

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta Tese  
será disponibilizado somente a partir  
de 29/08/2025.

PERFIL DE VIRULÊNCIA E GEORREFERENCIAMENTO DE  
*Staphylococcus aureus* E *Staphylococcus argenteus* ISOLADOS DE  
PACIENTES ACAMADOS EM DOMICÍLIO OU VIVENDO EM  
INSTITUIÇÕES DE LONGA PERMANÊNCIA PARA IDOSOS

**LUCAS PORANGABA SILVA**

Tese apresentada ao Instituto de Biociências, Câmpus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração *Biologia de microrganismos e imunidade*.

*Maria de Lourdes Ribeiro de Souza da Cunha*

**BOTUCATU – SP  
2023**

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Júlio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU

PERFIL DE VIRULÊNCIA E GEORREFERENCIAMENTO DE  
*Staphylococcus aureus* E *Staphylococcus argenteus* ISOLADOS DE  
PACIENTES ACAMADOS EM DOMICÍLIO OU VIVENDO EM  
INSTITUIÇÕES DE LONGA PERMANÊNCIA PARA IDOSOS

LUCAS PORANGABA SILVA

**Orientadora: MARIA DE LOURDES RIBEIRO DE SOUZA DA CUNHA**

Tese apresentada ao Instituto de Biociências, Câmpus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração *Biologia de microrganismos e imunidade*.

*Maria de Lourdes Ribeiro de Souza da Cunha*

**BOTUCATU – SP  
2023**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Silva, Lucas Porangaba.

Perfil de virulência e georreferenciamento de *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus argenteus* isolados de pacientes acamados em domicílio ou vivendo em instituições de longa permanência para idosos / Lucas Porangaba Silva. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu  
Orientador: Maria de Lourdes Ribeiro de Souza da Cunha  
Capes: 20100000

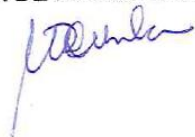
1. Idosos. 2. Pessoas Acamadas. 3. *Staphylococcus*.  
4. *Staphylococcus aureus*. 5. Fatores de virulência.

Palavras-chave: Idosos; Pacientes acamados; *Staphylococcus argenteus*; *Staphylococcus aureus*; fatores de virulência.

**ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE LUCAS PORANGABA SILVA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA GERAL E APLICADA, DO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU**

Aos 29 dias do mês de agosto do ano de 2023, às 08:00 horas, no(a) Sala da Pós-Graduação da Central de Aulas, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de LUCAS PORANGABA SILVA, intitulada **Perfil de virulência e georreferenciamento de Staphylococcus aureus e Staphylococcus argenteus isolados de pacientes acamados em domicílio ou vivendo em instituições de longa permanência para idosos**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. MARIA DE LOURDES RIBEIRO DE SOUZA DA CUNHA (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento de Ciências Químicas e Biológicas / Instituto de Biociências de Botucatu - Unesp, Profa. Dra. ADRIANA APARECIDA FELTRIN CORREA (Participação Presencial) do(a) Universidade Paulista - UNIP - Hospital de Base de Bauru - HBB, Dra. MÔNICA DA SILVEIRA (Participação Presencial) do(a) Bauru / Hospital Estadual de Bauru - HEB / Universidade de São Paulo - USP, Prof. Dr. ARY FERNANDES JÚNIOR (Participação Presencial) do(a) Departamento de Ciências Químicas e Biológicas / Instituto de Biociências de Botucatu - Unesp, Prof. Dr. RICARDO DE SOUZA CAVALCANTE (Participação Presencial) do(a) Departamento de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia / Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp. Após a exposição pelo doutorando e arquivamento pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: Aprovado. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. MARIA DE LOURDES RIBEIRO DE SOUZA DA CUNHA



*“O que fazemos para nós mesmos morre conosco. O que fazemos pelos outros e pelo mundo permanece e é imortal.”*

*Albert Pine.*

**Aos meus pais José Antônio Neto e Maria da Penha Porangaba,**  
pelo imenso amor, carinho e motivação que me foram dados.

**À minha querida irmã Paloma Porangaba da Silva,**  
por todo apoio e disposição em ajudar.

Agradeço a Deus por sua imensa bondade e por tudo que faz na minha vida. Por permitir a realização desse trabalho, pois sei que nada acontece sem a sua vontade e, portanto, serei eternamente grato.

À minha orientadora Profa. Dra. Maria de Lourdes Ribeiro de Souza da Cunha, por acreditar em mim, me incentivar e auxiliar. Por ser um exemplo em minha vida, me inspirando a melhorar e conquistar meus objetivos.

À minha mãe Maria da Penha Porangaba e irmã Paloma Porangaba da Silva por estarem sempre presentes, torcendo por mim e me amparando sempre que preciso. Pela disposição, pelo amor e pelo carinho.

Ao Renan Henrique Sales Lopes pela cumplicidade, pelo incentivo e pelo apoio. Por fazer a diferença em minha vida e por me ajudar a buscar meus sonhos.

Aos amigos do Laboratório de Bacteriologia – IBB/UNESP, Nathalia Bibiana, Letícia Calixto Romero, Karen Vilegas de Camargo, Ana Cláudia Moro, Nayara de Oliveira Gonçalves da Silva, Guilherme de Lima Brenno, Julia Miotti Lara. Pela companhia, suporte, amizade e troca de conhecimentos.

A Thais Aline Monteiro Pereira e Patrícia Kelly Silvestre pela inestimável ajuda durante a coleta dos materiais biológicos e cuja dedicação foram fundamentais para o sucesso deste estudo.

Aos meus colegas discentes do Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Aislan Quintiliano Delgado, Ariana Musa de Aquino, Jéssica Silvino Valente, Luan Felipe Toro. Por dividirem comigo essa caminhada na pós-graduação.

A todos professores e funcionários do Departamento de Ciências Químicas e Biológicas - Setor de Microbiologia e Imunologia. Em especial, Aline Parisoto Missio, Larissa Ragozo Cardoso de Oliveira, Ivana Castilho, Luiz Alquati e Silvia Helena Ferreira. Por toda competência, profissionalismo e disposição.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudo (Processo 88882.183592/2018-01).

À Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de São Paulo (FAPESP) pelo auxílio financeiro do Projeto (Processo N. 2017/21396-0).

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (Processo 303603/2020-8)

Também a aqueles, não nomeados aqui, mas que de alguma forma me ajudaram na elaboração deste trabalho. Não se chega a lugar nenhum sozinho e sei que contei com muita ajuda de pessoas dispostas a me ver atingir esse objetivo. Obrigado a todos.

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução .....</b>	<b>14</b>
1.1 <i>Staphylococcus aureus</i> .....	14
1.2 <i>Staphylococcus argenteus</i> .....	17
1.3 Pacientes acamados e as Instituição de Longa Permanência para Idosos (ILPI).....	19
1.4 Georreferenciamento da distribuição de clones.....	20
<b>2. Justificativa .....</b>	<b>22</b>
<b>3. Objetivos.....</b>	<b>23</b>
3.1 Objetivo geral. ....	23
3.2 Objetivos específicos. ....	23
<b>4. Referências .....</b>	<b>24</b>
<b>5. Apresentação da tese .....</b>	<b>30</b>
<b>6. Artigo .....</b>	<b>31</b>
<b>7. Conclusões .....</b>	<b>73</b>
<b>8. Anexos .....</b>	<b>86</b>

## Resumo

Atualmente, microrganismos multidroga-resistentes já são responsáveis por quadros infecciosos adquiridos na comunidade. MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) representam grave risco à saúde pública em todo o mundo, devido à rápida propagação e diversificação de clones pandêmicos com virulência e resistência antimicrobiana cada vez maiores. A patogenicidade de *S. aureus* é uma ameaça para populações especiais como os indivíduos acamados e os idosos vivendo em casas de repouso e a presença de fatores de virulência favorece sua permanência no hospedeiro e pode aumentar a gravidade das infecções. Além disso, atualmente há uma dificuldade na diferenciação de espécies de *Staphylococcus* coagulase-positivos por metodologias clássicas, devido à alta similaridade fenotípica e genotípica de algumas espécies desse grupo. *Staphylococcus argenteus* é uma espécie de *Staphylococcus* coagulase-positivo recentemente reconhecida e que apresenta aproximadamente 10% de divergência de nucleotídeos da espécie *S. aureus*. A prevalência de *S. argenteus* em infecções estafilocócicas de início na comunidade tem aumentado nos últimos anos e estudos recentes sugerem que as infecções causadas por *S. argenteus* podem resultar em quadros graves comparáveis até mesmo às infecções causadas por *S. aureus*, com muitos dos genes que codificam fatores de virulência, ilhas de patogenicidade, bacteriófagos e até mesmo o gene de resistência *mecA*. Com isso, torna-se necessário a identificação e mapeamento da distribuição desses microrganismos patogênicos para avaliar o risco de exposição e controlar a disseminação na população. Assim sendo, esse estudo propôs determinar a prevalência de carreamento de *S. aureus* e *S. argenteus* entre indivíduos acamados em domicílio e idosos vivendo em casas de repouso no município de Botucatu (SP). Isolados provenientes de swabs nasal, oral e retal de 226 indivíduos que viviam em casas de repouso ou acamados em domicílio durante o período de 2017 e 2018, foram submetidos à determinação do perfil de suscetibilidade e detecção da heterorresistência à vancomicina, bem como a pesquisa dos fatores de virulência através da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para detectar os genes das enterotoxinas (*sea*, *seb*, *sec-1*), esfoliatinas A e B (*eta* e *etb*), toxina 1 da síndrome do choque tóxico (*tst*), leucocidina Pantón-Valentine (*lukS-PV* e *lukF-PV*), hemolisinas alfa e delta (*hla* e *hld*), biofilme (operon *ica*), a proteína de adesão (*SasX*) e também o teste fenotípico de aderência em placa de poliestireno. Para a distinção correta entre

as duas espécies, foi feita a PCR do gene do peptídeo não-ribossômico sintetase (*nrps*). Foi feita tipagem molecular por PFGE (*Pulsed Field Gel Electrophoresis*) e MLST (*Multilocus Sequence Typing*). Observou-se uma prevalência de *S. aureus* de 33,6% e MRSA de 8%, sendo todos os isolados sensíveis ao sulfametoxazol/trimetoprim, à quinupristina/dalfopristina, à linezolida e à vancomicina. A prevalência dos genes da produção de biofilme foi de 74,2% para o gene *icaA*, 94,8% para os genes *icaD*, 38,1% para o gene *icaB* e 12,3% para o gene *icaC*. Apenas dois isolados (2,1%) carreavam o gene da enterotoxina A, um isolado (1%) o da enterotoxina B, nenhum da enterotoxina C. A prevalência do gene que codifica a toxina 1 da síndrome do choque tóxico foi de 7,2%, da hemolisina *hla* 93,8% e *hld* 90,7%. Apenas um isolado apresentou o gene *sasX* e nenhum isolado carregava os genes da esfoliatina A, esfoliatina B e da Leucocidina de Panton Valentine. Quanto ao teste de aderência em placa de poliestireno, 18 isolados (18,5%) apresentaram atividade de aderência, com 12 deles sendo MRSA. Não foi encontrado nenhum isolado de *S. argenteus* através da pesquisa do gene *nrps*. Foi possível detectar uma importante linhagem clonal entre os isolados MRSA (ST398). Essa linhagem está associada a infecções graves em animais e pode ser transmitida para os humanos. Devido a facilidade na aquisição de determinantes de virulência e resistência, além da grande capacidade adaptativa observada em *S. aureus*, faz-se necessário o constante monitoramento da evolução e epidemiologia desse patógeno. A análise de georreferenciamento dos resultados encontrados no estudo, indicou as regiões Nordeste e Leste da cidade, como as mais densas para *S. aureus* e com ocorrência de MRSA apenas nesses locais. Os achados sugerem uma alta disseminação de MSSA e MRSA com potencial patogênico na população estudada. Uma vez que esses indivíduos são mais suscetíveis às infecções, a colonização com cepas virulentas e resistentes pode contribuir para maior persistência e disseminação, bem como a possibilidade de evoluir para infecções mais graves e de maior dificuldade de tratamento.

**Palavras-chave:** Idosos, pacientes acamados, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus argenteus*, fatores de virulência, georreferenciamento.

## Abstract

Currently, multidrug-resistant microorganisms are already responsible for infectious conditions acquired in the community. MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) represent a serious risk to public health worldwide, due to the rapid spread and diversification of pandemic clones with increasing virulence and antimicrobial resistance. The pathogenicity of *S. aureus* is a threat to special populations such as bedridden individuals and the elderly living in nursing homes, and the presence of virulence factors help its permanence in the host and may increase the severity of infections. In addition, there is currently a difficulty in differentiating coagulase-positive *Staphylococcus* species by classical methodologies, due to the high phenotypic and genotypic similarity of some species of this group. *Staphylococcus argenteus* is a newly recognized coagulase-positive *Staphylococcus* species that exhibits approximately 10% nucleotide divergence from the *S. aureus* species. The prevalence of *S. argenteus* in community-onset staphylococcal infections has increased in recent years, and recent studies suggest that infections caused by *S. argenteus* can result in serious conditions comparable even to infections caused by *S. aureus*, with many of the genes that encode virulence factors, pathogenicity islands, bacteriophages and even the *mecA* resistance gene. Therefore, it is necessary to identify and map the distribution of these pathogenic microorganisms to assess the risk of exposure and control dissemination in the population. Therefore, this study proposed to determine the prevalence of *S. aureus* and *S. argenteus* carriage among bedridden individuals and elderly people living in nursing homes in the city of Botucatu (SP). Isolates from nasal, oral and rectal swabs of 226 individuals who lived in nursing homes or bedridden at home during the period 2017 and 2018 were subjected to the determination of the susceptibility profile and detection of heteroresistance to vancomycin, as well as the research of virulence factors using Polymerase Chain Reaction (PCR) to detect genes for enterotoxins (*sea*, *seb*, *sec-1*), exfoliatins A and B (*eta* and *etb*), toxic shock syndrome toxin 1 (*tst*), Panton-Valentine leukocidin (*lukS-PV* and *lukF-PV*), alpha and delta hemolysins (*hla* and *hld*) and biofilm (operon *ica*) and adhesion protein (*SasX*) and also the phenotypic test of adhesion in polystyrene plate. For the correct distinction between the two species, PCR of the non-ribosomal peptide synthetase (*nrps*) gene was performed. Molecular typing was performed by PFGE (Pulsed Field Gel Electrophoresis) and

MLST (Multilocus Sequence Typing). There was a prevalence of *S. aureus* of 33.6% and MRSA of 8%, all isolates being sensitive to sulfamethoxazole/trimethoprim, quinupristin/dalfopristin, linezolid and vancomycin. The prevalence of biofilm production genes was 74.2% for the *icaA* gene, 94.8% for the *icaD* gene, 38.1% for the *icaB* gene, and 12.3% for the *icaC* gene. Only two isolates (2.1%) carried the gene for enterotoxin A, one isolate (1%) for enterotoxin B, none for enterotoxin C. The prevalence of toxin 1 in toxic shock syndrome was 7.2% of hemolysin *hla* 93.8% and *hld* and 90.7%. Only one isolate had the *sasX* gene and none of the isolates carried the exfoliatin A, exfoliatin B and Panton Valentine Leucocidin genes. As for the plaque adhesion test, 18 isolates (18.5%) showed adhesion activity, with 12 of them being MRSA. No isolates of *S. argenteus* were found by searching for the *nrps* gene. It was possible to detect an important clonal lineage among the MRSA isolates (ST398). This strain is associated with serious infections in animals and can be transmitted to humans. The ease in acquiring virulence and resistance determinants, in addition to the great adaptive capacity observed in *S. aureus*, makes it necessary to constantly monitor the evolution and epidemiology of this pathogen. The georeferencing analysis of the results found in the study indicated the Northeast and East regions of the city as the most dense for *S. aureus* and with the occurrence of MRSA only in these locations. The findings suggest a high spread of MSSA and MRSA with pathogenic potential in the studied population. Since these individuals are more susceptible to infections, colonization with virulent and resistant strains can contribute to greater persistence and dissemination, as well as the possibility of progressing to more severe infections that are more difficult to treat.

**Keywords:** Elderly, bedridden patients, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus argenteus*, virulence factors, georeferencing.

# 1. Introdução

## 1.1 *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* é uma bactéria gram-positiva que pode causar uma ampla gama de doenças, desde infecções de pele até endocardite<sup>1</sup>. A sua presença em diversos locais do hospedeiro e a alta incidência, tanto em indivíduos hospitalizados e saudáveis, o tornam um microrganismo de grande preocupação para a saúde pública, gerando carga de doenças tanto no ambiente hospitalar como no comunitário<sup>2</sup>.

Sua prevalência global está estimada entre 20 e 40% e a colonização prévia é um fator de risco para a posterior infecção por esse microrganismo<sup>3</sup>, pois *S. aureus* é capaz de romper as defesas inata do hospedeiro e ganhar acesso a tecidos mais profundos, causando uma variedade de infecções superficiais e invasivas<sup>4</sup>.

Pode ser isolado de várias superfícies do corpo humano, como a faringe, axilas e perúneo, mas seu principal nicho ecológico e reservatório é conhecido por ser o nariz humano<sup>5</sup>. Sua transmissão ocorre por contato direto, contato pele-a-pele com indivíduos colonizados ou infectados, mas o contato com objetos contaminados e superfícies também podem desempenhar um papel na transmissão<sup>6</sup>.

A colonização do *S. aureus* é mediada pela aderência a componentes superficiais como fibrinogênio, fibronectina e citoqueratinas do epitélio nasal ou queratinócitos cutâneos. A superfície da bactéria reconhece moléculas de matriz adesiva para ligação, como proteínas de ligação a fibronectina (FnbpA e FnbpB), proteínas de ligação a fibrinogênio (ClfA e ClfB), determinante da superfície regulada pelo ferro (IsdA) e ácido teicóico da parede (WTA)<sup>7</sup>.

Possui diversos mecanismos para evadir e matar as células imunes do hospedeiro e inibir o recrutamento de neutrófilos e a atividade antimicrobiana. Produz toxinas que contribuem para sua virulência, tais como  $\alpha$ -hemolisina, leucocidina de Panton-Valentine (PVL),  $\gamma$ -hemolisina, leucocidina E / D e modulinas fenol solúveis (PSM) que lisam as células hospedeiras<sup>7</sup>.

Os fatores de virulência de *S. aureus* são modulados por um circuito complexo e altamente interativo, proporcionando flexibilidade para as mudanças nas condições do hospedeiro influenciando na resposta imune em curso. Isso gera uma gama diversificada de infecções, que de forma geral, se caracterizam por infecções

agudas cujas características clínicas são definidas pela produção de toxinas e infecção crônica com as características clínicas associadas à formação de um biofilme<sup>8</sup>.

Os sintomas e características clínicas estão associados a ampla variedade de fatores de virulência produzidos por este microrganismo incluindo toxinas, exoenzimas e adesinas, que podem ser secretadas ou ligadas à membrana celular. Cepas de *S. aureus* produtoras de leucocidina Panton-Valentine (PVL), uma citotoxina bicomponente codificada pelo profago, mostram uma propensão à infecção da pele e tecidos moles e pneumonia necrotizante. As enterotoxinas estafilocócicas (SEs) causam intoxicação alimentar com emese, enquanto a toxina-1 da síndrome do choque tóxico (TSST-1) está associada à doença multissistêmica grave. Além disso, SEs e TSST-1 são superantígenos com capacidade de ativar muitos repertórios de células T via ligação a MHC de classe II e as cadeias V $\beta$  do receptor de células T, levando à produção exacerbada de citocinas. Várias SEs e superantígenos SE-like, incluindo os clássicos (SEA-SEE) e toxinas recentemente descritas podem ser produzidas por esses microrganismos<sup>9</sup>.

A capacidade de persistência em diferentes sítios do hospedeiro e em dispositivos abióticos dificulta sua erradicação levando a infecções recorrentes<sup>10</sup>. A formação de biofilmes em implantes médicos e tecidos hospedeiros torna este patógeno uma das principais causas de infecções relacionadas ao dispositivo e resulta em infecções perigosas, crônicas e recorrentes<sup>10</sup>. Superfícies ambientais podem servir como potenciais reservatórios de patógenos e o *S. aureus* consegue permanecer viável por pelo menos uma semana<sup>11</sup>. No entanto com a formação de biofilme esse tempo pode ser maior, uma vez que o biofilme contribui significativamente para a sobrevivência bacteriana conferindo alta resistência à dessecação, desinfecção por cloreto de benzalcônio e radiação UV<sup>12</sup>.

A base genética e molecular da formação de biofilme em estafilococos é multifacetada. A capacidade de formar um biofilme proporciona aderência de células a uma superfície e acumulação para formação de aglomerados de células de múltiplas camadas, que ocorre através da produção da adesina intercelular polissacarídica (PIA) composto por N - acetilglucosaminas  $\beta$  - 1,6 com resíduos parcialmente desacetilados, no qual as células são incorporadas e protegidas contra a defesa imunológica do hospedeiro e ao tratamento antibiótico<sup>13</sup>. O biofilme é composto por

uma mistura complexa e altamente polar de biomoléculas, incluindo proteínas, polissacarídeos, ácidos nucleicos e lipídios<sup>14</sup>.

Os genes que medeiam a aderência intercelular e a produção da PIA são organizados em um operon (*icaADBC*) e foram caracterizados funcionalmente. IcaA confere a atividade propostada de N-acetilglucosaminiltransferase. No entanto, apenas IcaA mostra apenas baixa atividade de transferase. A coexpressão do gene *icaA* que codifica a enzima catalítica juntamente com *icaD* leva a uma atividade significativamente aumentada e à produção de oligômeros de N-acetilglucosamina com um comprimento máximo de 20 resíduos. IcaC catalisa a síntese do oligômero de cadeia longa, completo que reage com anti-soro anti-PIA / PNAG. IcaB é a enzima localizada na superfície celular que catalisa a desacetilação parcial dos resíduos de N-acetilglucosamina<sup>15</sup>.

*S. aureus* sempre esteve entre as primeiras espécies bacterianas relatadas a desenvolver resistência a novos antimicrobianos, por apresentar uma íntima associação com hospitais e pacientes<sup>16</sup>. Desde que a terapia antimicrobiana foi introduzida, certos clones de *S. aureus* mostraram ter a capacidade de ganhar resistência contra quase todas as classes de agentes antimicrobianos aos quais foram expostos. Especialmente antibióticos  $\beta$ -lactâmicos estáveis à  $\beta$ -lactamase<sup>17</sup>.

A resistência à meticilina, conferida por um cassete estafilocócico transmissível cromossomo *mec* (*SCCmec*), surgiu pela primeira vez em 1961 dando origem aos *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA). Nos primeiros 30 anos tornou-se endêmica associada ao hospital (HA-MRSA) afetando pacientes com comorbidades subjacentes ou com exposição ao ambiente de cuidados de saúde. As primeiras infecções por MRSA relatadas na comunidade (CA-MRSA) datam da década de 1980 em surtos de infecções invasivas em usuários de drogas intravenosas em Detroit e em paralelo nas populações indígenas de áreas remotas na Austrália Ocidental. No final da década de 1990, as infecções por MRSA adquiridas da comunidade foram reconhecidas como uma entidade clínica distinta devido ao seu surgimento entre indivíduos jovens saudáveis sem os fatores de risco tradicionais de saúde, bem como seu histórico genético distinto e padrões de susceptibilidade antimicrobiana relativamente preservados. No entanto, a epidemiologia e a definição de MRSA associados à comunidade e ao hospital estão evoluindo à medida que as linhagens de CA-MRSA estão invadindo cada vez mais o sistema de saúde,

## Conclusão

*S. aureus* parece ser um organismo muito adaptável, prosperando em ambientes únicos, com o constante surgimento de novas cepas causando diversos tipos de doenças e apresentando rápida disseminação epidemiológica e/ou resposta às intervenções, resultando em significativo impacto nos cuidados de saúde.

O perfil de virulência de clones majoritários de MRSA e MSSA, demonstrado pela presença de genes codificadores das hemolisinas e genes relacionados à produção de biofilme demonstram o elevado potencial patogênico de *S. aureus* carregados pelos acamados e institucionalizados, sugerindo que a colonização com essas cepas resistentes e virulentas pode implicar em maior persistência e disseminação, bem como a possibilidade de evoluir para infecções mais graves e de maior dificuldade de tratamento. O georreferenciamento da distribuição de *S. aureus* e MRSA indica as regiões Nordeste e Leste da cidade como os picos de distribuição mais elevados e poderão ser alvos prioritários de intervenção.

Embora *S. argenteus* não tenha sido encontrado na população estudada, a pesquisa pela espécie deve continuar sendo incentivada para sua melhor compreensão. A identificação de *S. aureus* ST398 na população estudada mostra que há uma mudança na epidemiologia de *S. aureus*, podendo trazer desafios clínicos, portanto, precisa ser monitorada com atenção.

## Referências

01 – Jaradat ZW, Ababneh QO, Sha'aban ST, Alkofahi AA, Assaleh D, Al Shara A. Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* and public fomites: a review. *Pathog Glob Health*. 2020 Dec;114(8):426-450. doi: 10.1080/20477724.2020.1824112. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33115375; PMCID: PMC7759291.

02 – Chen H, Zhang J, He Y, Lv Z, Liang Z, Chen J, Li P, Liu J, Yang H, Tao A, Liu X. Exploring the Role of *Staphylococcus aureus* in Inflammatory Diseases. *Toxins (Basel)*. 2022 Jul 6;14(7):464. doi: 10.3390/toxins14070464. PMID: 35878202; PMCID: PMC9318596.

03 – Cheung GYC, Bae JS, Otto M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence*. 2021 Dec;12(1):547-569. doi: 10.1080/21505594.2021.1878688. PMID: 33522395; PMCID: PMC7872022.

04 – Ahmad-Mansour N, Loubet P, Pouget C, Dunyach-Remy C, Sotto A, Lavigne JP, Molle V. *Staphylococcus aureus* Toxins: An Update on Their Pathogenic Properties and Potential Treatments. *Toxins (Basel)*. 2021 Sep 23;13(10):677. doi: 10.3390/toxins13100677. PMID: 34678970; PMCID: PMC8540901.

05 – Jenul C, Horswill AR. Regulation of *Staphylococcus aureus* Virulence. *Microbiol Spectr*. 2019 Apr 5;7(2):10.1128/microbiolspec.GPP3-0031-2018. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0031-2018. PMID: 30953424; PMCID: PMC6452892.

06 – Schilcher K, Horswill AR. Staphylococcal Biofilm Development: Structure, Regulation, and Treatment Strategies. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2020 Aug 12;84(3):e00026-19. doi: 10.1128/MMBR.00026-19. PMID: 32792334; PMCID: PMC7430342.

07 – Yu L, Hisatsune J, Hayashi I, Tatsukawa N, Sato'o Y, Mizumachi E, Kato F, Hirakawa H, Pier GB, Sugai M. A Novel Repressor of the *ica* Locus Discovered in Clinically Isolated Super- Biofilm-Elaborating *Staphylococcus aureus*. *mBio*. 2017 Jan 31;8(1):e02282-16. doi: 10.1128/mBio.02282-16. PMID: 28143981; PMCID: PMC5285506.

08 – Shoaib M, Aqib AI, Muzammil I, Majeed N, Bhutta ZA, Kulyar MF, Fatima M, Zaheer CF, Muneer A, Murtaza M, Kashif M, Shafqat F, Pu W. MRSA compendium of epidemiology, transmission, pathophysiology, treatment, and prevention within one health framework. *Front Microbiol*. 2023 Jan 10;13:1067284. doi: 10.3389/fmicb.2022.1067284. PMID: 36704547; PMCID: PMC9871788.

09 – Abdullahi IN, Lozano C, Ruiz-Ripa L, Fernández-Fernández R, Zarazaga M, Torres C. Ecology and Genetic Lineages of Nasal *Staphylococcus aureus* and MRSA Carriage in Healthy Persons with or without Animal-Related Occupational Risks of Colonization: A Review of Global Reports. *Pathogens*. 2021 Aug 8;10(8):1000. doi: 10.3390/pathogens10081000. PMID: 34451464; PMCID: PMC8400700.

10 – Raafat D, Mrochen DM, Al'Sholui F, Heuser E, Ryll R, Pritchett-Corning KR, Jacob J, Walther B, Matuschka FR, Richter D, Westerhüs U, Pikula J, van den Brandt J, Nicklas W, Monecke S, Strommenger B, van Alen S, Becker K, Ulrich RG, Holtfreter S. Molecular Epidemiology of Methicillin-Susceptible and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Wild, Captive and Laboratory Rats: Effect of Habitat on the Nasal *S. aureus* Population. *Toxins (Basel)*. 2020 Jan 24;12(2):80. doi: 10.3390/toxins12020080. PMID: 31991690; PMCID: PMC7076793.

11 – Busche T, Hillion M, Van Loi V, Berg D, Walther B, Semmler T, Strommenger B, Witte W, Cuny C, Mellmann A, Holmes MA, Kalinowski J, Adrian L, Bernhardt J, Antelmann H. Comparative Secretome Analyses of Human and Zoonotic *Staphylococcus aureus* Isolates CC8, CC22, and CC398. *Mol Cell Proteomics*. 2018 Dec;17(12):2412-2433. doi: 10.1074/mcp.RA118.001036. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30201737; PMCID: PMC6283302.

12 – Silva V, Capelo JL, Igrejas G, Poeta P. Molecular Epidemiology of *Staphylococcus aureus* Lineages in Wild Animals in Europe: A Review. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Mar 14;9(3):122. doi:10.3390/antibiotics9030122. PMID: 32183272; PMCID: PMC7148531.

13 – Zhang DF, Zhi XY, Zhang J, Paoli GC, Cui Y, Shi C, Shi X. Preliminary comparative genomics revealed pathogenic potential and international spread of *Staphylococcus argenteus*. *BMC Genomics*. 2017 Oct 23;18(1):808. doi: 10.1186/s12864-017-4149-9. PMID: 29058585; PMCID: PMC5651615.

14 – Aung MS, Urushibara N, Kawaguchiya M, Hirose M, Ike M, Ito M, Kobayashi N. Distribution of Virulence Factors and Resistance Determinants in Three Genotypes of *Staphylococcus argenteus* Clinical Isolates in Japan. *Pathogens*. 2021 Feb 3;10(2):163. doi: 10.3390/pathogens10020163. PMID: 33546443; PMCID: PMC7913748.

15 – Witteveen S, Hendrickx APA, de Haan A, Notermans DW, Landman F, van Santen- Verheuvél MG, de Greeff SC, Kuijper EJ, van Maarseveen NM, Vainio S, Schouls LM. Genetic Characteristics of Methicillin-Resistant *Staphylococcus argenteus* Isolates Collected in the Dutch National MRSA Surveillance from 2008 to 2021. *Microbiol Spectr*. 2022 Oct 26;10(5):e0103522. doi: 10.1128/spectrum.01035-22. Epub 2022 Aug 25. PMID: 36005448; PMCID: PMC9603934.

16 – Goswami C, Fox S, Holden M, Leanord A, Evans TJ. Genomic Analysis of Global *Staphylococcus argenteus* Strains Reveals Distinct Lineages With Differing Virulence and Antibiotic Resistance Gene Content. *Front Microbiol.* 2021 Dec 2;12:795173. doi: 10.3389/fmicb.2021.795173. PMID: 34925305; PMCID: PMC8677677.

17 – Jiang B, You B, Tan L, Yu S, Li H, Bai G, Li S, Rao X, Xie Z, Shi X, Peng Y, Hu X. Clinical *Staphylococcus argenteus* Develops to Small Colony Variants to Promote Persistent Infection. *Front Microbiol.* 2018 Jun 27;9:1347. doi: 10.3389/fmicb.2018.01347. PMID: 30013523; PMCID: PMC6036243.

18 – Chantratita N, Wikraiphath C, Tandhavanant S, Wongsuvan G, Ariyaprasert P, Suntornsut P, Thaipadungpanit J, Teerawattanasook N, Jutrakul Y, Srisurat N, Chaimanee P, Anukunananchai J, Phiphitaporn S, Srisamang P, Chetchotisakd P, West TE, Peacock SJ. Comparison of community-onset *Staphylococcus argenteus* and *Staphylococcus aureus* sepsis in Thailand: a prospective multicentre observational study. *Clin Microbiol Infect.* 2016 May;22(5):458.e11-9. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.008. Epub 2016 Jan 22. PMID: 26806258; PMCID: PMC4898209.

19 – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage]. Panorama do município de Botucatu, SP [Accessed November 10, 2018]. Available at: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/botucatu/panorama>.

20 – Konemann EW, Allen SD, Dowell VR, Sommer HM. Introdução à microbiologia médica. In: *Diagnóstico microbiológico: texto e Atlas colorido*. 5th ed. Rio de Janeiro: Medsi. (2001).

21 – Martineau F, Picard FJ, Roy PH, Ouellette M, Bergeron MG. Species-specific and ubiquitous-DNA-based assays for rapid identification of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* 36(3). 618–23 (1998).

22 – Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard—Tenth Edition (M02-A10). CLSI, 2009.

- 23 – Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 33rd Edition (M100S). CLSI, 2023.
- 24 – Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (BrCAST). Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIMs e diâmetros de halos. Versão 13, EUCAST versão BrCAST 15-03-2023.
- 25 – Li M, Du X, Villaruz AE, Diep BA, Qang D, Song Y et al. MRSA epidemic linked to a quickly spreading colonization and virulence determinant. *Nature Med.* 2012, 18(5): 816-20.
- 26 – Arciola CR, Gamberini S, Campoccia D, Visai L, Speziale P, Baldassari L, Montanaro L. A multiplex PCR method for the detection of all five individual genes of *ica* locus in *Staphylococcus epidermidis*. A survey on 400 clinical isolates from prosthesis-associated infections. Wiley Periodicals. 2005.
- 27 – Cucarella C, Solano C, Valle J, Amorena B, Lasa I, Penadés JR. Bap, a *Staphylococcus aureus* surface protein involved in biofilm formation. *J Bacteriol.* 2001; 183(9):2888-2896.
- 28 – Vandecasteele et al. Expression of Biofilm-Associated Genes and In Vivo Foreign Body Infections. *J Infect Dis.* 2003; 188:730–7
- 29 – Marconi C, Cunha MLRS, Araújo JP, Rugolo LMSS. Standardization of the PCR technique for the detection of delta toxin in *Staphylococcus* spp. *J. Venom. Anim. Toxins. Incl. Trop. Dis.* 2004;11(2):117-128
- 30 – Cunha MLRS, Peresi E, Calsolari RA, Araújo JP. Detection of Enterotoxins genes in coagulase-negative staphylococci isolated from foods. *Braz J Micr.* 2006; 37: 64-69

- 31 – Johnson WM, Tyler SD, Ewan EP, Ashton FE, Pollard DR, Rozee KR. Detection of 61 genes for enterotoxins, exfoliative toxins, and toxic shock syndrome toxin 1 in *Staphylococcus aureus* by the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.* 1991;29(3):426-30
- 32 – Tristan A, Bes M, Meugnier H, Lina G, Bozdogan B, Courvalin P, et al. Global distribution of Panton-Valentine leukocidin--positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 2006. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(4):594-600
- 33 – Koning S, van Belkum A, Snijders S, van Leeuwen W, Verbrugh H, Nouwen J, et al. Severity of nonbullous *Staphylococcus aureus* impetigo in children is associated with strains harboring genetic markers for exfoliative toxin B, Panton-Valentine leukocidin, and the multidrug resistance plasmid pSK41. *J Clin Microbiol.* 2003;41(7):3017-21
- 34 – Zhang DF, Xu X, Song Q, Bai Y, Zhang Y, Song M, Shi C, Shi X. Identification of *Staphylococcus argenteus* in Eastern China based on a nonribosomal peptide synthetase (NRPS) gene. *Future Microbiol.* 2016 Sep;11:1113-21. doi: 10.2217/fmb-2016-0017. Epub 2016 Aug 26. PMID: 27561462.
- 35 – Christensen GD, Simpson WA, Younger JJ, Baddour LM, Barrett FF, Melton DM, Beachey EH. Adherence of coagulase-negative staphylococci to plastic tissue culture plates: a quantitative model for the adherence of staphylococci to medical devices. *J Clin Microbiol.* 1985 Dec;22(6):996-1006. doi: 10.1128/jcm.22.6.996-1006.1985. PMID: 3905855; PMCID: PMC271866.
- 36 – Oliveira A, Cunha MLRS. Comparison of methods for the detection of biofilm production in coagulase-negative staphylococci. *BMC Res Notes.* 2010 Oct 14;3:260. doi: 10.1186/1756-0500-3-260. PMID: 20946672; PMCID: PMC2973941.

37 – McDougal LK, Steward CD, Killgore GE, Chaitram JM, McAllister SK, Tenover FC. Pulsed- field gel electrophoresis typing of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from the United States: establishing a national database. J Clin Microbiol. 2003;41(11):5113-20.

38 – Enright MC, Day NP, Davies CE, Peacock SJ, Spratt BG. Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol. 38(3), 1008-1015 (2000).

39 – Silva LP, Fortaleza CMCB, Teixeira NB, Silva LTP, de Angelis CD, Ribeiro de Souza da Cunha ML. Molecular Epidemiology of *Staphylococcus aureus* and MRSA in Bedridden Patients and Residents of Long-Term Care Facilities. Antibiotics (Basel). 2022 Nov 1;11(11):1526. doi: 10.3390/antibiotics11111526. PMID: 36358181; PMCID: PMC9686811.

40 – He WP, Gu FF, Zhang J, Li XX, Xiao SZ, Zeng Q, Ni YX, Han LZ. Molecular characteristics and risk factor analysis of *Staphylococcus aureus* colonization put insight into CC1 colonization in three nursing homes in Shanghai. PLoS One. 2021 Oct 7;16(10):e0253858. doi: 10.1371/journal.pone.0253858. PMID: 34618818; PMCID: PMC8496869.

41 – Haddad O, Merghni A, Elargoubi A, Rhim H, Kadri Y, Mastouri M. Comparative study of virulence factors among methicillin resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates. BMC Infect Dis. 2018;18(1):560. Published 2018 Nov 13. doi:10.1186/s12879-018-3457-2.

42 – Bien J, Sokolova O, Bozko P. Characterization of Virulence Factors of *Staphylococcus aureus*: Novel Function of Known Virulence Factors That Are Implicated in Activation of Airway Epithelial Proinflammatory Response. J Pathog. 2011, 1-13

43 – Oliveira A, Pereira VC, Pinheiro L, Riboli DFM, Martins KB, cunha MLRS. Antimicrobial Resistance Profile of Planktonic and Biofilm Cells of *Staphylococcus aureus* and Coagulase- Negative staphylococci. Int. J. Mol. Sci. 17: 1423, 2016

44 – Otto M. Staphylococcal biofilms. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2008;322: 207-28.

45 – McCann MT, Gilmore BF, Gorman SP. *Staphylococcus epidermidis* device-related infections: pathogenesis and clinical management. *J Pharm Pharmacol*. 2008;60(12):1551-1571.

46 – Mack D, Riedewald J, Rohde H, Magnus T, Feucht HH, Elsner HA, et al. Essential functional role of the polysaccharide intercellular adhesin of *Staphylococcus epidermidis* in hemagglutination. *Infect Immun*. 1999;67(2):1004-8.

47 – Liu Q, Du X, Hong X, Li T, Zheng B, He L, Wang Y, Otto M, Li M. 2015. Targeting surface protein SasX by active and passive vaccination to reduce *Staphylococcus aureus* colonization and infection. *Infect Immun* 83:2168 –2174. doi:10.1128/IAI.02951-14.

48 – Nakaminami H, Ito T, Han X, Ito A, Matsuo M, Uehara Y, Baba T, Hiramatsu K, Noguchi N. First report of sasX-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. *FEMS Microbiology Letters*, 364, 2017, fnx171. doi: 10.1093/femsle/fnx171

49 – de Souza CS, Fortaleza CM, Witzel CL, et al. Toxigenic profile of methicillin-sensitive and resistant *Staphylococcus aureus* isolated from special groups. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2016; 15:9. Published 2016 Feb 16. doi:10.1186/s12941-016-0125-5

50 – Kocsis E, Lagler H, Pesti N, Stich K, Kristóf K, Nagy K, et al. Comparison of Austrian, Hungarian and Macedonian methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* strains in relation to prevalence of cytotoxin genes. *Microb Pathog* [Internet]. 2009 Jun [cited 2014 Jan 17];46(6):328–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19366626>.

51 – Waryah CB, Gogoi-tiwari J, Wells K, Eto KY, Masoumi E, Costantino P, et al. Diversity of Virulence Factors Associated with West Australian Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* Isolates of Human Origin. 2016;2016.

52 – Bonesso MF, et al. Key role of  $\alpha$ -toxin in fatal pneumonia caused by sequence type 398. Amer J Respirat and Critl Care Med.193, 217-220 (2016).

53 – Abraão LM. Carreamento nasal/oral de *Staphylococcus aureus* em populações indígenas do norte e sudeste do brasil: resistência antimicrobiana, virulência, fatores de risco e epidemiologia molecular. Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, 2017.

54 – Souza, CSM. Determinação da relação clonal e virulência de *Staphylococcus aureus* isolados de pacientes vivendo com HIV/AIDS e seus familiares. Tese (Doutorado). Programa de Pós- Graduação em Doenças Tropicais, 2018.

55 – Bonesso MF, Marques SA, Camargo CH, Fortaleza CMCB, Cunha MLRS. Community- associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in non-outbreak skin infections. Braz J Microbiol. 2014; 45:1401–7.

56 – Boyle-Vavra S, Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the role of panton–valentine leukocidin. Lab Invest. 2007;87(1):3–9. doi:10.1038/labinvest.3700501.

57 – Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. Emerg Infect Dis. 2003;9(8):978-984. doi:10.3201/eid0908.030089.

58 – Post V, Wahl P, Uçkay I, Ochsner P, Zimmerli, W, Corvec S, Loiez C, Richards RG, Moriarty F. Phenotypic and genotypic characterisation of *Staphylococcus aureus* causing musculoskeletal infections. Int. J. Med. Microbiol. 2014, 304, 565–576.

59 – Soriano A, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 46,193-200 (2008).

60 – Howden BP, et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis.* 38, 521-528 (2004).

61 – Yeg, YC, et al. Impact of vancomycin MIC creep on patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Microbiol Immunol Inf.* 45, 214-220 (2012).

62 – Li G, Walker MJ, De Oliveira DMP. Vancomycin Resistance in *Enterococcus* and *Staphylococcus aureus*. *Microorganisms.* 2022 Dec 21;11(1):24. doi: 10.3390/microorganisms11010024. PMID: 36677316; PMCID: PMC9866002.

63 – Rocha Balzan LDL, Rossato AM, Riche CVW, Cantarelli VV, D'Azevedo PA, Valério de Lima A, Rodrigues B, França E Silva ILA, Dias CAG, Sampaio JLM. *Staphylococcus argenteus* Infections, Brazil. *Microbiol Spectr.* 2023 Feb 14;11(1):e0117922. doi: 10.1128/spectrum.01179-22. Epub 2023 Jan 23. PMID: 36688721; PMCID: PMC9927369.

64 – Dulon M, Peters C, Schablon A, Nienhaus A. MRSA carriage among healthcare workers in non-outbreak settings in Europe and the United States: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2014;14:363. Published 2014 Jul 3. doi:10.1186/1471-2334-14-363.

65 – da Silveira M, da Cunha MLRS, de Souza CSM, Correa AAF, Fortaleza CMCB. Nasal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among elderly living in nursing homes in Brazil: risk factors and molecular epidemiology. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2018 May 4;17(1):18. doi: 10.1186/s12941-018-0271-z. PMID: 29728115; PMCID: PMC5934845.

66 – Bens CCPM, Voss A, Klaassen CHW. Presence of a novel DNA methylation enzyme in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates associated with pig farming leads to uninterpretable results in standard pulsed-field gel electrophoresis analysis. J Clin Microbiol.44(5),1875-1876 (2006).

67 – Witte W, Strommenger B, Stanek C, Cuny C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in humans and animals, Central Europe. Emerg Infect Dis.13(2), 255-258 (2007).

68 – Witzel CL, Fortaleza CM, de Souza CS, Riboli DF, Cunha MLRS. Nasopharyngeal carriage of *Staphylococcus aureus* among imprisoned males from Brazil without exposure to healthcare: risk factors and molecular characterization. Ann Clin Microbiol Antimicrob.13, 1-6 (2014).

69 – Camoez M, et al. Prevalence and Molecular Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 resistant to tetracycline at a Spanish hospital over 12 years. Plos One. 8(9), 1-6 (2013).

70 – Chung M, et al. Molecular typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by pulsed- field gel electrophoresis: comparison of results obtained in a multilaboratory effort using identical protocols and MRSA strains. Microb Drug Resist. 6, 189–198 (2000).

71 – Challagundla L, Reyes J, Rafiqullah I, et al. Phylogenomic Classification and the Evolution of Clonal Complex 5 Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in the Western Hemisphere. Front Microbiol. 2018; 9:1901. Published 2018 Aug 22. doi:10.3389/fmicb.2018.01901

72 – Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. Clin Microbiol Rev. 2018;31(4): e00020-18. Published 2018 Sep 12. doi:10.1128/CMR.00020-18

73 – Hudson LO, Reynolds C, Spratt BG, et al. Diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from residents of 26 nursing homes in Orange County, California. *J Clin Microbiol.* 2013;51(11):3788-3795. doi:10.1128/JCM.01708-13

74 - Pereira-Franchi EPL. Epidemiologia molecular e estudo dos fatores de virulência de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina isolados de feridas em pacientes atendidos em unidades básicas de saúde da cidade de Botucatu. [tese]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista; 2016.

75 – Knox J, Uhlemann AC, Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections: transmission within households and the community. *Trends Microbiol.* 2015 Jul;23(7):437-44. doi: 10.1016/j.tim.2015.03.007. Epub 2015 Apr 9. PMID: 25864883; PMCID: PMC4490959.

76 – Septimus EJ, Schweizer ML. Decolonization in Prevention of Health Care-Associated Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2016 Apr;29(2):201-22. doi: 10.1128/CMR.00049-15. PMID: 26817630; PMCID: PMC4786886.