas as infecções por MRSA nosocomial em todo o mundo são derivadas de uma entre cinco linhagens importantes, conhecidas como complexos clonais (CC): 5, 8, 22, 30 e 45.<sup>7,15,16</sup> Entre 1994 e 2000, dados de vigilância coletados pela iniciativa CEM/NET identificaram cinco clones pandêmicos predominantes (Brasileiro, Ibérico, Húngaro, Pediátrico e Nova Iorque/Japão [NYJ]) dentro desses complexos clonais, e esses clones representavam praticamente 70% dos isolados de MRSA em todo o mundo.<sup>17</sup>

No início dos anos 1990 foi observada a propagação intercontinental de MRSA derivado de apenas um clone ancestral de MRSA nos Estados Unidos, Inglaterra, Dinamarca, Suíça, Egito e Uganda. No final daquela década ocorreu outra onda de propagação, ao ser constatado que clones previamente isolados da Austrália, Estados Unidos e Irlanda tinham semelhanças com outros clones de MRSA coletados em todo o mundo.<sup>13,18</sup>

No âmbito de cada país os clones de MRSA disseminaram-se com rapidez e eficiência. É igualmente rápida a diversificação e substituição desses clones. Ao longo de um período de 9 anos na Espanha, o clone de MRSA NYJ, um clone comum, foi substituído pelo clone de MRSA Brasileiro, que, em seguida, foi substituído pelo clone MRSA-16, atualmente predominante.<sup>19</sup> Já na Bélgica, clones de MRSA epidêmicos pertencentes aos complexos clonais 5, 8, 22, 30 e 45 passaram por rápida diversificação e, por volta de 2001, esses complexos clonais demonstravam ampla distribuição geográfica em hospitais belgas, contrastando com os resultados de uma pesquisa precedente.<sup>15</sup> Em Portugal, o clone de MRSA Brasileiro, predominante, foi substituído nos hospitais por dois clones de MRSA mais antigos, ao longo de um período de 16 anos.<sup>16</sup>

Nos Estados Unidos, clones de HA-MRSA estão sendo rapidamente substituídos por clones de CA-MRSA. A extensão dessa substituição varia, dependendo da área; mas, em um hospital de Chicago, o percentual de isolados associados à comunidade aumentou de 24% para 49% em um período de 3 anos.<sup>20</sup>

### CLONES DE MRSA NA AMÉRICA LATINA

Desde o primeiro relato, em 1994, de um clone de MRSA autóctone originário do Brasil,<sup>21</sup> conhecido como clone Brasileiro, foram descritos mais quatro clones circulantes na América Latina: os clones Cordobês, Pediátrico, Chileno e NYJ.<sup>22-24</sup> Atualmente, os clones Cordobês e Chileno, intimamente relacionados, são considerados como sendo o mesmo clone (Cordobês/Chileno). Todos esses clones circulam amplamente na região (Figura 1<sup>23-36</sup>), e evidências indicam o surgimento de variantes genéticas. Foram identificados, também, vários clones menos importantes, embora atualmente tais clones ocorram em áreas geográficas restritas (Figura 1<sup>23-36</sup>).<sup>37</sup>

O clone Brasileiro (ST239-SCC<sub>mec</sub> tipo III) vem sendo isolado em todo Brasil e já se alastrou para vários outros países, como Argentina, Chile, Colômbia, Equador, Paraguai, Peru e Uruguai. Foram identificadas diversas variantes genéticas; em conjunto, essas variantes são conhecidas como complexo clonal epidêmico brasileiro (BECC).<sup>26</sup> A patogenicidade do clone Brasileiro é derivada de diversas propriedades, que estão presentes em graus variáveis em diferentes variantes: multirresistência, inclusive resistência a  $\beta$ -lactâmicos, cloranfenicol, quinolonas, lincosamidas, eritromicina, aminoglicosídeos e trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX); resistência à mupirocina;<sup>38</sup> produção de um biofilme protetor;<sup>26</sup> capacidade de aderir e invadir as células epiteliais das vias aéreas;<sup>26</sup> e produção de toxinas, como enteotoxinas e leucocidina de Pantón-Valentine (PVL).<sup>34</sup>

**Figura 1:** Clones de MRSA circulantes na América Latina, identificados desde 2000<sup>23-36</sup>



#### Clones de MRSA

Br: Brasileiro e variantes  
C: Cordobês/Chileno  
CM: CMRSA-6 (Canadense)  
H: Húngaro  
I: relacionado ao Ibérico  
M: Mexicano  
MW2: relacionado ao MW2

NYJ: relacionado ao Nova Iorque/Japão  
OSPC: Oceania Sudeste do Pacífico  
P: relacionado ao Pediátrico  
U: hospital uruguaio  
UR6: surto em comunidade no Uruguai  
WA1: Austrália Ocidental 1

Os clones Cordobês e Chileno (ST5-SCC*mec* tipo I) foram identificados separadamente em isolados da Argentina<sup>23</sup> e Chile,<sup>22</sup> tendo sido mais tarde considerados como variantes do mesmo clone. Na Argentina, o clone Cordobês/Chileno foi rapidamente substituído pelo clone Brasileiro, intimamente relacionado, atualmente predominante em vários países latino-americanos, inclusive Argentina, Chile, Paraguai e Colômbia,<sup>27,32,35</sup> onde está associado a surtos nosocomiais. O clone Cordobês/Chileno exibe um fenótipo multirresistente, inclusive com resistência à eritromicina, embora as variantes ainda sejam sensíveis a glicopeptídeos, linezolid, TMP-SMX, rifampina e tetraciclina.

Os clones de MRSA Pediátrico (USA800; ST5-SCC*mec* tipo IV ou SCC*mec* tipo VI) e NYJ (USA100; ST5-SCC*mec* tipo II) também se disseminaram com sucesso pela América Latina. Variantes do clone Pediátrico, com resistência heterogênea/de baixo nível à metilicina e com resistência aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, têm causado infecções no Brasil, Argentina e Colômbia,<sup>23,30,39</sup> e desenvolveram multirresistência em alguns hospitais na América Latina.<sup>30</sup> O clone NYJ, tipicamente resistente aos  $\beta$ -lactâmicos, eritromicina, clindamicina e ciprofloxacina,<sup>28,33</sup> foi detectado no Brasil e substituiu completamente o clone Mexicano em alguns hospitais do México.<sup>24</sup>

Em outros países latino-americanos, são poucos os dados disponíveis descrevendo completamente a propagação de clones de MRSA específicos. Em estudo recentemente publicado, foram identificados na Costa Rica os clones de MRSA ST5-SCC*mec* tipo IV PVL-negativo (USA800) e ST8-SCC*mec* tipo IV (USA300), e um clone ST5-SCC*mec* IV PVL-positivo (USA800) foi identificado no Peru.<sup>29</sup> Em Trinidad e Tobago, o clone de MRSA Canadense, CMRSA-6, foi observado em vários hospitais de grande porte entre 2000 e 2001, possivelmente como resultado do turismo.<sup>25</sup>

As primeiras infecções por CA-MRSA descritas na América Latina ocorreram no Brasil em 2003,<sup>34</sup> onde foi constatado que isolados de pacientes com infecções da pele e de tecido mole (IPTMs) ou de artrite séptica abrigavam SC-*Cmec* tipo IV e PVL. No Uruguai ocorreu um grande surto de infecções por CA-MRSA em presidiários;<sup>37</sup> mais de 1.000 pacientes foram documentados com IPTMs e com formas graves de pneumonia. Esse surto foi causado por um clone de CA-MRSA abrigando SCC*mec* tipo IV e PVL. Atualmente, já foram identificados no Brasil, Argentina, Colômbia e Uruguai clones CA-MRSA pertencentes a CC5, CC8 e CC30; esses clones estão relacionados com clones previamente observados nos Estados Unidos e Austrália. Ressalte-se ainda que foram descritas infecções causadas por MRSA adquirido na comunidade no Peru,<sup>40</sup> Venezuela<sup>41</sup> e Chile,<sup>42,43</sup> embora alguns desses casos tenham ocorrido em pessoas retornando de cidades do Uruguai ou do Brasil, onde era maior a incidência de infecções por MRSA adquirido na comunidade. Em recente estudo realizado em quatro países sul-ameri-

canos (Colômbia, Equador, Peru e Venezuela), Arias *et al.* descobriram uma nova variante USA300 de CA-MRSA na região andina.<sup>36</sup>

## IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DE CLONES DE MRSA

### Virulência e resistência aos antibióticos de clones de MRSA

As linhagens MRSA causam tipos variados de infecções, que vão, quanto à gravidade, desde abscessos cutâneos até fasciíte necrosante e pneumonia necrosante, com risco para a vida dos pacientes. Habitualmente, a gravidade da doença está diretamente ligada à produção de fatores de virulência específicos por MRSA,<sup>44</sup> como toxinas ou biofilmes protetores, enquanto a propagação de MRSA depende, em parte, da capacidade de cada clone em adquirir resistência a agentes antibacterianos.

### Produção de Leucocidina de Pantón-Valentine

PVL, um importante fator de virulência para MRSA, é uma toxina secretada que provoca necrose tecidual e lesão das células imunes. *plv*, o gene que codifica PVL, codifica duas subunidades secretadas, designadas como LukS-PV e LukF-PV, cuja montagem ocorre nas membranas de leucócitos, monócitos e macrófagos para a formação de poros, através dos quais ocorre vazamento de conteúdo celular.<sup>45</sup> Linhagens de MRSA produtoras de PVL foram associadas a casos de IPTMs e a uma forma grave de pneumonia necrosante.<sup>46,47</sup> Em um estudo norte-americano de 422 pacientes com IPTMs adquiridas na comunidade, 59% dos isolados foram identificados como MRSA (principalmente o clone USA300), e 98% desses isolados expressavam PVL,<sup>48</sup> o que concorda com outros estudos.<sup>49</sup> Atualmente, a presença de PVL já foi demonstrada tanto em infecções adultas como pediátricas por MRSA.<sup>49,50</sup>

A aquisição de *pvl* por clones de CA-MRSA assinalou mudança dramática na epidemiologia das infecções por MRSA, tanto na comunidade como, mais recentemente, em hospitais.<sup>51-53</sup> Diversos estudos comunicaram a aquisição de *pvl* por clones de MRSA circulantes na América Latina.<sup>34,54,55</sup> No Rio de Janeiro, por exemplo, foi demonstrado que isolados BECC são positivos para *pvl*, possivelmente em seguida à transferência horizontal de um reservatório de isolados de MSSA PVL-positivo.<sup>54</sup> Na Argentina foi constatado que 94% dos isolados do clone predominante CA-MRSA ST5 abrigavam *pvl*.<sup>35</sup>

### Produção de biofilme por linhagens de MRSA

Como rotina, linhagens de *S. aureus* produzem e ficam envolvidas em biofilme, o que proporciona proteção contra as defesas do hospedeiro e medicamentos antimicrobianos. A produção do biofilme é mediada pelo *ica* operon, e essa propriedade está

presente na maioria das linhagens de MRSA e MSSA, embora evidências sugiram que, nesse aspecto, certos clones de MRSA estão dotados de maior capacidade. Em 2005 foi informado que a variante predominante do clone de MRSA BECC era mais efetiva na geração de biofilme e na aderência e invasão de células epiteliais das vias aéreas, em comparação com clones de MSSA ou clones de MRSA esporádicos.<sup>26</sup> Em um estudo brasileiro recentemente publicado de isolados de MRSA oriundos de infecções por MRSA nosocomial e na comunidade, foi constatado que todas as 19 linhagens MRSA (14, clone Brasileiro: 5, clone NYJ) produziam biofilme.<sup>56</sup>

### Resistência em clones de MRSA

MRSA (e, em certos países, enterococos resistentes à vancomicina) são as bactérias Gram-positivas resistentes a antibióticos mais frequentemente incriminadas nas infecções nosocomiais e, no caso de MRSA, pelas infecções na comunidade.<sup>57</sup>

Com frequência, as linhagens de HA-MRSA demonstram multirresistência conferida por *SCCmec* tipos II e III,<sup>58</sup> podendo expressar resistência às fluoroquinolonas, macrolídeos, aminoglicosídeos, tetraciclina e rifampicina. As linhagens MRSA multirresistentes também podem sofrer redução da sensibilidade ou resistência à vancomicina e teicoplanina, e também aos antibióticos mais recentes, como quinupristina-dalfopristina, linezolida, daptomicina e tigeciclina, embora essas ocorrências estejam limitadas a uns poucos casos isolados. *S. aureus* com sensibilidade reduzida à vancomicina, ou *S. aureus* intermediário para vancomicina (VISA) habitualmente desenvolvem essa sensibilidade limitada, ao mudarem a espessura de sua parede celular. Consequentemente, vancomicina fica presa na parede externa e, com isso, fica limitada no acesso ao seu alvo na membrana citoplasmática. *S. aureus* também pode formar resistência completa à vancomicina (VRSA); acredita-se que isso esteja ligado à aquisição do gene de resistência *vanA* de enterococos resistentes à vancomicina.<sup>59,60</sup>

Clindamicina é um antibiótico de uso comum no tratamento de infecções causadas por MSSA e MRSA, como IPTMs. Mas surgiram clones de *S. aureus* com resistência induzível à clindamicina, em seguida a uma modificação do alvo ribossômico. A resistência à clindamicina é induzida por macrolídeos, podendo ser detectada depois da indução (mediada pela eritromicina) utilizando o teste de aproximação.<sup>61</sup> Estudos realizados nos Estados Unidos informam que a prevalência de resistência induzível à clindamicina em isolados de *S. aureus* é de 52% (50% de isolados de MRSA e 60% de isolados de MSSA),<sup>62</sup> embora esses valores possam mudar, pois foi demonstrado que o desvio clonal afeta a resistência induzível à clindamicina.<sup>63</sup>

Na América Latina, os clones de MRSA são geneticamente distintos, mas frequentemente compartilham genes comuns

que codificam para multirresistência contra  $\beta$ -lactâmicos, eritromicina, cloranfenicol e clindamicina, e para resistência variável contra rifampina, fluoroquinolonas e TMP-SMX. Três classes de antimicrobianos – glicopeptídeos, oxazolidinonas e tigeciclina, o novo derivado da tetraciclina – são uniformemente ativos contra essas variantes clonais na região. Em alguns casos, o clone brasileiro somente é sensível à vancomicina, tigeciclina, linezolida e daptomicina. Embora tenham sido publicados relatos indicando heterorresistência à vancomicina no clone Brasileiro, atualmente são escassas as evidências sugerindo que VISA e/ou VRSA constituam problema significativo na América Latina. Mas é importante monitorar a situação na região, para que sejam identificadas quaisquer mudanças no padrão de resistência antimicrobiana com a máxima presteza possível. Os clones Cordobês/Chileno e NYJ e, em alguns locais também o clone Pediátrico, exibem multirresistência. Habitualmente, o clone Cordobês/Chileno demonstra sensibilidade a glicopeptídeos, linezolida, TMP-SMX, minociclina e rifampina, enquanto o clone NYJ é sensível a glicopeptídeos, linezolida, TMP-SMX, rifampina e gentamicina. O uso cuidadoso de antibióticos é estratégia importante para limitação da resistência antimicrobiana. Exemplificando, estudiosos informaram resistência de alto nível do clone Brasileiro contra mupirocina em hospitais do Brasil,<sup>38</sup> mas evidências recentes sugerem que a resistência pode ser reduzida pelo controle do uso desse antibiótico.<sup>64</sup>

### Clones de MRSA no ambiente hospitalar e na comunidade

Isolados de infecções por MRSA nosocomial, tipicamente coletados mais de 72 horas depois da internação hospitalar, habitualmente – mas nem sempre – contêm clones de MRSA abrigando *SCCmec* tipos I, II ou III (Tabela 1). Esses clones causam bacteremia, pneumonia ou infecções do trato urinário mais frequentemente do que IPTM.<sup>31,65</sup> Comumente, MRSA nosocomial é comunicado como patógeno de adultos, mas também foi associado a infecções em unidades de terapia intensiva pediátrica e neonatal.<sup>24,66</sup>

Frequentemente, isolados de infecções por MRSA adquirido na comunidade, tipicamente coletados antes de 72 horas desde a internação hospitalar, contêm clones de CA-MRSA que abrigam *SCCmec* tipo IV e causam IPTM (Tabela 1). Esses clones tendem a ser sensíveis à maioria dos antibióticos, com a exceção de eritromicina e ciprofloxacina; comumente produzem o fator de virulência PVL.

### RECOMBINAÇÃO ENTRE CLONES DE MRSA NA COMUNIDADE E NO HOSPITAL

Cada vez mais acumulam-se evidências indicando que genes de virulência podem ser transferidos entre linhagens HA-MRSA e CA-MRSA. Exemplificando, traços de *SCCmec* tipo IV, habitualmente associados a CA-MRSA, foram observados

em linhagens de MRSA nosocomial com sensibilidade para quatro ou mais antibióticos,<sup>67</sup> sugerindo que clones de CA-MRSA foram introduzidos no hospital e que, atualmente, estão circulando como patógenos nosocomiais. Analogamente, em 2007 um MRSA produtor de biofilme e enterotoxina, não multirresistente e exibindo padrões de PFGE similares ao clone USA800, causou infecções nosocomiais graves em dois hospitais brasileiros.<sup>68</sup> Foi constatado que clones de origem nosocomial também estavam se propagando pela comunidade. No Brasil, verificou-se que linhagens MRSA isoladas das vias nasofaríngeas de crianças recentemente internadas em hospitais entre 2000 e 2001 demonstravam multirresistência e abrigavam SCCmec tipo III.<sup>69</sup>

### INFLUÊNCIA DE CLONES DE MRSA NA DOENÇA E NA PRÁTICA CLÍNICA

#### Clones de MRSA e portadores nasais

Em estudo recente, estimou-se que mais de 7% dos pacientes internados em hospitais eram portadores nasais de MRSA,<sup>70</sup> e as narinas funcionavam potencialmente como ponto de colonização e reservatório para novas infecções. Embora se considere que quase todos os portadores de *S. aureus* estejam colonizados por apenas um clone de *S. aureus*, um estudo constatou que aproximadamente 7% dos portadores eram portadores “discordantes”, colonizados por mais de uma linhagem; em alguns casos, os portadores estavam sendo colonizados simultaneamente por linhagens MRSA e MSSA.<sup>71</sup> Em portadores discordantes, a presença de várias linhagens de *S. aureus* propicia a oportunidade para troca horizontal de informações genéticas entre linhagens.<sup>71</sup>

Clones de MRSA isolados das narinas anteriores podem ser variados, mas frequentemente são clones da comunidade.<sup>70,72</sup> Em um estudo de uma população de indivíduos sem-teto nos Estados Unidos,<sup>72</sup> 6,2% dos indivíduos eram portadores de clones de MRSA nasal, na maioria das vezes clones CA-MRSA USA300 e USA1000. Em crianças usuárias de creches brasileiras foram identificados diversos tipos clonais de MRSA, inclusive SCCmec tipos IIIA, IV e V.<sup>73</sup>

Estudos sugerem que portadores nasais de *S. aureus* podem ser acometidos por infecção em outros locais, com o mesmo clone. Exemplificando, em um estudo publicado, mais de 82% dos pacientes que exibiam bacteremia eram portadores de clones de *S. aureus* idênticos nas narinas anteriores.<sup>74</sup> Além disso, foi demonstrado que clones presentes nas narinas anteriores surgem em infecções bacterêmicas nos mesmos pacientes depois de até 14 meses. Em outro estudo, mais de 67% dos pacientes com infecções clínicas por MRSA eram portadores de MRSA nas narinas, e portadores nasais de MRSA estavam em maior risco de infecções por MRSA em outros locais, em comparação com o restante da população.<sup>75</sup> Profissionais da saúde também estão em risco de se tornarem portadores com os mesmos clones presentes em pacientes

hospitalizados,<sup>76</sup> havendo risco de transmitirem esse patógeno para os membros mais próximos de suas famílias.<sup>77</sup>

#### Clones de MRSA e infecções da pele e tecido mole

MRSA é causa prevalente e disseminada de IPTMs. Em um estudo nos EUA, MRSA foi o patógeno mais comumente detectado como causador de IPTM nos serviços de emergência, com prevalência geral de 59%.<sup>48</sup> Dos isolados de MRSA, 72% eram de uma mesma linhagem, USA300-0114, que abrigava SCCmec tipo IV e era positiva para PVL. Esses isolados foram associados a infecções e abscessos superficiais, e a infecções mais profundas e osteomielite.<sup>48</sup> Em um estudo realizado em Houston, EUA, com duração de 7 anos, MRSA também foi o patógeno mais comumente associado às IPTMs que dependiam de debridamento cirúrgico.<sup>78</sup>

Embora em todo o mundo quase todas as linhagens de MRSA causadoras de IPTMs tenham origem na comunidade, foram informadas diferenças na clonalidade e no padrão de resistência de linhagens de MRSA entre áreas geográficas muito próximas. Na Califórnia, por exemplo, CA-MRSA era responsável por 93% das IPTMs no Hospital Geral de San Francisco entre 2000 e 2002, mas apenas por 69% no Hospital da Universidade de Stanford; em 2002, ST8-SCCmec tipo IV PVL-positivo (USA300) era a linhagem predominante em São Francisco, com sensibilidade para a maioria dos antibióticos, enquanto ST5-SCCmec tipo II (USA100) era o clone predominantemente causador de IPTM no Hospital da Universidade de Stanford.<sup>79</sup> Esse estudo enfatiza a importância do conhecimento da vigilância a nível local, mesmo para cada hospital na mesma vizinhança, ao ser escolhida a antibioticoterapia para IPTMs da comunidade.

Na América Latina são limitados os dados disponíveis para que se possa tirar conclusões sobre as associações de clones com IPTMs. No primeiro relato de infecções adquiridas na comunidade nessa região, Ribeiro *et al.*<sup>34</sup> observaram linhagens CA-MRSA SCCmec tipo IV PVL-positivo em dois pacientes com IPTM e em um paciente com artrite séptica, correspondendo ao clone Oceania Sudoeste do Pacífico (OSPC) da Austrália, e que partilhavam características genotípicas com linhagens CA-MRSA nos EUA e na Europa. Um estudo de vigilância realizado em 2005 em Córdoba, Argentina, constatou que 90% das infecções causadas por CA-MRSA eram IPTMs, e 89% eram causadas por linhagens CC5:ST5 SCCmec tipo IVa-c,<sup>35</sup> enquanto na Costa Rica foram observados os clones CC5:ST5 SCCmec tipo IV (USA 800) e CC8:SLV8 SCCmec tipo IV (USA 300) em isolados da comunidade oriundos de pacientes com IPTM. Esses dois clones eram negativos para PVL.<sup>29</sup>

#### Clones de MRSA e bacteremia

Dados derivados do Programa SENTRY de Vigilância Antimicrobiana na Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, Venezuela

e Uruguai demonstraram que MRSA é causa comum de bacteremia nosocomial, com prevalência de 21,6% entre isolados de infecção da corrente sanguínea.<sup>80</sup> A bacteremia por MRSA nosocomial causa complicações graves, por exemplo, endocardite infecciosa,<sup>81</sup> estando associada a altos níveis de morbidade e mortalidade.<sup>82</sup> A seleção da antibioticoterapia e a duração do tratamento para a bacteremia nosocomial por MRSA constituem um dos tópicos mais controversos na medicina.<sup>81,82</sup>

A bacteremia pode ser causada por clones de CA-MRSA e HA-MRSA, e a gravidade da doença dependerá do tipo clonal. Em estudo recente,<sup>83</sup> foi constatado que clones de HA-MRSA SCCmec tipo II causaram mortalidade mais alta do que clones de CA-MRSA SCCmec tipo IVa, enquanto clones SCCmec tipo IVa causaram infecções metastásicas maiores. Da mesma forma, enquanto a maioria das bacteremias adquiridas na comunidade e nosocomiais foram causadas pelos clones de MRSA SCCmec tipo IVa e SCCmec tipo II, respectivamente, o clone SCCmec tipo IVa estava presente em algumas bacteremias nosocomiais, e SCCmec tipo II estava presente em algumas bacteremias adquiridas na comunidade.<sup>83</sup>

### Clones de MRSA e endocardite infecciosa

MRSA é patógeno comum em casos de endocardite infecciosa (EI), com prevalência de mais de um terço em alguns países, inclusive Brasil (37,5%) e EUA (37,2%).<sup>81</sup> Habitualmente, a EI causada por *S. aureus* é adquirida fora do hospital, mas predomina como infecção associada ao ambiente nosocomial, que é responsável por 54% dos casos no Brasil.<sup>81</sup> O primeiro caso descrito de EI causado por CA-MRSA no Brasil foi publicado em 2008,<sup>84</sup> tendo sido atribuído a um MRSA abrigando SCCmec tipo IV e positivo para PVL. Na Coreia, um clone de CA-MRSA ST72 SCCmec IVa PVL-negativo foi identificado como causador de infecções de EI em indivíduos previamente saudáveis e sem fatores de risco informados para EI.<sup>85</sup>

### CONCLUSÃO: DESAFIOS ATUAIS E ORIENTAÇÕES FUTURAS

Estudos epidemiológicos moleculares destacaram a contínua evolução global/propagação dos clones de MRSA, com crescente resistência a antibióticos e virulência cada vez maior. Temos uma compreensão apenas parcial dos fatores contributivos para a propagação dos clones de MRSA, mas é provável que alguns desses fatores sejam: migração de populações humanas, métodos ineficazes de controle da transmissão de MRSA por pacientes infectados e estratégias de tratamento pouco eficientes, inclusive o uso/escolha inadequados de antibióticos.<sup>86,87</sup> Em hospitais, pacientes já portadores de MRSA no momento da internação estão em maior risco de sofrer uma infecção derivada das bactérias colonizadas, ou de transmitir MRSA para outros pacientes.

Na América Latina, clones pandêmicos são lugar-comum em hospitais por toda a região, e vêm crescendo as infecções associadas à comunidade.<sup>1</sup> Os clones que circulam na região demonstram diversidade genética, embora haja expressão de genes comuns codificadores de multirresistência para antibióticos. Foi descrito em certos clones o aperfeiçoamento das propriedades patogênicas, como a produção de biofilmes e de enterotoxinas; também foi identificada a capacidade de intercâmbio de material genético entre clones nosocomiais e da comunidade.

Mas são limitados os dados de vigilância para clones de MRSA específicos na região,<sup>1</sup> e os dados existentes são tendenciosos em favor dos países mais desenvolvidos e de centros de pesquisa sofisticados. Paradoxalmente, países que demonstram a mais alta prevalência de infecções por MRSA nosocomial, como o Peru, frequentemente fornecem pouquíssimas informações com relação a epidemiologia molecular e seus resultados clínicos. Há necessidade de programas de vigilância regional que utilizem laboratórios centrais de referência e integrem as informações provenientes de centros de saúde com diferentes complexidades, para que possamos compreender mais completamente o padrão de desenvolvimento das infecções por MRSA por toda a América Latina, e para que sejam planejados tratamentos mais eficazes e estratégias de prevenção mais adequadas.

### IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA

- As características de diferentes clones de MRSA estão associadas à apresentação e aos resultados clínicos.
- A propagação clonal é rápida, tanto para CA-MRSA como para HA-MRSA, e está ocorrendo recombinação entre clones CA e HA.
- Há necessidade de programas epidemiológicos moleculares regionais para que possamos compreender melhor o padrão de desenvolvimento das infecções por MRSA na América Latina.
- Informações mais acuradas acerca da distribuição precisa dos clones na região poderão ajudar os clínicos no entendimento do risco de infecção por certos clones e nas suas escolhas da antibioticoterapia empírica apropriada.

### AGRADECIMENTOS

#### Apoio financeiro

Pfizer Inc., Nova Iorque, EUA, financiou os congressos do Grupo de Trabalho Latino-Americano para Resistência de Gram-Positivos. Pfizer Inc. não teve envolvimento na coleta, na análise e na interpretação dos dados, na redação dos manuscritos ou na decisão em apresentar os artigos para publicação.

## Preparação do manuscrito

O apoio oferecido por Choice Pharma (Hitchin, Inglaterra), com financiamento de Pfizer Inc., consistiu na formatação do manuscrito e em ajuda para redação do documento.

## CONFLITOS DE INTERESSE

E. Rodríguez-Noriega: membro do Conselho Consultivo para Pfizer; consultor para Pfizer, Wyeth, Johnson & Johnson e Novartis; recebeu bolsas de pesquisa de Pfizer, Wyeth, Johnson & Johnson, Schering-Plough e Cerexa.

C. Seas: membro do Conselho Consultivo e consultor para Pfizer; recebeu bolsas de pesquisa de Therevance, Cerexa, Schering-Plough e Avexa.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Guzmán-Blanco M, Mejía C, Isturiz R *et al.* Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Latin America. *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 34(4):304-8.
- Rodríguez-Noriega E, Seas C, Guzmán-Blanco M *et al.* Evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Latin America. *Int J Infect Dis.* 2010; 14:e560-6.
- Ito T, Ma XX, Takeuchi F *et al.* Novel type V staphylococcal cassette chromosome mec driven by a novel cassette chromosome recombinase, ccrC. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(7):2637-51.
- Jevons MP, Coe AW, Parker MT. Methicillin resistance in *staphylococci*. *Lancet.* 1963; 1(7287):904-7.
- Crisostomo MI, Westh H, Tomasz A *et al.* The evolution of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: similarity of genetic backgrounds in historically early methicillin-susceptible and -resistant isolates and contemporary epidemic clones. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98(17):9865-70.
- Deurenberg RH, Stobberingh EE. The molecular evolution of hospital- and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Mol Med.* 2009; 9(2):100-15.
- Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infect Genet Evol.* 2008; 8(6):747-63.
- Donnio PY, Fevrier F, Bifani P *et al.* Molecular and epidemiological evidence for spread of multiresistant methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains in hospitals. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51(12):4342-50.
- Cookson BD, Robinson DA, Monk AB *et al.* Evaluation of molecular typing methods in characterizing a European collection of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains: the HARMONY collection. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(6):1830-7.
- Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K *et al.* Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003; 290(22):2976-84.
- Gorwitz RJ. Understanding the success of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains causing epidemic disease in the community. *J Infect Dis.* 2008; 197(2):179-82.
- Flynn N, Cohen SH. The continuing saga of MRSA. *J Infect Dis.* 2008; 197(9):1217-9.
- Ayliffe GA. The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 1997; 24(Suppl 1):S74-9.
- Robinson DA, Enright MC. Multilocus sequence typing and the evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10(2):92-7.
- Denis O, Deplano A, Nonhoff C *et al.* National surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Belgian hospitals indicates rapid diversification of epidemic clones. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(9):3625-9.
- Aires-de-Sousa M, Correia B, de Lencastre H. Changing patterns in frequency of recovery of five methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Portuguese hospitals: surveillance over a 16-year period. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(9):2912-7.
- Oliveira DC, Tomasz A, de Lencastre H. Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis.* 2002; 2(3):180-9.
- Musser JM, Kapur V. Clonal analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from intercontinental sources: association of the mec gene with divergent phylogenetic lineages implies dissemination by horizontal transfer and recombination. *J Clin Microbiol.* 1992; 30(8):2058-63.
- Potel C, Alvarez M, Alvarez P *et al.* Evolution, antimicrobial susceptibility and assignment to international clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated over a 9-year period in two Spanish hospitals. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13(7):728-30.
- Popovich KJ, Weinstein RA, Hota B. Are community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains replacing traditional nosocomial MRSA strains? *Clin Infect Dis.* 2008; 46(6):787-94.
- Sader HS, Pignatari AC, Hollis RJ, Jones RN. Evaluation of interhospital spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Sao Paulo, Brazil, using pulsed-field gel electrophoresis of chromosomal DNA. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1994; 15(5):320-3.
- Aires de Sousa M, Miragaia M, Sanches IS *et al.* Three-year assessment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Latin America from 1996 to 1998. *J Clin Microbiol.* 2001; 39(6):2197-205.
- Sola C, Gribaudo G, Vindel A *et al.* Identification of a novel methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemic clone in Cordoba, Argentina, involved in nosocomial infections. *J Clin Microbiol.* 2002; 40(4):1427-35.
- Velazquez-Meza ME, Aires de Sousa M, Echaniz-Aviles G *et al.* Surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a pediatric hospital in Mexico City during a 7-year period (1997 to 2003): clonal evolution and impact of infection control. *J Clin Microbiol.* 2004; 42(8):3877-80.
- Akpaka PE, Kissoon S, Rutherford C *et al.* Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from regional hospitals in Trinidad and Tobago. *Int J Infect Dis.* 2007; 11(6):544-8.
- Amaral MM, Coelho LR, Flores RP *et al.* The predominant variant of the Brazilian epidemic clonal complex of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* has an enhanced ability to produce biofilm and to adhere to and invade airway epithelial cells. *J Infect Dis.* 2005; 192(5):801-10.
- Cruz C, Moreno J, Renzoni A *et al.* Tracking methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Colombian hospitals over 7 years (1996-2003): emergence of a new dominant clone. *Int J Antimicrob Agents.* 2005; 26(6):457-62.
- Echaniz-Aviles G, Velazquez-Meza ME, Aires-de-Sousa M *et al.* Molecular characterisation of a dominant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clone in a Mexican hospital (1999-2003). *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12(1):22-8.



29. Goering RV, Shawar RM, Scangarella NE *et al.* Molecular epidemiology of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* isolates from global clinical trials. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(9):2842-7.
30. Gomes AR, Sanches IS, Aires de Sousa M *et al.* Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Colombian hospitals: dominance of a single unique multi-drug-resistant clone. *Microb Drug Resist.* 2001; 7(1):23-32.
31. Ramirez Barba EJ, Rosenthal VD, Higuera F *et al.* Device-associated nosocomial infection rates in intensive care units in four Mexican public hospitals. *Am J Infect Control.* 2006; 34(4):244-7.
32. Mayor L, Ortellado J, Menacho C *et al.* Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected in Asuncion, Paraguay. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(7):2298-300.
33. Melo MC, Silva-Carvalho MC, Ferreira RL *et al.* Detection and molecular characterization of a gentamicin-susceptible, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clone in Rio de Janeiro that resembles the New York/Japanese clone. *J Hosp Infect.* 2004; 58(4):276-85.
34. Ribeiro A, Dias C, Silva-Carvalho MC *et al.* First report of infection with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in South America. *J Clin Microbiol.* 2005; 43(4):1985-8.
35. Sola C, Saka HA, Vindel A, Bocco JL. Emergence and dissemination of a community-associated methicillin-resistant Pantón-Valentine leucocidin-positive *Staphylococcus aureus* clone sharing the sequence type 5 lineage with the most prevalent nosocomial clone in the same region of Argentina. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(5):1826-31.
36. Reyes J, Rincon S, Diaz L *et al.* Dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 sequence type 8 lineage in Latin America. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(12):1861-7.
37. Ma XX, Galiana A, Pedreira W *et al.* Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Uruguay. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11(6):973-6.
38. Ramos RL, Teixeira LA, Ormonde LR *et al.* Emergence of mupirocin resistance in multiresistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates belonging to Brazilian epidemic clone III::B:A. *J Med Microbiol.* 1999; 48(3):303-7.
39. Corso A, Santos Sanches I, Aires de Sousa M *et al.* Spread of a methicillin-resistant and multiresistant epidemic clone of *Staphylococcus aureus* in Argentina. *Microb Drug Resist.* 1998; 4(4):277-88.
40. Seas C, Hernandez K, Ramos R *et al.* Oxacillin-resistant and multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* in Lima, Peru. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006; 27(2):198-200.
41. Pfizer Venezuela S.A. Venezuelan program of surveillance of bacterial resistance to antibiotics; 1998-2006. (<http://www.provenra.org>) Accessed 19 May 2010.
42. Aylwin M, Serri M, Gracia P *et al.* *Staphylococcus aureus* metilino resistente asociado a la comunidad en Chile (A-C021). Abstract presented at the XXIV Chilean Conference of Infectious Diseases. Pucón, Chile, 2007.
43. Noriega LM, Gonzalez P, Hormazabal JC *et al.* Community acquired infections with methicillin resistant strains of *Staphylococcus aureus*: report of five cases. *Rev Med Chil.* 2008; 136(7):885-91.
44. Diep BA, Carleton HA, Chang RF *et al.* Roles of 34 virulence genes in the evolution of hospital- and community-associated strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis.* 2006; 193(11):1495-503.
45. Diep BA, Palazzolo-Ballance AM, Tattevin P *et al.* Contribution of Pantón-Valentine leucocidin in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pathogenesis. *PLoS One.* 2008; 3(9):e3198.
46. Diep BA, Sensabaugh GF, Somboona NS *et al.* Widespread skin and soft-tissue infections due to two methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains harboring the genes for Pantón-Valentine leucocidin. *J Clin Microbiol.* 2004; 42(5):2080-4.
47. Francis JS, Doherty MC, Lopatin U *et al.* Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Pantón-Valentine leucocidin genes. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(1):100-7.
48. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ *et al.* Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med.* 2006; 355(7):666-74.
49. Limbago B, Fosheim GE, Schoonover V *et al.* Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected in 2005 and 2006 from patients with invasive disease: a population-based analysis. *J Clin Microbiol.* 2009; 47(5):1344-51.
50. McCaskill ML, Mason EO, Jr., Kaplan SL *et al.* Increase of the USA300 clone among community-acquired methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* causing invasive infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26(12):1122-7.
51. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F *et al.* Involvement of Pantón-Valentine leucocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1999; 29(5):1128-32.
52. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P *et al.* Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Pantón-Valentine leucocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet.* 2002; 359(9308):753-9.
53. Tristan A, Bes M, Meugnier H *et al.* Global distribution of Pantón-Valentine leucocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 2006. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13(4):594-600.
54. Vivoni AM, Diep BA, de Gouveia Magalhaes AC *et al.* Clonal composition of *Staphylococcus aureus* isolates at a Brazilian university hospital: identification of international circulating lineages. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(5):1686-91.
55. Sola C, Saka HA, Vindel A, Bocco JL. High frequency of Pantón-Valentine leucocidin genes in invasive methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains and the relationship with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Cordoba, Argentina. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007; 26(4):281-6.
56. Souza RR, Coelho LR, Botelho AM *et al.* Biofilm formation and prevalence of lukF-pv, seb, sec and tst genes among hospital- and community-acquired isolates of some international methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lineages. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15(2):203-7.
57. Rice LB. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. *Am J Med.* 2006; 119(6 Suppl 1):S11-9; discussion S62-70.
58. Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S *et al.* The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13(3):222-35.
59. Chang S, Sievert DM, Hageman JC *et al.* Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. *N Engl J Med.* 2003; 348(14):1342-7.
60. Tenover FC, Moellering RC, Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(9):1208-15.

61. Fiebelkorn KR, Crawford SA, McElmeel ML, Jorgensen JH. Practical disk diffusion method for detection of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol.* 2003; 41(10):4740-4.
62. Patel M, Waites KB, Moser SA *et al.* Prevalence of inducible clindamycin resistance among community- and hospital-associated *Staphylococcus aureus* isolates. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(7):2481-4.
63. Chavez-Bueno S, Bozdogan B, Katz K *et al.* Inducible clindamycin resistance and molecular epidemiologic trends of pediatric community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Dallas, Texas. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(6):2283-8.
64. Vivoni AM, Santos KR, de-Oliveira MP *et al.* Mupirocin for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: lessons from a decade of use at a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005; 26(7):662-7.
65. Safdar N, Bradley EA. The risk of infection after nasal colonization with *Staphylococcus aureus*. *Am J Med.* 2008; 121(4):310-5.
66. Saiman L, Cronquist A, Wu F *et al.* An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003; 24(5):317-21.
67. de A Trindade P, Pacheco RL, Costa SF *et al.* Prevalence of SCCmec type IV in nosocomial bloodstream isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* 2005; 43(7):3435-7.
68. de Miranda OP, Silva-Carvalho MC, Ribeiro A *et al.* Emergence in Brazil of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates carrying SCCmecIV that are related genetically to the USA800 clone. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13(12):1165-72.
69. Lamaro-Cardoso J, Castanheira M, de Oliveira RM *et al.* Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children in Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007; 57(4):467-70.
70. Hidron AI, Kourbatova EV, Halvosa JS *et al.* Risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: emergence of community-associated MRSA nasal carriage. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(2):159-66.
71. Cespedes C, Said-Salim B, Miller M *et al.* The clonality of *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *J Infect Dis.* 2005; 191(3):444-52.
72. Pan ES, Diep BA, Charlebois ED *et al.* Population dynamics of nasal strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*—and their relation to community-associated disease activity. *J Infect Dis.* 2005; 192(5):811-8.
73. Lamaro-Cardoso J, de Lencastre H, Kipnis A *et al.* Molecular epidemiology and risk factors for nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* in infants attending day-care centers in Brazil. *J Clin Microbiol.* 2009; 47(12):3991-7.
74. von Eiff C, Becker K, Machka K *et al.* Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N Engl J Med.* 2001; 344(1):11-6.
75. Robicsek A, Suseno M, Beaumont JL *et al.* Prediction of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* involvement in disease sites by concomitant nasal sampling. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(2):588-92.
76. Cespedes C, Miller M, Quagliarello B *et al.* Differences between *Staphylococcus aureus* isolates from medical and nonmedical hospital personnel. *J Clin Microbiol.* 2002; 40(7):2594-7.
77. Eveillard M, Martin Y, Hidri N *et al.* Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among hospital employees: prevalence, duration, and transmission to households. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004; 25(2):114-20.
78. Awad SS, Elhabash SI, Lee L *et al.* Increasing incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infections: reconsideration of empiric antimicrobial therapy. *Am J Surg.* 2007; 194(5):606-10.
79. Bhattacharya D, Carleton H, Tsai CJ *et al.* Differences in clinical and molecular characteristics of skin and soft tissue methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates between two hospitals in Northern California. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(6):1798-803.
80. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004; 50(1):59-69.
81. Fowler VG, Jr., Miro JM, Hoen B *et al.* *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA.* 2005; 293(24):3012-21.
82. Corey GR. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: definitions and treatment. *Clin Infect Dis.* 2009; 48 (Suppl 4):S254-9.
83. Ganga R, Riederer K, Sharma M *et al.* Role of SCCmec type in outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in a single medical center. *J Clin Microbiol.* 2009; 47(3):590-5.
84. Fortes CQ, Espanha CA, Bustorff FP *et al.* First reported case of infective endocarditis caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* not associated with health-care contact in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2008; 12(6):541-3.
85. Lee SY, Kim JY, Kim JH *et al.* A case of primary infective endocarditis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a healthy individual and colonization in the family. *Yonsei Med J.* 2009; 50(1):152-5.
86. Aires de Sousa M, Sanches IS, Ferro ML *et al.* Intercontinental spread of a multidrug-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone. *J Clin Microbiol.* 1998; 36(9):2590-6.
87. Shopsin B, Mathema B, Zhao X *et al.* Resistance rather than virulence selects for the clonal spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: implications for MRSA transmission. *Microb Drug Resist.* 2000; 6(3):239-44.