

ARTIGO ORIGINAL

Bacteremia causada por *Staphylococcus aureus*: Uma análise de quinze anos da sensibilidade a antimicrobianos em um hospital terciário do Brasil

Bacteremia caused by Staphylococcus aureus: a fifteen-year analysis of antimicrobial susceptibility in a tertiary hospital in Brazil

Bacteremia causada por Staphylococcus aureus: Un análisis de quince años de la sensibilidad a los antimicrobianos en un hospital terciario de Brasil

Felipe Crepaldi Duarte,¹ Tiago Danelli,¹ Maria Alice Galvão Ribeiro,¹ Luis Felipe Perugini,¹ Eliana Carolina Vespero,¹ Floristher Elaine Carrara-Marroni,¹ Marsileni Pelisson,¹ Lucy Megumi Yamauchi,¹ Sueli Fumie Yamada-Ogatta,¹ Marcia Regina Eches Perugini.¹

¹Universidade Estadual de Londrina. Londrina, PR, Brasil.

Recebido em: 26/10/2017 / Aceito em: 25/01/2018 / Disponível online: 01/07/2018
marciaperugini@hotmail.com

RESUMO

Justificativa e Objetivos: Infecções da corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* constituem uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo mundo. O tratamento de infecções por *S. aureus* é complexo, em parte, devido à elevada prevalência de resistência aos antimicrobianos. Compreender a epidemiologia e os padrões de resistência deste microrganismo é um ponto crítico para a prescrição empírica adequada de antimicrobianos. Assim, este estudo teve por objetivo avaliar a evolução de resistência antimicrobiana de *S. aureus* em um período de quinze anos. **Métodos:** Foram analisados os perfis de sensibilidade para os antimicrobianos ciprofloxacina (5µg); clindamicina (2µg); eritromicina (15µg); gentamicina (10µg); oxacilina (30µg); penicilina (10U); rifampicina (5µg); sulfametoxazol-trimetoprima (23.75/1.25µg) e tetraciclina (30µg) em 720 isolados de *S. aureus* provenientes de hemoculturas em um hospital terciário do sul do Brasil. Os valores de sensibilidade adotados foram aqueles contidos no CLSI, 2017. Os dados foram obtidos do Sistema de Informação AGTA *Healthcare*, módulo LABHOS®. **Resultados:** A frequência média de *S. aureus* resistente a metilicina foi de 43,74%. Com exceção de penicilina, ocorreu variação significativa da resistência para todos os antimicrobianos no período avaliado ($p < 0,001$). Ciprofloxacina (51,14%), eritromicina (44,99%) e clindamicina (39,85%) apresentaram os maiores índices de resistência com tendência de aumento. Surpreendentemente, gentamicina (4%) e sulfametoxazol-trimetoprima (4%) apresentaram queda significativa nos percentuais de resistência. Para vancomicina, do ano 2010 a 2015, observou-se um aumento das concentrações inibitórias mínimas. **Conclusão:** Embora o índice de resistência tenha aumentado nos quinze anos para a maioria dos antimicrobianos, para sulfametoxazol-trimetoprima e gentamicina ocorreu redução significativa. Este estudo evidenciou, ainda, a emergência do fenótipo *S. aureus* com resistência intermediária a vancomicina.

Descritores: *Staphylococcus aureus*. Agentes Anti-infecciosos. Bacteremia.

ABSTRACT

Background and Objectives: Bloodstream infections caused by *Staphylococcus aureus* are a major cause of morbidity and mortality worldwide. Treatment of *S. aureus* infections is complex, in part, due to the high prevalence of antimicrobial resistance. Understanding the epidemiology and resistance patterns of this microorganism is a critical point for the proper empirical prescription of antimicrobials. Thus, this study aimed to evaluate the evolution of antimicrobial resistance of *S. aureus* in a period of fifteen years. **Methods:** Antimicrobial susceptibility profiles was determined for cefoxitin (30µg), penicillin (10 U), erythromycin (15 µg), clindamycin (2 µg), gentamycin (10 µg), ciprofloxacin (5 µg), sulfamethoxazole-trimethoprim (23.75/1.25 µg), rifampicin (5 µg), and tetracycline (30µg) in 720 *S. aureus* isolated

R Epidemiol Control Infec, Santa Cruz do Sul, 8(3):232-238, 2018. [ISSN 2238-3360]

Please cite this article in press as: DUARTE, Felipe Crepaldi et al. Bacteremia causada por *Staphylococcus aureus*: Uma análise de quinze anos da sensibilidade a antimicrobianos em um hospital terciário do Brasil. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 8, n. 3, jul. 2018. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/11245>>. Acesso em: 30 ago. 2018. doi: <http://dx.doi.org/10.17058/reci.v8i3.11245>



from blood cultures in a tertiary hospital in southern Brazil were analyzed. Sensibility values was determined according to Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI, 2017). The data were obtained from the AGTA Healthcare Information System, LABHOS® module. **Results:** The mean frequency of methicillin-resistant *S. aureus* was 43.74%. Except for penicillin, there was a significant variation of resistance for all antimicrobials in the period evaluated ($p < 0.001$). Ciprofloxacin (51.14%), erythromycin (44.99%) and clindamycin (39.85%) had the highest rates of resistance, with tendency to increase. Surprisingly, gentamicina (4%) and sulfamethoxazole-trimethoprim (4%) showed a significant percentage decrease in resistance. For vancomycin, from 2010 to 2015, it was observed an increase in minimum inhibitory concentrations. **Conclusion:** Although the resistance rate increased in the fifteen years for most antimicrobials, for sulfamethoxazole-trimethoprim and gentamicin a significant reduction occurred, indicating a possible clonal change. This study also evidenced the emergence of *S. aureus* with intermediate resistance to vancomycin phenotype.

Keywords: *Staphylococcus aureus*. Anti-Infective Agents. Bacteremia.

RESUMEN

Justificación y objetivos: Infecciones del flujo sanguíneo por *Staphylococcus aureus* constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. El tratamiento de las infecciones por *S. aureus* es complejo, en parte debido a la elevada prevalencia de resistencia a los antimicrobianos. Comprender la epidemiología y los patrones de resistencia de este microorganismo es un punto crítico para la prescripción empírica adecuada de antimicrobianos. Así, este estudio tuvo por objetivo evaluar la evolución de resistencia antimicrobiana de *S. aureus* en un período de quince años. **Métodos:** Se analizaron los perfiles de sensibilidad a los antimicrobianos ciprofloxacino (5µg); clindamicina (2µg); eritromicina (15 µg); gentamicina (10µg); oxacilina (30µg); penicilina (10U); rifampicina (5µg); sulfametoxazol-trimetoprima (23.75 / 1.25 µg) y tetraciclina (30µg) de 720 *S. aureus* aislados de hemocultivos de un hospital terciario del sur de Brasil. Los valores de sensibilidad adoptados fueron aquellos contenidos en el Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI, 2017). Los datos fueron obtenidos del Sistema de Información AGTA Healthcare, módulo LABHOS®. **Resultados:** La frecuencia media de *S. aureus* resistente a metilina fue de 43,74%. Con excepción de la penicilina, hubo variación significativa de la resistencia para todos los antimicrobianos en el período evaluado ($p < 0,001$). Ciprofloxacino (51,14%), eritromicina (44,99%) y clindamicina (39,85%) presentaron los mayores índices de resistencia con tendencia de aumento. Sorprendentemente, gentamicina (4%) y sulfametoxazol-trimetoprim (4%) presentaron una caída significativa en los porcentajes de resistencia. Para vancomicina del año 2010 a 2015 se puede evidenciar un aumento de las concentraciones inhibitorias mínimas. **Conclusiones:** Aunque la resistencia a antimicrobianos aumentó en los quince años para la mayoría de los antimicrobianos, para sulfametoxazol-trimetoprim y gentamicina se produjo una reducción significativa, indicando un posible cambio clonal. Este estudio evidenció, además, la emergencia del fenotipo *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina. **Palabras Clave:** *Staphylococcus aureus*. Antiinfectivos. Bacteriemia.

INTRODUÇÃO

Staphylococcus aureus é um patógeno responsável por uma ampla variedade de síndromes clínicas, incluindo desde infecções localizadas na pele e partes moles até doenças invasivas como bacteremia, endocardite, pneumonia e osteomielite.¹ Além da virulência, este patógeno é notório pela rápida evolução de resistência aos agentes antimicrobianos.²

S. aureus resistentes à metilina (MRSA - *Methicillin Resistant S. aureus*) surgiram nos anos 60 e se disseminaram nos anos 80. Nos últimos quinze anos, MRSA tem se estabelecido como um dos patógenos mais frequentes em várias partes do mundo, além de ter se tornado um dos maiores problemas no ambiente hospitalar na atualidade. Bacteremias, por este microorganismo, estão frequentemente associadas a um pior prognóstico, incluindo mortalidade em até 30 dias ao redor de 20 a 40%.^{1,3}

O tratamento de paciente com infecções por MRSA constituem um problema devido ao número restrito de antimicrobianos disponíveis. Conhecer os padrões de resistência de *S. aureus* em bacteremias é fundamental para adequada prescrição empírica de antimicrobianos e na prevenção de eventos que possam culminar na resistência bacteriana.⁴

As altas taxas de morbidade, mortalidade, custos e a elevada frequência de *S. aureus* multirresistentes associados a infecções evidenciam a necessidade de ênfase à vigilância local, regional e global dos padrões de sensibi-

lidade aos antimicrobianos.^{5,6} Assim, considerando que *S. aureus* é um dos agentes etiológicos mais frequentemente identificados em infecções da corrente sanguínea, este estudo tem como objetivos compreender a epidemiologia local e padrões de sensibilidade aos antimicrobianos, bem como sua evolução em um período de quinze anos.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo, no qual foi avaliada a frequência de resistência aos antimicrobianos apresentada por *S. aureus* isolados de hemoculturas realizadas em um hospital terciário da região sul do Brasil no período de 2001 a 2015. Para tal, utilizou-se o banco de dados do Sistema de Informação AGTA *Healthcare*, módulo LABHOS®. Duas amostras de sangue de cada paciente foram coletadas e processadas de acordo com critérios estabelecidos no manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (ANVISA, 2013).⁷ Infecção da corrente sanguínea foi definida segundo parâmetros estabelecidos em Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (ANVISA, 2013).⁷

Os isolados de *S. aureus* foram obtidos a partir de hemoculturas realizadas em Sistemas Automatizados BacT/ALERT® 3D (bioMérieux Durham, NC, USA) ou BD

BACTEC™ FX Blood Culture System (Becton-Dickinson, Sparks, MD, USA). A identificação dos microrganismos e a determinação da sensibilidade para os antimicrobianos ciprofloxacina (5µg); clindamicina (2µg); eritromicina (15µg); gentamicina (10µg); oxacilina (30µg); penicilina (10U); rifampicina (5µg); sulfametoxazol-trimetoprima (23.75/1.25µg) e tetraciclina (30µg), *in vitro*, foi realizada utilizando-se os sistemas MicroScan® (Siemens Healthcare Diagnostic, Deerfield, IL.), Phoenix® (AB Biodisk, Solna, Sweden) ou VITEK2® (bioMérieux- Durham, NC, USA), conforme o período avaliado. Para vancomicina, entretanto, a concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada por microdiluição, de acordo com padronização do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2017). Somente um isolado de cada paciente foi incluído no presente estudo.

Foi feita análise estatística dos dados obtidos utilizando o programa IBM SPSS 20.0. (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp). Foram feitos testes t *Student* e *Mann Witney*, quando apropriado. Os resultados foram expressos como média e desvio padrão, ou mediana e intervalos interquartis. Curvas de tendência para os antimicrobianos analisados foram construídas. Foram considerados como resultados significativamente estatísticos aqueles que apresentaram valor de $p \leq 0,05$, com intervalo de confiança fixado em 95%.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina sob o CAAE número 0015.0.268.000-11.

RESULTADOS

Foram avaliados 720 isolados de *S. aureus* provenientes de amostras da corrente sanguínea durante o período de 2001 a 2015. Os percentuais médios de resistência aos antimicrobianos e as variações durante o período são mostrados na figura 1. Maiores índices de resistência foram detectados para os antimicrobianos: penicilina (96,48%), ciprofloxacina (51,14%), eritromicina (44,99%), oxacilina (43,74%) e clindamicina (39,85%).

Para os antimicrobianos ciprofloxacina, eritromicina, clindamicina e oxacilina observou-se tendência de elevação no perfil de resistência de *S. aureus* ao final do período analisado, como pode ser observado na figura 2. Com exceção de penicilina, ocorreu variação significativa da resistência para todos os antimicrobianos avaliados ($p < 0,001$).

Ao contrário, para gentamicina, rifampicina, sulfametoxazol-trimetoprim e tetraciclina verificou-se tendência de queda significativa na resistência durante o período analisado ($p \leq 0,01$), como mostrado na figura 3.

Para vancomicina foram avaliados 174 isolados de *S. aureus* entre 2010 e 2015. Verificou-se que as Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) variaram de 0,5 a 8,0 µg/mL, sendo que 49 (29%) apresentaram CIM ≥ 4 µg/mL e foram categorizados como intermediários. Nenhum isolado apresentou resistência à vancomicina. Analisando-se ano a ano pode-se evidenciar um aumento das CIM para vancomicina ao longo do período, como pode ser observado na figura 4.

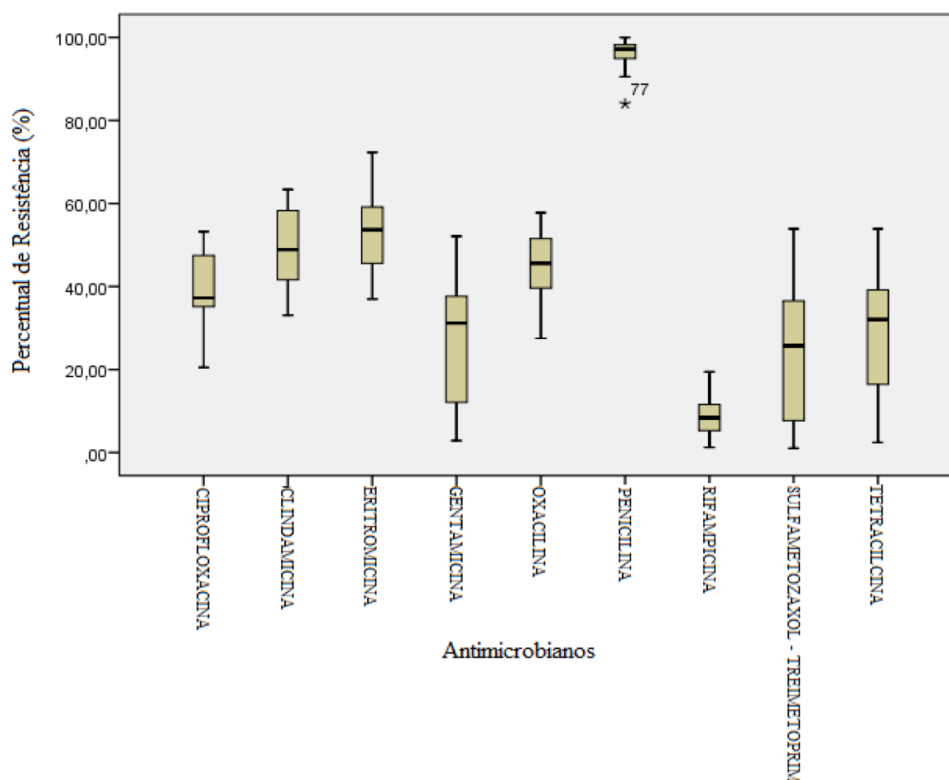


Figura 1. Variação do percentual de resistência de *S. aureus* (n=720) isolados de hemoculturas realizadas no Hospital Universitário de Londrina entre os anos 2001 e 2015.

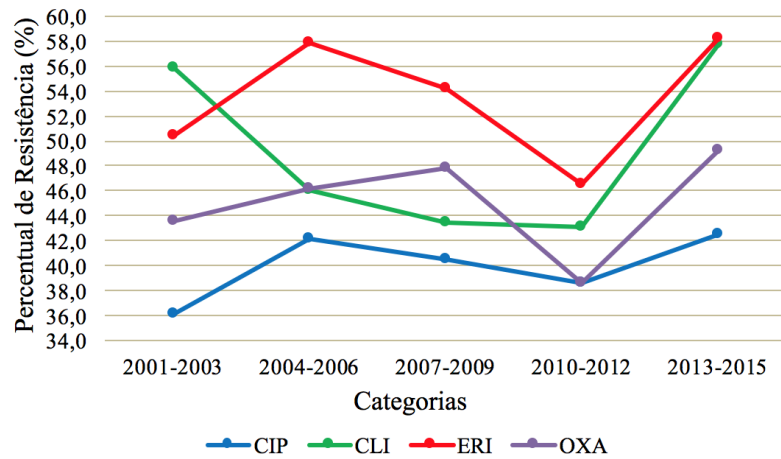


Figura 2. Curva de tendência para os antimicrobianos com maior índice de resistência durante o período avaliado. CIP – ciprofloxacina; CLI – clindamicina; ERI – eritromicina; OXA – oxacilina; Os dados foram agrupados em 5 categorias.

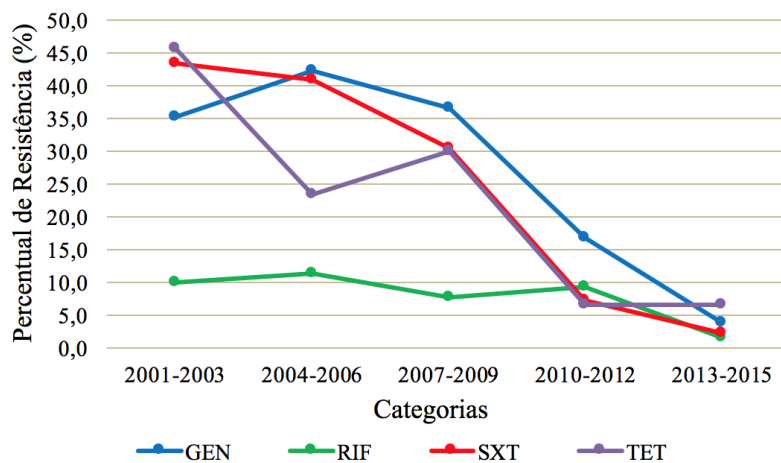


Figura 3. Curva de tendência de resistência para os antimicrobianos com queda nos percentuais de resistência ao longo dos períodos analisados. GEN – gentamicina; RIF – rifampicina; SXT - sulfametoxazol-trimetoprim; TET - tetraciclina; Os dados foram agrupados em 5 categorias.

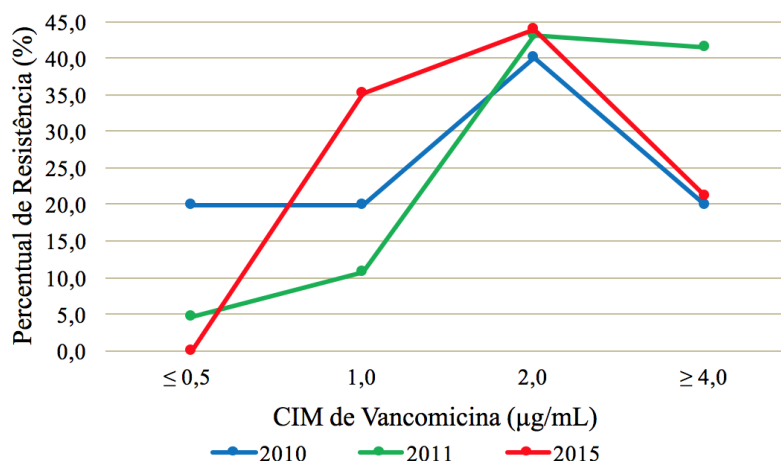


Figura 4. Variação das Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) de vancomicina obtidas por microdiluição para 174 S. aureus isolados de sangue no período de 2010 a 2015.

DISCUSSÃO

No presente estudo evidenciamos taxas elevadas de resistência aos antimicrobianos, com tendência de aumento ao longo de quinze anos, para fármacos representantes dos grupos químicos de betalactâmicos (penicilina e oxacilina), fluoroquinolonas (ciprofloxacino), macrolídeos (eritromicina), lincosamidas (clindamicina) e glicopeptídeos (vancomicina). Por outro lado, índices baixos de resistência, com tendência de redução, foram observados para aminoglicosídeos (gentamicina), sulfonamidas (sulfametoxazol-trimetoprima), ansamicinas (rifampicina) e tetraciclina (tetraciclina).

S. aureus representa um paradigma em termos de aquisição de mecanismos de resistência aos antimicrobianos. Atualmente, as cepas MRSA são os patógenos multirresistentes mais comuns em hospitais no mundo todo. Mostram-se como cepas de tratamento cada vez mais difícil, representando grande preocupação para os clínicos.^{1,3}

Comparações entre estudos indicam que há uma variação considerável na prevalência de infecções por MRSA ao redor do mundo, especialmente para bacteremias.^{8,9}

Em 2015, o Sistema Europeu de Vigilância de Resistência Antimicrobiana (ECDC) relatou diferenças significativas na proporção de MRSA em isolados de sangue entre países europeus. De maneira geral, a prevalência variou de 0%, na Islândia, a 57,2%, na Romênia. Verificou-se ainda uma tendência decrescente da frequência de MRSA na Bélgica, França, Alemanha, Irlanda, Polônia, Portugal e Reino Unido.¹⁰

Publicações e dados de vigilância de países da Ásia do Sul, Leste e Pacífico Ocidental também apontam *S. aureus* como um patógeno significativo, com incidência de MRSA variando de 1,0 a 84%.¹¹

Estudos multicêntricos realizados entre 2010 e 2014, sugerem índices de MRSA de 26% a 30% na África, Europa e Oriente Médio, 50% na América do Norte e 55% na América Latina. Da mesma forma, nestes relatos, as taxas globais de MRSA diminuíram significativamente entre os anos de 2004 e 2014.^{1,7,12}

No Brasil têm sido relatadas frequências de 34,1% a 46%.¹³⁻¹⁵ Nossos dados (43,7%) são semelhantes aos dos demais estudos brasileiros e da América Latina, mas diferem significativamente daqueles realizados em outros continentes, especialmente na Ásia.^{3,8,16}

O aumento na frequência de MRSA, em hospitais, constitui um sério problema clínico, uma vez que, além da resistência aos betalactâmicos, são resistentes de forma variável a outros antimicrobianos, incluindo fluoroquinolonas, macrolídeos e lincosamidas.

Mendes e colaboradores (2016) avaliaram 3.560 isolados de *S. aureus* coletados em 66 centros médicos de 33 países, com exceção dos EUA, no ano 2014. Comparando-se os isolados de MRSA e MSSA verificou-se resistência de 64,2% e 11,7% para eritromicina, 37,5% e 2,1% para clindamicina, 71,4% a 4% para levofloxacina, 25,8% e 4% para gentamicina, respectivamente. Para sulfametoxazol-trimetoprim e tetraciclina, no entanto, os índices de resistência foram baixos, 4% e 0,3%, respectivamente.¹² Nossos dados apontam percentuais de

resistência superiores aos verificados neste estudo.

Em um estudo global realizado por Hoban e colaboradores (2015) a resistência a levofloxacina aumentou de 32% em 2004 para 70% em 2012 na Ásia, assim como na Europa, de 28,6% em 2004 para 33,6% em 2013. Ao contrário, na América do Norte, verificou-se redução de 47,0% para 37,6%.¹⁷

Em uma avaliação realizada anteriormente pelo nosso grupo com isolados de *S. aureus* oriundos de diversos materiais clínicos, verificou-se prevalência média de resistência para eritromicina, clindamicina e ciprofloxacina de 49,4%, 41,8% e 36,5%, respectivamente, não tendo sido verificada tendência de aumento, em um período de dez anos.¹⁸ Ao contrário, no estudo atual, no qual foram avaliados apenas isolados de hemoculturas, os percentuais de resistência foram maiores para estes antimicrobianos e a tendência de aumento foi significativa.

Diversos autores têm relatados índices de resistência baixos para sulfametoxazol-trimetoprim e gentamicina.^{12,18} Da mesma forma, no nosso estudo, desde 2004 as taxas de resistência têm diminuído gradativamente. Esta mudança provavelmente reflete uma substituição clonal, como tem sido verificado em outros hospitais brasileiros.^{14,19,20}

Glicopeptídeos são, ainda, os agentes antimicrobianos considerados como a opção terapêutica parenteral para tratamento de infecções por MRSA. A intensa pressão seletiva resultou na emergência de *S. aureus* com sensibilidade reduzida à vancomicina (RVS - *Reduced Vancomycin Susceptibility*).^{21,22} A elevada frequência de MRSA multirresistentes associada ao aumento de cepas com sensibilidade diminuída à vancomicina têm complicado ainda mais o manejo de infecções estafilocócicas graves.²³

A prevalência deste fenótipo varia amplamente de acordo com hospitais, regiões geográficas e populações de pacientes avaliados. Índices de 0 a 65% têm sido reportados em vários estudos.^{15,22} Entre as possíveis razões para esta divergência estão a baixa frequência de células com sensibilidade diminuída e a variedade de metodologias para detecção de cepas hVISA (*heterogeneous Vancomycin Intermediate S. aureus*). O fenômeno conhecido como *MIC Creep*, aumento gradativo da CIM (em inglês *MIC: minimum inhibitory concentration*), também foi observado no nosso estudo e constitui outra ameaça que pode levar à falha terapêutica.²³

Vários estudos têm mostrado que a combinação de fármacos pode ser uma estratégia viável para minimizar a emergência de isolados resistentes aos antimicrobianos. Assim, a combinação de linezolida com carbapenêmicos foi utilizada com sucesso no tratamento de pacientes com bacteremia persistente por MRSA.²⁴ Além disso, estudos *in vitro* têm mostrado uma combinação antibacteriana sinérgica entre televancina (lipoglicopeptídeo) com gentamicina ou com betalactâmicos (naftilina ou imipenem); vancomicina com betalactâmicos (cefazolina ou piperacilina-tazobactam); e daptomicina com rifampicina, gentamicina, fosfomicina, ou ácido fusídico contra *S. aureus* apresentando diferentes perfis de sensibilidade a metilina.²⁵⁻²⁸

O nosso estudo tem limitações. Primeiro, a aná-

lise restringiu-se somente a um hospital, o que pode não refletir a situação em outros hospitais da região. Entretanto, esta instituição é um importante centro de referência no norte do estado do Paraná para o Sistema Único de Saúde (SUS). Este hospital é um centro de cuidados terciários que serve a cidade de Londrina, além de cerca de 250 localidades do estado do Paraná e mais de 100 cidades de outros estados, principalmente São Paulo, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Rondônia. Segundo, não foi possível analisar a relação entre o uso de antimicrobianos e o desenvolvimento de resistência. Estudos prévios têm mostrado que a diminuição do uso de betalactâmicos (oxacilina e penicilina), e fluoroquinolonas (levofloxacino) parece ser responsável pelo declínio de isolados resistentes aos mesmos.²⁹ Finalmente, a tipagem molecular dos isolados não foi realizada, o que permitiria avaliar a evolução clonal de *S. aureus* ao longo do período analisado, identificando clones específicos circulando no hospital.

O presente estudo mostra que a frequência de MRSA é elevada em isolados da corrente sanguínea no nosso hospital. Mostra, também, que a resistência tem aumentado nos quinze anos para a maioria dos antimicrobianos utilizados, com exceção de sulfametoxazol-trimetoprim e gentamicina. Além disso, o fenótipo VISA tem sido detectado com frequência nos últimos anos. Estes resultados corroboram a importância do monitoramento contínuo do perfil de sensibilidade de *S. aureus*, e são úteis para orientar estratégias apropriadas de terapia antimicrobiana para bacteremias causadas por esta bactéria neste hospital.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos órgãos de fomento, Fundação Araucária - PR, CAPES e CNPQ pelo auxílio financeiro à pesquisa. Agradecemos aos docentes e discentes envolvidos pelo auxílio na coleta, análise dos dados e escrita do artigo.

CONFLITOS DE INTERESSE

Declaramos que não há conflitos de interesse em relação à publicação deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Weiner, L.M.; Webb, A.K.; Limbago, B. et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011–2014. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37(11):1288–301. doi: 10.1017/ice.2016.174
2. Ho, C-M; Lin, C-Y; Ho, M-W, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates with SCCmec type V and spa types t437 or t1081 associated to discordant susceptibility results between oxacillin and ceftoxitin, Central Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016;86(4):405–11. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.08.025
3. Högberg, L.D.; Weist, K.; Suetens, C. et al. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. Stockholm: ECDC; 2015 28 p.
4. Zboromyrska, Y.; De la Calle, C.; Soto, M. et al. Rapid Diagnosis of Staphylococcal Catheter-Related Bacteraemia in Direct Blood Samples by Real-Time PCR. *PLoS One* 2016;11(8):e0161684. doi: 10.1371/journal.pone.0161684
5. Woodford, N.; Turton, J.F.; Livermore, D.M. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev* 2011;35(5):736–55. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00268.x
6. Sader, H.S.; Castanheira, M.; Flamm, R.K. et al. Tigecycline activity tested against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from 18 European nations: results from the SENTRY surveillance program (2010–2013). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;83(2):183–6. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.06.011
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde - Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde [Internet]. 1ª edição – 2013 [acessado em 2018, abr, 06]. [Disponível em: http://ccihadm.med.br/legislacao/Criterios_diagnosticos_em_IRAS_ANVISA_2013.pdf
8. Tärnberg, M.; Nilsson, L.E.; Dowzicky, M.J. Antimicrobial activity against a global collection of skin and skin structure pathogens: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.), 2010–2014. *Int J Infect Dis* 2016;49:141–8. doi: 10.1016/j.ijid.2016.06.016
9. Yang, Q.; Xu, Y-C.; Kiratisin, P. et al. Antimicrobial activity among gram-positive and gram-negative organisms collected from the Asia-Pacific region as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial: Comparison of 2015 results with previous years. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017;89(4):314–23. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.08.014
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017. doi: 10.2900/6928
11. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014 [Internet]. 2014, [acessado em 2018, abr, 06]257 p. Disponível em: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>
12. Mendes, R.E.; Deshpande, L.M.; Costello, A.J. et al. Genotypic Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Recovered at Baseline from Phase 3 Pneumonia Clinical Trials for Ceftobiprole. *Microb Drug Resist* 2016;22(1):53–8. doi: 10.1089/mdr.2014.0307
13. Ferreira, W.A.; Vasconcelos, W.S.; Ferreira, M.F. et al. Prevalência de *Staphylococcus aureus* Meticilina resistente (MRSA) em pacientes atendidos em ambulatório de dermatologia geral em Manaus- Amazonas. *Rev Patol Trop* 2009;38(2):83–92. doi: 10.5216/rpt.v38i2.6605
14. Marra, A.R.; Camargo, L.F.A.; Pignatari, A.C.C. et al. Nosocomial Bloodstream Infections in Brazilian Hospitals: Analysis of 2,563

- Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. *J Clin Microbiol* 2011;49(5):1866–71. doi: 10.1128/JCM.00376-11
15. Caboclo, R.M.F.; Cavalcante, F.S.; Iorio, N.L.P. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Rio de Janeiro hospitals: Dissemination of the USA400/ST1 and USA800/ST5 SCCmec type IV and USA100/ST5 SCCmec type II lineages in a public institution and polyclonal presence in a private one. *Am J Infect Control* 2013;41(3):e21–6. doi: 10.1016/j.ajic.2012.08.008
 16. Hanaki, H.; Cui, L.; Ikeda-Dantsuji, Y. et al. Antibiotic susceptibility survey of blood-borne MRSA isolates in Japan from 2008 through 2011. *J Infect Chemother* 2014;20(9):527–34. doi: 10.1016/j.jiac.2014.06.012
 17. Hoban, D.; Biedenbach, D.; Sahm, D. et al. Activity of ceftaroline and comparators against pathogens isolated from skin and soft tissue infections in Latin America – results of AWARE surveillance 2012. *Brazilian J Infect Dis* 2015;19(6):596–603. doi: 10.1016/j.bjid.2015.08.011
 18. Perugini, M.R.E.; Perugini, V.H.; Ferreira, A.R.M. et al. Tendência de resistência entre isolados clínicos de *Staphylococcus aureus* em um hospital universitário do norte do Paraná de 2002 a 2011. *Semina Ciênc Biol Saúde* 2015;36(1Supl):275. doi: 10.5433/1679-0367.2015v36n1Suplp275
 19. Kejela, T.; Bacha, K. Prevalence and antibiotic susceptibility pattern of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among primary school children and prisoners in Jimma Town, Southwest Ethiopia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2013;12:11. doi: 10.1186/1476-0711-12-11
 20. Caiaffa-Filho, H.H.; Trindade, P.A.; Gabriela da Cunha, P. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying SCCmec type II was more frequent than the Brazilian endemic clone as a cause of nosocomial bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;76(4):518–20. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.04.024
 21. Pedinotti Zuma, A.V.; Lima, D.F.; D'Alincourt Carualho Assef, A.P.; Marques, E.A.; Leao, R.S.; Zuma, A.V.P.; Lima, D.F.; Assef, A.P.D.C. et al. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from blood in Rio de Janeiro displaying susceptibility profiles to non-beta-lactam antibiotics. *Brazilian J Microbiol* 2017;48(2):237–41. doi: 10.1016/j.bjm.2016.09.016
 22. Chambers, H.F.; DeLeo, F.R. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol* 2009;7(9):629–41. doi: 10.1038/nrmicro2200
 23. Howden, B.P.; Davies, J.K.; Johnson, P.D.R. et al. Reduced Vancomycin Susceptibility in *Staphylococcus aureus*, Including Vancomycin-Intermediate and Heterogeneous Vancomycin-Intermediate Strains: Resistance Mechanisms, Laboratory Detection, and Clinical Implications. *Clin Microbiol Rev* 2010;23(1):99–139. doi: 10.1128/CMR.00042-09
 24. de Kraker, M.E.A.; Davey, P.G.; Grundmann, H. Mortality and Hospital Stay Associated with Resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* Bacteremia: Estimating the Burden of Antibiotic Resistance in Europe. *PLoS Med* 2011;8(10):e1001104. doi: 10.1371/journal.pmed.1001104
 25. Park, H.J.; Kim, S.H.; Kim, M.J. et al. Efficacy of linezolid-based salvage therapy compared with glycopeptide-based therapy in patients with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Infect* 2012;65(6):505–12. doi: 10.1016/j.jinf.2012.08.007
 26. Leonard, S.N.; Supple, M.E.; Gandhi, R.G. et al. Comparative activities of telavancin combined with nafcillin, imipenem, and gentamicin against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(6):2678–83. doi: 10.1128/AAC.02127-12
 27. Zheng, X.; Berti, A.D.; McCrone, S. et al. Combination antibiotic exposure selectively alters the development of vancomycin intermediate resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62(2):e02100-17. doi: 10.1128/AAC.02100-17
 28. Aktas, G.; Derbentli, S. In vitro activity of daptomycin combinations with rifampicin, gentamicin, fosfomicin and fusidic acid against MRSA strains. *J Glob Antimicrob Resist* 2017;10:223–227. doi: 10.1016/j.jgar.2017.05.022
 29. Baggs, J.; Fridkin, S.K.; Pollack, L.A. et al. Estimating National Trends in Inpatient Antibiotic Use Among US Hospitals From 2006 to 2012. *JAMA Intern Med* 2016;176(11):1639–1648. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5651