

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS (CCB)
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA, IMUNOLOGIA E PARASITOLOGIA (MIP)
CURSO DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Bruna Klopas Locks de Godoi

**Prevalência, distribuição geográfica e diversidade genômica
de populações de *Staphylococcus. aureus* resistentes à
meticilina (MRSA) estudadas no Brasil 2012-2022.**

Florianópolis

2023

Bruna KlopPASS Locks de Godoi

Prevalência, distribuição geográfica e diversidade genômica de populações de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) estudadas no Brasil 2012-2022.

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Graduação em Ciências Biológicas do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Licenciado em Ciências Biológicas.

Orientador(a): Prof. Dr. Ricardo Ruiz Mazzon
Co-orientador(a): Profa Dra. Fabienne Antunes Ferreira

Florianópolis

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC

Godoi, Bruna Kloplass Locks de
Prevalência, distribuição geográfica e diversidade genômica de populações de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (mrsa) estudadas no Brasil 2012-2022 / Bruna Kloplass Locks de Godoi ; orientador, Ricardo Ruiz Mazzon, coorientadora, Fabienne Antunes Ferreira, 2023.
71 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Graduação em Ciências Biológicas, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Ciências Biológicas. 2. *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina . 3. Resistência Antimicrobiana. 4. Epidemiologia . 5. Tipagem molecular. I. Mazzon, Ricardo Ruiz. II. Ferreira, Fabienne Antunes. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Ciências Biológicas. IV. Título.

Bruna Kloplass Locks de Godoi

Prevalência, distribuição geográfica e diversidade genômica de populações de Staphylococcus. aureus resistentes à meticilina (MRSA) estudadas no Brasil 2012-2022.

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Licenciado e aprovado em sua forma final pelo Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas Florianópolis, 22 de junho de 2023.

Prof.^a Dr.^a Daniela Cristina De Toni

Coordenadora do Curso

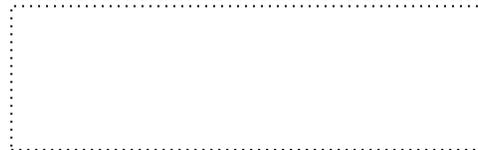
Banca examinadora



Prof. Dr. Ricardo Ruiz Mazzon

Orientador

Universidade Federal de Santa Catarina



Prof.^a Dr.^a Jussara Kasuko Palmeiro

Universidade Federal de Santa Catarina



Prof.^a Dr.^a Maria Luiza Bazzo

Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2023.

Ao meu grande amor, Luis Felipe

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço aos meus pais, Maria e Ilésio por todo o amor que sempre me deram. Mãe, obrigada por me ensinar a seguir em frente, por toda a sua força e dedicação para criar eu e meus irmãos.

A minha tia Joana, minha segunda mãe, obrigada por todo seu amor, carinho e paciência, por criar eu, a Bárbara e o Brendon como se fôssemos seus filhos.

A minha irmã Bárbara, com quem aprendi que tudo tem um fim, por mais difícil que pareça.

Ao meu irmão Brendon, que alguns anos mais jovem que eu, me mostrou a importância de seguirmos com as “próprias pernas”, e buscar independência pessoal.

Agradeço ao professor Renato Hajenius Aché de Freitas, pelo tempo que fiz parte do PETBiologia, e pela compreensão num momento difícil. Também agradeço imensamente ao meu orientador, o professor Ricardo Ruiz Mazzon, pela sua orientação neste trabalho, e que mesmo sem me conhecer, abriu as portas do Laboratório GeMBac e me deu uma oportunidade. Não poderia deixar de agradecer ao professor pelo apoio quando estava com problemas de saúde, muito obrigada professor! Agradeço a minha co-orientadora, a professora Fabienne Antunes Ferreira, pela sua dedicação para me orientar neste trabalho, é um orgulho saber que temos mulheres como a professora na Ciência e ocupando espaço no meio acadêmico. Muito obrigada pela oportunidade no GeMBac.

Aos amigos que fiz durante minha trajetória na UFSC: Jéssica Kloppel, Nathaniel Paulo e Marcelo Yutaro.

Meus agradecimentos ao NEamb-UFSC pela oportunidade de conhecer uma educação ambiental crítica, e me mostrar que podemos fazer mudanças ao nosso redor.

Meus agradecimentos ao Jhonatan, fisioterapeuta que iniciou o trabalho na recuperação do movimento da minha perna, e ao André que continuou minha reabilitação. Obrigada por me devolverem a saúde!

À Thaisa, que assim como o Jhonatan e o André, foi muito importante na minha recuperação. Obrigada Thaísa por me mostrar a importância de uma boa nutrição, por me escutar e me dar tranquilidade no processo da minha recuperação.

Ao meu companheiro, Luís Felipe, obrigada por todo o seu amor, paciência e dedicação, mesmo distantes fisicamente, você sempre esteve ao meu lado compartilhando momentos tristes e felizes, obrigada por não ter largado minha mão quando tudo estava difícil. Sem você tudo seria mais pesado. Te amo com todo meu coração. Obrigada por fazer parte da minha vida.

Não é o medo da loucura que nos forçará a largar a bandeira da imaginação.

(André Breton)

RESUMO

A resistência antimicrobiana é um grande problema que pode ameaçar a saúde humana e animal, e as atividades econômicas, sendo algumas bactérias de grande preocupação para fins de controle de doenças. *Staphylococcus aureus*, uma bactéria comensal humana prevalente, é preocupante, pois se torna um patógeno muito adaptável, com aumento da virulência, capacidade de evasão imunológica e alta capacidade de resistência antimicrobiana. Praticamente todas as cepas de *S. aureus* são resistentes à penicilina, e cepas de *S. aureus resistentes* à meticilina (MRSA) são cada vez mais prevalentes em todo o mundo, com clones epidêmicos distintos presentes em diferentes áreas geográficas que resultaram em aumento da morbidade e mortalidade em populações humanas e animais. Além disso, as atividades industriais e o uso indiscriminado de antibióticos agravam o problema da resistência antimicrobiana, proporcionando pressão seletiva que favorece cepas de MRSA mais resistentes. É fundamental realizar vigilância epidemiológica de MRSA para entender a exposição em mudança e a carga da doença de diferentes populações e regiões. Atualmente, técnicas padronizadas de tipagem molecular facilitam uma convenção universal de nomenclatura para identificar linhagens de MRSA. Objetivou-se sistematizar a literatura científica brasileira que utilizou a tipagem molecular para identificar e caracterizar a prevalência de linhagens de MRSA presentes em sua variada localização geográfica. **Métodos.** Realizou-se uma Revisão da literatura de 2012-2022, que caracterizou a epidemiologia molecular e a prevalência de linhagens de MRSA em estudos populacionais realizados em regiões brasileiras. **Resultados.** Foram identificados 272 estudos originais, dos quais 56 foram selecionados para análise. A maioria dos estudos (64,3%) foi realizada na região Sudeste do Brasil, seguida da região Sul (25%). Os estudos representaram diversos ambientes de pesquisa envolvendo principalmente humanos e poucos estudos em animais. A prevalência média de MRSA no Brasil foi de 25,5%: de 3,2% em um único estudo na região Norte para 30,3% em vários estudos na região Sudeste. A partir dos estudos, identificou-se 16 linhagens únicas de MRSA, sendo as duas mais prevalentes o

ST5-SCCmecIV (clone pediátrico) associado ao CA-MRSA (42,1%) e o ST1-SCCmecIV (clone USA400)(41,1%). A linhagem ST239-SCCmecIII (*Brazilian Endemic Clone*, BEC) associado a HA-MRSA apresentou prevalência média de 26%, menor do que previamente relatado em estudos anteriores. A distribuição da linhagem MRSA entre as regiões foi variada, com várias linhagens diferentes relatadas no Sudeste e Nordeste, possivelmente refletindo uma expansão populacional dinâmica, com substituição contínua de clones endêmicos anteriores. Estudos no Nordeste também identificaram a linhagem associada ao LA-MRSA ST398-SCCmecV com prevalência média de 18,2%.

Conclusão. As informações sobre a epidemiologia de MRSA e linhagens prevalentes estão distribuídas de forma desigual em todo o Brasil, o que resultou em grandes diferenças entre as prevalências gerais relatadas. Os clones de MRSA apresentam cenários epidemiológicos variados, que são mais aparentes na região Sudeste do Brasil devido ao viés de informação. Mais esforços de pesquisa são necessários para uma compreensão mais completa de MRSA no Brasil.

Palavras-chave: *Staphylococcus aureus*, MRSA, Saúde única, epidemiologia, resistência antimicrobiana, tipagem molecular.

ABSTRACT

Antimicrobial resistance is a major problem that can threaten human and animal health, and economic activities, with some bacteria being of great concern for disease control purposes. *Staphylococcus aureus*, a prevalent human commensal bacterium is one of concern, because it becomes a very adaptable pathogen with increased virulence, immune evasion capabilities and high capacity for antimicrobial resistance. Virtually all *S. aureus* strains are resistant to penicillin, and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) strains are increasingly prevalent worldwide, with distinct epidemic clones present in different geographic areas that have resulted in increased morbidity and mortality across human and animal populations. Furthermore, industrial activities and uncontrolled antibiotic usage compound the problem of antimicrobial resistance, providing selective pressure that favours the more resistant MRSA strains. It is fundamental to conduct epidemiological surveillance for MRSA to understand the changing exposure and disease burden of different populations and regions. Currently, standardised molecular typing techniques facilitate a universal naming convention to identify MRSA lineages. we aimed to systematize Brazilian scientific literature that used molecular typing to identify and characterise the prevalence of MRSA lineages present across its varied geographical location. **Methods.** We conducted a Review of the literature from 2012-2022 that characterised molecular epidemiology and prevalence of MRSA lineages in populations studies performed in Brazilian regions. **Results.** We identified 272 original studies of which 56 were selected for analysis. Most studies (64,3%) were conducted in the southeast region of Brazil, followed by the South region (25%). Studies represented diverse research settings involving mostly humans and few studies in animals. The mean MRSA prevalence in Brazil was 25,5%: from 3,2% in a single study in the North to 30,3% from several studies in the Southeast. From the studies, we identified 16 unique MRSA lineages, with the two overall most prevalent being the CA-MRSA associated ST5-SCC*meclV* (Pediatric clone) (42,1%) and ST1-SCC*meclV* (clone USA400)(41,1%). The HA-MRSA associated ST239-SCC*meclIII* lineage (Brazilian Endemic Clone, BEC) had a mean prevalence of 26%, lower than previously reported in previous studies. MRSA lineage distribution across Regions was varied, with a several different lineages reported

in the Southeast and Northeast, possibly reflecting a dynamic population spread, with ongoing replacement of previous endemic clones. Studies in the Northeast also identified LA-MRSA associated lineage ST398-SCC*mecV* with mean prevalence of 18,2%.

Conclusion. Information regarding MRSA epidemiology and prevalent lineages is unevenly distributed across Brazil, which resulted in large differences between reported overall prevalence. MRSA clones have varying epidemiologic scenarios which are mostly apparent in the Southeast region of Brazil due to information bias; further research efforts are needed to have a more complete understanding of MRSA in Brazil.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, MRSA, One-Health, epidemiology, antimicrobial resistance, molecular typing.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma PRISMA para seleção de estudos.	46
Figura 2 – Distribuição geográfica de linhagens de MRSA no Brasil. (As porcentagens representam a prevalência média de linhagens nos estudos).....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Palavras-chave (Inglês, Português, Espanhol) utilizadas para consultar bases de dados de pesquisa científica, organizadas por classe.....	40
Tabela 2 – Características basais de populações brasileiras de MRSA de acordo com a região brasileira do Estudo.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AMR Resistência Antimicrobiana (do inglês *Antimicrobial resistance*)
- ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- AVMA *American Veterinary Medical Association*
- BEC Clone Epidêmico Brasileiro (do inglês *Brazilian Epidemic Clone*)
- BSI Infecções da Corrente Sanguínea (do inglês *Blood Stream Infection*)
- CA-MRSA Infecções de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina Adquiridas na Comunidade (do inglês *Community-acquired-methicillin-resistant Staphylococcus aureus*)
- CAPES Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
- CDC *Centers for Disease Control and Prevention*
- DDA Doenças Diarreicas Agudas
- ECDC *European Centre for Disease Prevention and Control*
- ESBL Beta-lactamases de espectro estendido (do inglês *Extended-spectrum beta-lactamases*)
- FAO *Food and Agriculture Organization*
- FDA *Food and Drug Administration*
- GLASS *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System*
- HA-MRSA *Hospital-acquired MRSA*
- IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- ICS Infecções da Corrente Sanguínea
- IDSA *Infectious Diseases Society of America*
- IOC Instituto Oswaldo Cruz
- IRAS Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
- LA-MRSA *Livestock-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus*
- LABSUR Laboratório de Bacteriologia Aplicada a Saúde Única e Resistência Antimicrobiana
- MAPA Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
- MGE *Mobile Genetic Elements*
- MRSA *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (do inglês *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*)
- MLST *Multilocus Sequence Typing*
- ONU Organização das Nações Unidas

OMS Organização Mundial da Saúde

OPAS Organização Pan-Americana da Saúde

PAN-BR Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única

PCR *Polymerase Chain Reaction*

PFGE *Pulsed-field Gel Electrophoresis*

PVL *Panton-Valentine Leukocidin*

UFRJ Universidade Federal do Rio de Janeiro

UNEP *United Nations Environment Programme*

UNESCO *United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization*

UNESP Universidade Estadual Paulista

UNICAMP Universidade Estadual de Campinas

USP Universidade de São Paulo

UTI Unidade de Terapia Intensiva

VRE *Enterococcus spp.* resistentes à vancomicina (do inglês *vancomycin-resistant Enterococcus*)

VRSA *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina (do inglês *Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus*)

XDR- TB *Tuberculosis* extensivamente resistente a medicamentos (do inglês *Extensively Drug-Resistant Tuberculosis*)

WHO *World Health Organization*

WOAH *World Organisation for Animal Health*)

SUMÁRIO

RESUMO.....	10
ABSTRACT.....	12
LISTA DE FIGURAS.....	14
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	16
1. INTRODUÇÃO.....	20
1.1. O problema da Resistência Antimicrobiana: uma ameaça global.....	20
1.2. Patógenos ESKAPE: necessidades críticas de pesquisa para o controle de doenças infecciosas.....	23
1.3. <i>Staphylococcus aureus</i> é o patógeno ESKAPE mais prevalente e onipresente.....	25
1.4. <i>S. aureus</i> resistente à meticilina (MRSA).....	26
1.5. MRSA em animais: LA-MRSA.....	28
1.6. Cenário epidemiológico de MRSA.....	30
1.7. Epidemiologia molecular de MRSA: distribuição e dinâmica clonal.....	31
1.8. O enfoque de Saúde Única para controle da resistência antimicrobiana.....	34
2. JUSTIFICATIVA.....	37
3. OBJETIVOS.....	37
3.1. Objetivo Geral.....	37
3.2. Objetivos específicos.....	38
4. METODOLOGIA.....	38
4.1. Estratégia de Pesquisa.....	38
4.2. Critérios de Inclusão e Exclusão.....	43
4.2 Seleção dos estudos, coleta de dados e análise de vieses.....	44
5. RESULTADOS.....	45
6. DISCUSSÃO.....	51
6.1 A dinâmica populacional de MRSA no Brasil.....	51
6.2 Compreendendo a lacuna de conhecimento: distribuição do financiamento em pesquisa e oportunidades de melhoria.....	56

6.3	Limitações do estudo	57
7	CONCLUSÃO	58
5.	REFERÊNCIAS.....	59
	APÊNDICE A –.....	68

1. INTRODUÇÃO

1.1. O problema da Resistência Antimicrobiana: uma ameaça global

Na década de 1920, a Medicina ganha um novo rumo com a descoberta da penicilina por Alexander Fleming, tornando possível o tratamento de infecções causadas por agentes bacterianos. Contudo, na década de 1940 já se relatam os primeiros casos de resistência à sulfonamida por *Staphylococcus aureus*, e em 1942 *S. aureus* resistente a um composto de penicilina de origem natural é documentado pela primeira vez (RAMMELKAMP e MAXON, 1942). Desde então, a resistência antimicrobiana vem sendo uma ameaça global crescente (SILVA, RODRIGUES e SILVA, 2019).

A resistência antimicrobiana (*Antimicrobial resistance* - AMR) ocorre quando bactérias, vírus, fungos e parasitas sofrem pressão seletiva por agentes antimicrobianos e mudam a composição de suas populações no decorrer do tempo. Linhagens microbianas bem-sucedidas que possuem mecanismos que tornam ineficazes os medicamentos antimicrobianos prosperam, e podem produzir infecções mais difíceis de controlar, acarretando maior risco de mortalidade e morbidade em pacientes hospitalizados. Os fenômenos da resistência antimicrobiana e a seleção de genomas específicos de resistência, levaram ao surgimento de "superbactérias", como *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina (VRE), *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* resistentes a cefalosporinas de 3ª geração e carbapenemas e *Mycobacterium tuberculosis* extensivamente resistente a medicamentos (*Extensively Drug-Resistant Tuberculosis* - XDR-TB), bactérias que são difíceis ou impossíveis de controlar em alguns casos com as linhas de medicamentos existentes (O'NEILL, 2016; BASSETTI *et al.*, 2018).

O desenvolvimento da resistência antimicrobiana é um processo natural que ocorre no ambiente, com algumas bactérias selvagens apresentando fenótipos intrinsecamente resistentes. As bactérias patogênicas comuns agora apresentam aumento da prevalência de cepas resistentes, devido a diversos fatores como a utilização abusiva e excessiva de agentes antimicrobianos, falta de acesso à água potável, saneamento e higiene animal e humana, prevenção e controle deficientes de infecções e doenças nas unidades de saúde e em regiões agrícolas, baixo acesso a medicamentos

e vacinas, falta de conhecimento por parte da população e falta de aplicação da legislação (O'NEILL, 2016). Um cenário, muitas vezes esquecido, que contribui para a resistência antimicrobiana é a utilização excessiva de agentes antimicrobianos em animais e na cadeia alimentar, onde são utilizados como promotores de crescimento, profilaxia e tratamento de infecções em animais de criação, levando ao aumento da pressão seletiva nos microrganismos comensais e patogênicos, os quais podem ser transmitidos para os humanos por contato direto com animais de exploração infectados, ou indiretamente através da cadeia alimentar, poluição e resíduos agrícolas (ROCA I *et al.*, 2015). Portanto, agentes bacterianos expostos a pressão seletiva dos antimicrobianos circulam entre as populações humana e animal, com possibilidade de transmissão através do ambiente por meio da água, criadores, resíduos agrícolas e dos produtos alimentares destinados ao consumo humano (WHO, 2014).

Considerando esses fatores, a resistência antimicrobiana é um grande desafio para a Saúde Global. Nas últimas décadas o uso indiscriminado de antimicrobianos levou ao aumento das taxas de resistência de patógenos, particularmente disseminados em zonas economicamente desfavorecidas. Por isso, sem a administração adequada de antimicrobianos, poderíamos chegar a um momento em que nenhum medicamento serviria para controlar infecções causadas por microrganismos (O'NEILL, 2016; WHO, 2021), o que constitui uma séria ameaça para saúde humana, animal e ambiental, bem como para o desenvolvimento das economias nacionais e global (WHO, 2022a).

O impacto da resistência antimicrobiana tem ameaçado o equilíbrio dos ecossistemas, pois a disseminação de novas cepas resistentes de bactérias em animais aquáticos e terrestres tem sido correlacionado ao aumento na mortalidade destes (WHO, 2023). Alguns fatores que interferem nos ecossistemas aquáticos e terrestres incluem, a título exemplificativo, o derramamento de antimicrobianos no solo e nos cursos d'água, que contribui para que cepas resistentes de bactérias consigam emergir no ambiente, podendo infectar animais e humanos que entram em contato com esses microrganismos. Além disso, bactérias resistentes a antibióticos utilizados no tratamento de animais podem estar presentes em matéria orgânica e ser disseminadas para o meio ambiente. Importante, também, o uso abundante de antimicrobianos como medida profilática e terapêutica na aquicultura, que pode levar à seleção e à evolução de genes

resistentes a antimicrobianos no ambiente, e somado à diversidade da microbiota das espécies aquáticas, podem tornar a aquicultura um *hotspot* genético para a troca de genes. A resistência antimicrobiana, ainda, representa uma ameaça para a segurança e a qualidade dos alimentos para os animais e dos gêneros alimentícios, a segurança alimentar dos seres humanos e seus meios de subsistência. Isso porque, apenas animais saudáveis podem gerar alimentos com segurança e qualidade destinados ao consumo humano. Como os antimicrobianos são amplamente utilizados em animais produtores de alimentos, os animais podem servir como um reservatório de microrganismos resistentes aos antimicrobianos, com capacidade de transmissão aos seres humanos (KIM e CHA, 2021). Segundo a WOA (World Organisation for Animal Health) a resistência antimicrobiana afeta os meios de subsistência no mundo, pois 1,3 bilhão de pessoas dependem da agricultura e mais de 20 milhões dependem de atividades de aquicultura para a subsistência (WOAH, 2023).

O custo da resistência antimicrobiana para o sistema de saúde também é significativo, pois prolonga as internações hospitalares e demanda maior gasto com prescrição em medicamentos (OPAS, 2016; WHO, 2021). As estadias hospitalares prolongadas aumentam o risco de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), resultando no aumento da morbidade e mortalidade (WHO, 2020).

De acordo com a O'Neill (2016), o número anual de mortes mundiais por doenças infecciosas foi estimado em 700.000 pessoas. Um número significativo dessas mortes foi relacionado a infecções bacterianas comuns causadas por cepas resistentes a antimicrobianos. Um estudo baseado em dados da Rede Europeia de Vigilância da Resistência aos Antimicrobianos (EARS-Net) estimou que em 2015 tenham ocorrido 671.689 infecções por bactérias resistentes a antibióticos, das quais 63% ocorreram em ambiente hospitalar, com 33.110 (4,9%) mortes atribuíveis (CASSINI, 2015). Grupos vulneráveis como crianças e idosos são os mais afetados. Na Índia, cerca de 60.000 recém-nascidos morrem anualmente de infecções causadas por bactérias resistentes, geralmente transmitidas pelas mães (LAXMINARAYAN, 2013). *Global Burden Diseases Group* estimou que em 2019 1,27 milhão de mortes globais foram causadas por resistência antimicrobiana, e que a resistência antimicrobiana foi um fator de comorbidade em 4,95 milhões de mortes globais, associadas a 33 patógenos

bacterianos. *S. aureus* foi a principal causa bacteriana de morte em 135 países e em indivíduos com mais de 15 anos (GBD, 2022).

1.2. Patógenos ESKAPE: necessidades críticas de pesquisa para o controle de doenças infecciosas.

Para priorizar as necessidades de pesquisa, a *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) identificou um grupo de patógenos invasivos que representam a maioria das infecções hospitalares e têm mecanismos de resistência que “escapam” da ação antimicrobiana. Trata-se do acrônimo ESKAPE, que se refere ao grupo de patógenos composto por *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp Além de representarem paradigmas de patogênese, transmissão e resistência (RICE, 2008), os patógenos ESKAPE aumentam a mortalidade e os custos de saúde (FOUNOU *et al.*, 2017).

Esses patógenos comumente carregam vários genes de resistência antimicrobiana e virulência no genoma bacteriano. Preocupantemente, pode ocorrer a transferência horizontal de genes entre essas populações bacterianas via elementos genéticos móveis (*Mobile Genetic Elements* - MGE), como cassetes gênicos, plasmídeos e transposons. Portanto, o estudo e a vigilância do genoma desses patógenos são de fundamental importância para orientar o uso adequado de antimicrobianos e o controle de doenças infecciosas. (DE OLIVEIRA, 2020).

Enterococcus faecium é um patógeno que apresenta linhagens com resistência intrínseca a vários antimicrobianos, carrega os genes *van*, que codificam para resistência à vancomicina. Existem nove genes resistentes à vancomicina (*vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE*, *vanG* e *vanM*), contudo o gene *vanA* é o mais prevalente e confere resistência aos glicopeptídeos alterando a sequência terminal dos precursores da parede celular, diminuindo a sua afinidade de ligação. O gene *vanB* causa alto grau de resistência à vancomicina, mas os clones contendo este gene são sensíveis a outros glicopeptídeos como a teicoplanina (NAVIDINIA, 2016). É preocupante que a transferência horizontal de genes *vanA* de *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina (*Vancomycin-Resistant*

Enterococci - VRE) tenha sido documentada em várias cepas de *S. aureus* resistentes à vancomicina (*Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus* - VRSA) isoladas em ambientes hospitalares (UNNI, 2021).

Klebsiella pneumoniae pode comumente colonizar, invadir e infectar diferentes sítios anatômicos, com alta virulência devido à presença de adesinas, fimbrias e uma cápsula espessa que atua como um fator antifagocítico. Algumas cepas podem produzir β -lactamases de espectro estendido (*Extended-spectrum beta-lactamases* - ESBL), o que lhes permite hidrolisar cefalosporinas de até 4ª geração (PENDLETON, GORMAN e GILMORE, 2013). Cepas de *K. pneumoniae* com plasmídeos portadores de genes codificantes para carbapenemases como KPC (*bla_{KPC}*) e NDM (*bla_{NDM}*) estão se tornando mais comuns em todo o mundo, sendo associadas a infecções hospitalares graves com taxas de mortalidade superiores a 40% (ACMAN 2022; DE OLIVEIRA 2020).

Acinetobacter baumannii é uma bactéria Gram-negativa comensal com potencial patogênico altamente adaptada para a sobrevivência em uma gama de variações de temperatura, pHs e nutrientes *in vivo* e em superfícies inertes. Apresenta um fenótipo naturalmente multirresistente e capacidade de formação de biofilme (PENDLETON, GORMAN e GILMORE, 2013). A maioria das cepas de *A. baumannii* são isoladas de pacientes em estado crítico em ambientes de alta complexidade como Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) ou Centros Cirúrgicos, onde o uso extensivo de antibióticos selecionou cepas resistentes. *A. baumannii* causa infecções em múltiplos sítios anatômicos, invadindo-os por meio de citotoxinas como a Omp38, que rompem superfícies epiteliais e facilitam agregação para a formação de biofilme (HARDING, 2017). O fenótipo naturalmente multirresistente de *A. baumannii* é produto da interação sinérgica entre a membrana externa espessada, sistemas de bomba de efluxo ativo, variações de lipopolissacarídeos de membrana (LPS) e baixa expressão de porinas de membrana externa (PENDLETON, GORMAN e GILMORE, 2013; HARDING, 2017).

Pseudomonas aeruginosa é um patógeno invasivo que pode colonizar e sobreviver em condições microaeróbias (muco da fibrose cística, abscessos), responsável por até 10% de todas as infecções hospitalares (DE OLIVEIRA, 2020). É intrinsecamente resistente a várias classes de antibióticos através de múltiplos mecanismos de resistência, como ESBL, mudança de permeabilidade da membrana, sistemas de bomba

de efluxo e mutações no DNA, modificando sítios-alvo de antimicrobianos. Várias cepas de *P. aeruginosa* com fatores de resistência são relatadas em todo o mundo, sendo mais prevalentes em ambientes nosocomiais nas Américas, Europa, China, Índia e Sudeste Asiático; embora também relatado em infecções adquiridas na comunidade. A linhagem clonal ST235 de *P. aeruginosa* é a mais prevalente em todo o mundo, com capacidade de adquirir e manter cerca de 100 diferentes genes de resistência através de transmissão horizontal (TREEPONG *et al.*, 2017). Essas características tornam esse patógeno um desafio para tratar, com colistina sendo o antibiótico de última linha disponível (PENDLETON, GORMAN e GILMORE, 2013).

Enterobacter spp. são patógenos atípicos dos tecidos urinário e respiratório, que também podem ser agentes causadores de infecções da corrente sanguínea (ICS). *Enterobacter* spp. são principalmente isolados de pacientes graves internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs). Esses patógenos podem carrear múltiplos fatores de resistência contra β -lactâmicos: as betalactamases ESBL, carbapenemases KPC (*bla*_{KPC}), OXA e metalo- β -lactamase-1 (PENDLETON, GORMAN e GILMORE, 2013; CHAO, 2023). Vale ressaltar que as espécies pertencentes ao complexo *Enterobacter cloacae complex* podem carrear as cefalosporinases *AmpC* (cefalosporinases induzíveis), em que a resistência induzida dificulta o tratamento com cefalosporinas a ser oferecido pelo infectologista (TAMMA, 2019).

1.3. *Staphylococcus aureus* é o patógeno ESKAPE mais prevalente e onipresente

S. aureus foi descrita pela primeira vez por Alexander Ogston, em 1880, durante a investigação de septicemia e infecções causadas por bactérias em feridas. O exame microscópico de 88 espécimes de pus realizado por Ogston mostrou a presença de cocos Gram-positivos (ALGAMMAL *et al.*, 2020). No início dos anos 1960 são detectados no Reino Unido os primeiros isolados de *S. aureus* resistentes à meticilina (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* - MRSA) (ABDULLAHI *et al.*, 2021; FIGUEIREDO e FERREIRA, 2014), e desde esses primeiros relatos *S. aureus* vem sendo associado a

Infecções Relacionadas à Assistência à saúde (IRAS) e infecções que ocorrem na comunidade.

S. aureus é uma bactéria comensal com potencial patogênico, frequentemente encontrada em áreas úmidas do corpo humano, sendo um colonizador permanente do epitélio nasal em cerca de 30% da população humana (SAKR, 2018). A maioria das infecções é causada pelas próprias cepas colonizadoras do hospedeiro, mas infecções por *S. aureus* também podem ser transmitidas a partir de gado, animais de companhia, outros indivíduos, elementos da cadeia alimentar, ou inorgânicos, como fômites e dispositivos biomédicos (ABDULLAHI, 2021).

Esta bactéria tem uma notável adaptação aos tecidos humanos e apresenta vários mecanismos para evadir e desregular a resposta imune do hospedeiro. No sítio da infecção, *S. aureus* inibe a ativação neutrofílica e a quimiotaxia através de sua proteína superantígeno-like 5 (SSL5) e do fator SelX, que se ligam à glicoproteína P-selectina ligante-1 (PSGL-1) na superfície leucocitária e reduzem sua capacidade de se ligar às células endoteliais e atingir o local da infecção. *S. aureus* evade a opsonização produzindo proteínas que interferem as ações das imunoglobulinas, como a proteína A de superfície (SpA). Produz toxinas que lisam eritrócitos como hemolisina α , hemolisina δ e outras que desencadeiam a morte de outras células: leucocidinas, como Leucocidina de Panton-Valentine (PVL), leucocidina LukGH, hemolisina γ , e modulina fenol-solúvel do tipo alfa (PSM- α) (AHMAD-MANSOUR, 2021; CHEUNG, 2021).

S. aureus produz uma variedade de síndromes clínicas. Suas toxinas e fatores de virulência resultam em doenças como síndrome do choque tóxico, síndrome da pele escaldada, e como patógeno invasor de tecido, infecta a corrente sanguínea, pele e tecidos moles, trato respiratório inferior e pode resultar em infecções graves dos tecidos profundos, como osteomielite e endocardite (LAKHUNDI e ZHANG, 2018). As infecções por *S. aureus* resultaram em morbidade e mortalidade significativas ao longo da história humana, com taxas de mortalidade de quase 80% em infecções sistêmicas antes do advento do tratamento antimicrobiano (LOWY, 2003).

1.4. *S. aureus* resistente à metilina (MRSA)

S. aureus foi uma das primeiras bactérias resistentes à penicilina relatada, devido a cepas que apresentaram β -lactamases codificadas por plasmídeos (RAMMELKAMP e MAXON, 1942, CHAMBERS e DELEO, 2009). O clone de *S. aureus* resistente à penicilina fago tipo 80/81 emergiu rapidamente durante a década de 1950, e tornou-se prevalente na Austrália, Reino Unido, Estados Unidos e Canadá, com surtos em ambientes hospitalares e, posteriormente, fora dos hospitais (ambientes comunitários), que exigiu o uso de penicilinas semissintéticas como a meticilina (atualmente em uso descontinuado) e a oxacilina. A resistência à penicilina está presente em 90-95% das cepas de *S. aureus* atualmente isoladas em todo o mundo (LOWY 2003).

Após o uso intenso de novos antimicrobianos, novas cepas caracterizadas como *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) surgiram, e seu cenário epidemiológico se modificou ao longo do tempo. Por décadas infecções por MRSA eram reportadas somente em ambiente hospitalar (*Hospital-acquired* MRSA - HA-MRSA), com aumento significativo da mortalidade. A epidemia inicial de MRSA ocorreu a partir de 1961 pela cepa caracterizada como MRSA fago tipo 83, um clone que foi substituído por cinco linhagens clonais HA-MRSA na década de 1980. Atualmente os complexos clonais CC5 e CC8 são os mais prevalentes em todo o mundo (ENRIGHT *et al.*, 2002; LEME, BISPO e SALLES, 2021; LAKHUNDI e ZHANG, 2018).

Os primeiros isolados encontrados na comunidade (*Community-acquired* MRSA - CA-MRSA) foram detectados no final da década de 1970, na Austrália em populações aborígenes locais (FIGUEIREDO e FERREIRA, 2014). Apenas na década de 1990 ocorre um aumento global de isolados de CA-MRSA, associado a infecções de pele e tecidos mole, com as cepas USA400 e USA300 que surgiram predominantemente nos EUA e continuam a ser prevalentes até o momento. Os primeiros casos de CA-MRSA na América Latina foram relatados no Brasil em 2005, provavelmente importado dos EUA, devido a características genotípicas semelhantes, como a presença de SCC*mec* tipo IV (*mecA*) e genes codificadores de Leucocidina de Pantón-Valentine (*lukF-luHS*) (RIBEIRO, 2005).

O mecanismo de resistência à meticilina está relacionado à produção de uma proteína de ligação à penicilina alterada (PBP), a PBP2a, que tem baixa afinidade de ligação ao anel β -lactâmico. A PBP é codificada por um gene adquirido, o *mecA*, que é

transportado em um elemento genético móvel (MGE) denominado cassete cromossômico estafilocócico *mec* (*SCCmec*) (LAHKUNDI e ZHANG, 2018; GELATTI *et al.*, 2009). A síntese de PBP2a permite que as bactérias sintetizem a parede celular mesmo na presença de β -lactâmicos, conferindo resistência a maioria dos antimicrobianos desse grupo (AGUIAR *et al.*, 2021), bem como às cefalosporinas e carbapenêmicos (SILVA, RODRIGUES e SILVA, 2019). Além disso, devido a variações na organização estrutural e no conteúdo genético, os elementos *SCCmec* apresentam uma classificação em tipos e subtipos, sendo que até o momento foram identificados 13 tipos desses elementos em cepas de MRSA (LAKHUNDI e ZHANG, 2018).

A organização Mundial da Saúde (OMS), em sua iniciativa de Vigilância Global de resistência e uso de antimicrobianos (*Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System - GLASS*), coloca MRSA dentro do grupo de prioridade alta (prioridade 2) de patógenos resistentes a antibióticos (WHO, 2017). As infecções causadas por MRSA representam um gasto maior para saúde pública, e maior taxa de morbidade e mortalidade em comparação com as cepas não resistentes. As doenças infecciosas causadas por MRSA estão entre as principais causas de morte por agentes infecciosos (SILVA, RODRIGUES e SILVA, 2019; EL GHANY, 2021). Nos EUA, em 2017, foram relatados 323.700 casos de infecções e 10.600 mortes por MRSA, com gastos em assistência à saúde estimados em 1,7 bilhões de dólares (CDC, 2019c).

1.5. MRSA em animais: LA-MRSA

O primeiro caso relatado de infecções por MRSA em animais ocorreu em vacas com mastite na Bélgica, no início da década de 1970, a esse tipo de MRSA denominou-se *Livestock-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (LA-MRSA). Após esse relato, a colonização por MRSA tem sido reportada em diferentes espécies animais como cães, gatos, cavalos, bovinos, suínos, coelhos e aves domésticas, bem como na cadeia alimentar, evidenciando MRSA como um preocupante patógeno veterinário e zoonótico (ALGAMMAL, 2020; CRESPO-PIAZUELO e LAWLOR, 2021). Estudos moleculares mostraram que algumas linhagens animais são do tipo hospedeiro-específico, enquanto outros são capazes de colonizar ou infectar uma grande variedade

de animais, incluindo seres humanos. Um exemplo dessa variedade é a variante genética ST398, que em princípio foi detectada entre porcos, e posteriormente foi encontrada em animais domésticos e da cadeia alimentar e em humanos (AIRES-DE-SOUSA, 2016).

A transmissão de LA-MRSA envolve vários fatores. Nos sistemas de pecuária, formas frequentes de introduzir MRSA em explorações agrícolas são o movimento de animais colonizados por MRSA de uma exploração agrícola para outra, o contato direto com os seres humanos colonizados e o contato animal com veículos de transporte contaminados (CRESPO-PIAZUELO e LAWLOR, 2021). A transmissão de LA-MRSA também está intimamente relacionada à atividade antrópica, dada a capacidade dos seres humanos de concentrar espécies animais, abate, processamento de alimentos, manipulação e práticas de armazenamento, muitas vezes, em locais únicos (EL-GHANY, 2021). O número de animais MRSA positivos dentro de uma exploração agrícola aumenta a probabilidade de transmissão de MRSA aos trabalhadores agrícolas, e habitantes que vivem em áreas com maior densidade de gado, ou nas proximidades de áreas onde o estrume suíno é aplicado em campos de cultivo também correm maior risco de serem colonizadas por LA-MRSA (CRESPO-PIAZUELO e LAWLOR, 2021). Em complemento a isto, um estudo realizado na Holanda, em áreas de alta densidade de animais de suinocultura, mostrou que 78% de pacientes que tiveram contato próximo com suínos antes da admissão hospitalar eram MRSA positivo (SANDE-BRUIINSMA *et al.*, 2015).

Transmissões interespecíes também vêm sendo relatadas em animais domésticos, que podem ser colonizados com as mesmas cepas que colonizam seus tutores (CRESPO-PIAZUELO e LAWLOR, 2021). *S. aureus* está entre os patógenos animais de maior preocupação em animais domésticos como cães e gatos (AVMA, 2020). Nesse sentido, um estudo conduzido na Alemanha evidenciou altas taxas de MRSA em animais domésticos, com taxa de 62,7% e 46,4% para cães e gatos, respectivamente (VINCZE *et al.*, 2014), enquanto nos EUA a taxa em animais domésticos é de 51,8%. O clone USA1100 encontrado em cães infectados foi relatado no Brasil, em infecções humanas em hospitais do Rio de Janeiro (PENNA *et al.*, 2021).

O cenário zoonótico e a prevalência geral de *S. aureus* refletem-se no aumento da prevalência de LA-MRSA. Na Ásia, países como China, Taiwan e Malásia, bem como na União Europeia, vem-se relatando aumento de casos de infecção por LA-MRSA

(FANGYOU *et al.*, 2021; ECDC, 2022a). No Brasil, *S. aureus* é um dos principais agentes etiológicos de intoxicação alimentar, causada por contaminação de alimentos e água com enterotoxinas, além de ser um dos principais causadores dos quadros de meningite e doenças diarreicas agudas (DDA) no país (BRASIL, 2010; BRASIL 2019; BRASIL 2020; BRASIL, 2021a). Estes dados podem estar relacionados a práticas de higiene deficientes na manipulação da cadeia alimentar (BRASIL 2021b), atingindo de forma mais preocupante países de baixa e média rendas, que apresentam cerca de US\$ 95 bilhões de dólares em produtividade perdidas anualmente como decorrência da contaminação da água e alimentos (ONU, 2021). Dessa maneira, esse risco zoonótico demanda esforços conjunto da saúde pública e veterinária a partir da ótica da saúde única (ECDC, 2022a).

1.6. Cenário epidemiológico de MRSA

O estudo das populações de *S. aureus* ao longo do tempo mostra uma distribuição dinâmica, onde MRSA evoluiu para um número de linhagens genéticas diferentes por variação e recombinação, com seleção de algumas linhagens bem-sucedidas (LAKHUNDI e ZHANG, 2018). As atuais linhagens prevalentes de MRSA foram selecionadas como resistentes a quase todas as classes de agentes antimicrobianos. As linhagens prevalentes têm se disseminado de modo eficiente para a comunidade e ambientes hospitalares, e dominam a atual estrutura populacional de *S. aureus* (LEME, BISPO e SALLES, 2021).

O Relatório global de resistência antimicrobiana do GLASS) em 2022, trouxe dados acerca das taxas de resistência global de antimicrobianos, com base em dados reportados por 87 países. De acordo com o relatório, houve um aumento na prevalência de MRSA a nível mundial, que passou de 16,6% em 2017 para 18,3% em 2020. As infecções da corrente sanguínea (*Blood Stream Infection* - BSI), causadas por MRSA, apresentaram taxa global média de 35%, mas quando considerados países economicamente favorecidos, com maior cobertura de testagem, essa taxa foi de 7%. Os países de baixa e média renda relatam taxas mais altas de resistência antimicrobiana, o que pode ser atribuído ao fato de que, em muitos desses países, há um número limitado

de hospitais de referência, que concentram pacientes graves e são os únicos que informam dados de testes para constar no Relatório Global.

Em 2022, 40 países membros da União Europeia reportaram dados relativos às taxas de resistência antimicrobiana, conforme material divulgado pelo Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC). Segundo o material do ECDC, enquanto nove países membros apresentaram taxa inferior a 5% (Áustria, Dinamarca, Estônia, Finlândia, Holanda, Noruega, Suécia e Suíça), outros dez países exibiram taxas igual ou superior a 25%: Bielorrússia, Croácia, Chipre, Grécia, Itália, Macedônia do Norte, Portugal, Romênia, Sérvia e Turquia (ECDC, 2022a). Os maiores índices de resistências foram reportados por Grécia e Romênia, com 40,2% e 47,3% respectivamente (ECDC, 2022b).

1.7. Epidemiologia molecular de MRSA: distribuição e dinâmica clonal

A dinâmica das populações de *S. aureus* tem sido caracterizada pela seleção de algumas linhagens resistentes a antimicrobianos predominantes em áreas geográficas. O estudo de surtos e epidemiologia de doenças infecciosas requer a capacidade de identificar e caracterizar linhagens patogênicas, para fornecer informações sobre fontes de surtos que possam ajudar nos esforços de controle.

1.7.1. Ferramentas de caracterização molecular para cepas de MRSA

O atual sistema de nomenclatura universal para cepas de *S. aureus* utiliza técnicas de tipagem molecular recomendadas e padronizadas: *Multilocus sequence typing* (MLST) e *SCCmec typing*.

A tipagem MLST utiliza PCR (*Polymerase Chain Reaction*) seguido de sequenciamento dos amplicons para identificar a sequência de sete genes essenciais (*arcC*, *aroE*, *glpF*, *gmk*, *pta*, *tpi*, *yqiL*) que são fundamentais para o funcionamento celular e são constitutivamente expressos em todos *S. aureus*. Seus alelos evoluem lentamente e não estão sujeitos a pressões evolutivas diretas. As sequências de cada um dos genes são submetidas em um banco de dados (<https://pubmlst.org/organisms/staphylococcus->

aureus), que define a sequência-tipo (ST) da cepa bacteriana, com base em sete números atribuídos para cada alelo diferente nesses genes (ENRIGHT *et al.*, 2000). Um dos principais pontos fortes da técnica do MLST é a facilidade de implementação e de comparação de dados entre laboratórios (JOLLEY, BRAY e MAIDEN, 2018).

A determinação dos elementos *SCCmec* em uma determinada cepa de MRSA é necessária para discriminar entre cepas que podem pertencer o mesmo tipo de MLST. Os complexos gênicos *mec* contidos em qualquer um dos 13 diferentes tipos de *SCCmec* são definidores de MRSA (ENRIGHT *et al.*, 2000). As cepas de HA-MRSA tipicamente abrigam *SCCmec* tipos I, II e III, enquanto o CA-MRSA é portador predominantemente de *SCCmec* tipos IV, V, VI e VII. Cepas LA-MRSA são frequentemente portadoras de *SCCmec* tipo IX (ENRIGHT *et al.*, 2000; LAKHUNDI e ZHANG, 2018).

A nomenclatura resultante definida pelo MLST e tipagem do *SCCmec* (Ex.: ST5-*SCCmecII*) define, comumente, a linhagem genética do MRSA, que ainda pode acompanhar a tipagem do gene codificante para a proteína A (*spa*) (LAKHUNDI e ZHANG, 2018; VERGHESE *et al.*, 2012) e o complexo clonal (CC), como por exemplo linhagem CC5-ST5-*SCCmecII*-t002 (o t002 refere-se a tipagem *spa*) (ENRIGHT *et al.*, 2002; LAKHUNDI e ZHANG, 2018). De todas as linhagens genéticas de MRSA detectados no mundo, as mais prevalentes foram organizadas em cinco grandes complexos clonais (CC): CC5, CC8, CC22, CC30, CC45. Esses CCs contêm várias STs identificadas por MLST, diferindo por mutações pontuais nos genes tipificados pelas técnicas de MLST (LAKHUNDI e ZHANG, 2018). Com essas ferramentas, vários estudos têm sido realizados para caracterizar a epidemiologia molecular de MRSA. Adicionalmente, as linhagens genéticas estão diretamente relacionadas a definição dos clones de MRSA, que podem ser definidos como linhagens genéticas específicas que se disseminam em certa localidade. Um exemplo é o clone de CA-MRSA denominado USA400, pertencente a linhagem ST1-*SCCmecIV*, que foi reportado pela primeira vez causando surtos de infecções nos Estados Unidos.

Através do conhecimento da estrutura genética global e sua dinâmica temporal-espacial, observou-se que uma linhagem bem-sucedida em uma determinada localização geográfica atinge um pico antes de começar a declinar e desaparecer, com o surgimento de uma nova linhagem (LAKHUNDI e ZHANG, 2018). Por exemplo, a cepa inicial de

MRSA fago tipo 43, de 1961, foi limitada a ambientes hospitalares em países ocidentais (Reino Unido, EUA, Austrália), e foi, então, substituída por novas cepas na década de 1980 (CHAMBERS e DELEO, 2009). A razão para a natureza dinâmica das populações clonais de MRSA ainda é desconhecida, e é uma área que requer mais estudos.

1.7.2. Estrutura clonal global de MRSA

De maneira semelhante à pandemia de *S. aureus* resistente à penicilina de 1940, MRSA tornou-se pandêmico, com disseminação mundial de uma série de cepas, que se tornam predominantes em uma área geográfica, e se consolidam em um número menor de cepas prevalentes. Nas décadas de 1960 a 1980, clones de HA-MRSA disseminam-se pelo mundo, seguidos por clones de CA-MRSA da década de 1990 e clones de LA-MRSA da década de 2000 (ENRIGHT *et al.*, 2002; CHAMBERS e DELEO 2009; LAKHUNDI e ZHANG, 2018).

Os clones de MRSA mais frequentemente relatados pertencem a um dos seguintes complexos clonais (CCs): CC5, CC8, CC22, CC30 e CC45. Contudo, as linhagens de HA-MRSA em todo o mundo consolidaram-se nos complexos clonais CC5 e CC8. Em países asiáticos, CC8, CC5 e CC22 são os complexos clonais mais frequentes, sendo ST239-SCC*meclIII* (CC8) e ST5-SCC*meclII* (CC5) as principais linhagens de HA-MRSA, e há evidências de sua disseminação do hospital para ambientes comunitários. As linhagens HA-MRSA predominantes na América Latina são ST5 (CC5), ST239 (CC8) e ST30-SCC*meclIV* (CC30). O clone MRSA ST612 (CC8) tem sido descrito com pouca frequência na África do Sul e Austrália (CHAMBERS e DELEO, 2009; LAKHUNDI e ZHANG, 2018).

Enquanto os clones de HA-MRSA ainda são mais prevalentes em todo o mundo, os clones de CA-MRSA evoluíram de forma diferente em áreas geográficas separadas, apresentando grande diversidade e dispersão de complexos clonais. A linhagem inicial de CA-MRSA nos EUA foi a ST1-SCC*meclIV*, também denominada de clone USA400 (CC1), sendo então substituída pela ST8-SCC*meclIV*, ou clone USA300 (CC8), a causa endêmica atual de CA-MRSA nos EUA (TURNER *et al.*, 2019). As linhagens correspondentes aos clones USA300 e USA400 se espalharam pelo mundo, mas

permanecem endêmicas principalmente nos EUA. Na Europa, as cepas de CA-MRSA são menos frequentes, sendo ST80-SCC*mecIV* (CC80) a linhagem mais prevalente, mas várias outras linhagens também são relatadas: ST1-SCC*mecIV*, ST5-SCC*mecIV*, ST8-SCC*mecIV*, ST22-SCC*mecIV*, ST30-SCC*mecIV*, ST59-SCC*mecV*, ST80-SCC*mecIV*, ST88-SCC*mecIV*, ST93-SCC*mecIV* e ST772-SCC*mecV* (LAKHUNDI e ZHANG, 2018). Vale ressaltar que a linhagem ST398-SCC*mecIV-V* de origem suína também foi relatada na Europa como patógeno humano fora de ambientes hospitalares. No Reino Unido, a maioria das infecções na comunidade é causada pelos clones EMRSA-15 (ST22-SCC*mecIV*) e EMRSA-16 (ST36-SCC*mecII*), e estes são atualmente relatados como os principais clones em hospitais do Reino Unido evidenciando a disseminação da comunidade para o hospital (KNIGHT *et al.*, 2012). O clone europeu ST80-SCC*mecIV* representa apenas uma pequena proporção de isolados no Reino Unido (ELLINGTON, 2009).

O Leste Asiático apresenta um cenário epidemiológico diferente, no qual o ST59-SCC*mecIV* é a linhagem CA-MRSA mais dominante, bem como ST30-SCC*mecIV*, e as linhagens HA-MRSA ST239-SCC*mecIII* e ST5-SCC*mecII* presentes nos hospitais. Os últimos clones hospitalares já foram detectados para ambientes comunitários, e também há evidências de CA-MRSA ST59-SCC*mecIV* e ST30-SCC*mecIV* se espalhando para hospitais (SONG *et al.*, 2011). Na Austrália, há uma diversidade de linhagens epidêmicas de CA-MRSA, sendo os clones ST93-SCC*mecIV-V* e ST30-SCC*mecIV* (provavelmente importados da Europa) os mais prevalentes (LAKHUNDI e ZHANG, 2018)

A principal linhagem de LA-MRSA pertence ao ST398, e tem sido documentada na Europa, América do Norte, Leste Asiático e África. Porém, apresenta menor prevalência e distribuição mundial em comparação com outras linhagens de MRSA. Isso pode demonstrar uma origem mais tardia através de diferentes fenômenos de seleção, dada a falta de relação filogenética desta linhagem com outras linhagens de CA-MRSA ou HA-MRSA (LAKHUNDI e ZHANG, 2018).

1.8. O enfoque de Saúde Única para controle da resistência antimicrobiana

Segundo a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO, 2010), o enfoque da Saúde Única consiste em “um mecanismo colaborativo, internacional e multidisciplinar para enfrentar ameaças e reduzir riscos de doenças infecciosas prejudiciais na interface homem-animal-ecossistema”. O órgão norte-americano *Food and Drug Administration* (FDA, 2022) define Saúde Única como “uma estratégia mundial para expandir colaborações e comunicações interdisciplinares em reconhecimento da interconexão da saúde humana, animal e ambiental”. Partindo da ideia de que a “Saúde Animal é a Saúde de Todos”, em 2021 a Organização Mundial de Saúde Animal (WOAH), também propôs que desafios como a resistência antimicrobiana devem ser enfrentados de maneira colaborativa, levando em conta a interconexão entre os seres humanos, animais e meio ambiente. Portanto, a partir das concepções expostas, pretende-se que os problemas que afetam a saúde sejam colocados de forma a abranger todo o ecossistema, já que as diferentes espécies, incluindo a humana, interagem com seus ambientes físico-químicos, em que o desequilíbrio de uma afeta o equilíbrio de outras.

Em 2014, a Assembleia Internacional de Saúde promovida pela Organização Mundial da Saúde, reconheceu, através da Resolução WHA67.25, a resistência antimicrobiana como uma ameaça global. Como consenso da Assembleia, países-membros adotaram em 2015 o Plano Global de Resistência Antimicrobiana, elaborado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em conjunto com a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) e a Organização Mundial de Saúde Animal (WOAH). O Plano adotou como base a visão da Saúde Única para combate da resistência antimicrobiana, partindo da ideia de que há a necessidade de uma coordenação entre toda a sociedade e setores multidisciplinares abrangendo esforços da medicina humana e veterinária, a agricultura, o meio ambiente, assim como assinalando a importância de manter os consumidores desses medicamentos bem-informados a respeito do seu uso. Segundo o documento, o objetivo do plano é assegurar continuidade do tratamento bem-sucedido e da prevenção de doenças infecciosas com medicamentos eficazes e seguros com garantia de qualidade, utilizados de forma responsável, e acessível a todos que deles necessitem. O plano também enfatiza que os países-membros desenvolvam seus próprios planos de ação a nível nacional em conformidade

com o plano global, e com vistas a atingir o objetivo proposto, o plano de ação global estabelece cinco objetivos estratégicos, que são: (1) Melhorar a conscientização e compreensão da resistência antimicrobiana; (2) fortalecer o conhecimento por meio da vigilância e da pesquisa; (3) reduzir a incidência de infecções; (4) otimizar o uso de agentes antimicrobianos; e (5) garantir investimentos sustentáveis no combate à resistência antimicrobiana (WHO, 2015).

Em 2022, a concepção de Saúde única é reforçada através de uma colaboração quadripartite entre OMS, FAO, WOAHA e o Programa das Nações Unidas para o meio Ambiente (UNEP), que juntas publicam o Plano de Ação Conjunto de Saúde Única, visando construir um desenvolvimento sustentável para as ameaças à saúde dos seres humanos, dos animais, das plantas e do meio ambiente (WHO, 2022b).

No Brasil, ações para o enfrentamento da resistência antimicrobiana já existem desde a década de 1969 (a exemplo do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA - como Ministério responsável pela regulamentação de antimicrobianos em animais). Contudo, somente em 2019 o país passou a adotar a abordagem da Saúde Única por meio da implementação do Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única (PAN-BR), pautando-se numa abordagem multissetorial conforme as diretrizes definidas pela OMS, FAO e WOAHA, com a articulação entre Ministério da Saúde, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), o MAPA, do Ministério das Cidades, entre outros órgãos. Como parte desse Plano, também foi implementado o Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos, no Âmbito da Agropecuária, reforçando um trabalho integrado entre diferentes áreas com foco na Saúde Única (BRASIL, 2018).

No campo da pesquisa, o Instituto Oswaldo Cruz conta com o Laboratório de Bacteriologia Aplicada a Saúde Única e Resistência Antimicrobiana (LabSUR), atuando no desenvolvimento de estudos em 15 linhas de pesquisa, que abarcam estudos de impactos na saúde humana, animal, vegetal e do meio ambiente (IOC, 2023).

Empreender e compreender esforços de pesquisa na perspectiva da Saúde Única é importante para proporcionar uma apreciação integral do problema da resistência de MRSA e suas características, através dos diversos cenários epidemiológicos no Brasil.

2. JUSTIFICATIVA

A vigilância de MRSA é fundamental para melhor compreender a carga de doença e a exposição de diferentes populações e regiões. Pouco se sabe sobre as linhagens de MRSA disseminadas e prevalentes para todas as regiões do Brasil. Um estudo realizado em hospitais de referência de Santa Catarina mostrou baixa prevalência de MRSA (4-8%), em oposição à média relatada de 29% em todo o Brasil (SILVEIRA *et al.*, 2015). Como tal, é necessário desenvolver um entendimento atual em relação à distribuição clonal de MRSA e a prevalência de genótipos de resistência.

O objetivo principal deste projeto foi sistematizar as informações disponíveis sobre cepas de MRSA estudadas no Brasil, com foco no entendimento da epidemiologia molecular dos subtipos de resistência a MRSA de diversos ambientes de pesquisa.

O objetivo do trabalho foi responder às seguintes perguntas:

- Qual é a prevalência de MRSA em populações de pessoas e animais, no Brasil?
- Quais são as linhagens de MRSA mais prevalentes isoladas em estudos brasileiros?
- Qual a distribuição geográfica das linhagens de MRSA prevalentes no Brasil?

As infecções por MRSA continuam a aumentar e sabendo-se que sua epidemiologia está em constante mudança, a grande variedade e o aumento da acessibilidade das ferramentas de tipagem de MRSA vêm da necessidade de caracterizar as cepas prevalentes e suas dinâmicas espaço-temporais de colonização e patogenicidade, a fim de melhor orientar esforços de controle de doenças infecciosas decorrente deste patógeno.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

- Sistematizar, organizar e descrever o conhecimento atual sobre a prevalência e diversidade genômica de populações de MRSA segundo estudos observacionais de biologia molecular realizados em todo o Brasil no período de 2012 a 2022.

3.2. Objetivos específicos

- Descrever as principais abordagens de estudo da pesquisa de tipificação molecular de clones MRSA realizadas em ambientes brasileiros.
- Caracterizar a dinâmica espaço-temporal populacional e a prevalência de linhagens MRSA encontradas em estudos brasileiros e ilustrar sua distribuição entre regiões.
- Descrever características de resistência aos antimicrobianos, de acordo com os resultados de caracterização fenotípica e genotípica de linhagens de MRSA isolados em ambientes brasileiros.
- Identificar lacunas de conhecimento sobre a epidemiologia e distribuição dos clones de MRSA na literatura brasileira atual e propor prioridades de pesquisa para controle destes microrganismos.

4. METODOLOGIA

Tratou-se de realizar uma Revisão Sistemática, projetada de acordo com as diretrizes PRISMA (PAGE *et al.*, 2021), de publicações que estudaram as populações de MRSA no Brasil nas áreas de Ciências Clínicas, Ciências Biológicas, Ciências Veterinárias, Relatórios de Órgãos Reguladores Governamentais e relatórios da Indústria Pecuária, realizados no período entre 2012-2022. Foram incluídas pesquisas publicadas revisadas por pares, publicações acadêmicas em repositórios de teses e anais de congressos e coleta de dados de fontes institucionais não revisadas por pares. Utilizou-se informações disponíveis publicadas somente nos idiomas inglês, português e espanhol.

4.1. Estratégia de Pesquisa

Realizou-se uma estratégia de busca com sensibilidade alta, visando incluir todas as publicações envolvendo MRSA estudadas no país.

Foram pesquisadas em bases de dados científicas eletrônicas para selecionar pesquisas originais. publicadas entre 2012-2022, usando termos de busca relevantes

para a epidemiologia molecular de MRSA no Brasil. Também foram realizadas buscas utilizando-se palavras-chave selecionadas em fontes de dados não indexadas ou não científicas, como repositórios de teses CAPES, publicações de órgãos governamentais responsáveis pela vigilância epidemiológica, ou monitoramento da resistência antimicrobiana no Brasil e na América Latina, e Publicações de Organizações da Indústria Pecuária. Complementou-se a busca por publicações de interesse com uma varredura visual das referências nas publicações selecionadas e do corpo do trabalho dos primeiros, últimos e autores correspondentes das publicações selecionadas.

4.1.1. Palavras-chave de Pesquisa

As principais palavras-chave (em 3 idiomas) para a busca bibliográfica foram: *Staphylococcus aureus* resistente à metilina, *MRSA*; *clones*, *clone*, *diversidade gênica*, *genética*, *epidemiologia molecular*, *tipagem molecular*, *técnicas genéticas*; *Brasil*, *América Latina*. As duas primeiras palavras-chave descrevem o objeto do estudo, as duas seguintes descrevem a área de estudo, sendo que as duas últimas definem as populações de estudo incluídas (Tabela 1).

Palavras-chave usadas para pesquisa, por classe		
Objeto de estudo	Área de estudo	População de estudo
MRSA	clones	brazil brasil brasil
Methicillin-resistant staphylococcus aureus staphylococcus aureus resistente à metilina staphylococcus aureus metilino resistente	clone	latin america américa latina latinoamérica
	genetic diversity diversidade genética diversidad genética	
	Genetics Genética Genética	
	molecular typing tipagem molecular tipificación molecular	
	molecular epidemiology epidemiologia molecular epidemiología molecular	
	genetic techniques técnicas genéticas técnicas genéticas	

Tabela 1. Palavras-chave (Inglês, Português, Espanhol) utilizadas para consultar bases de dados de pesquisa científica, organizadas por classe.

A estratégia de busca elaborou permutações alternativas usando as três classes de palavras-chave (Objeto AND área AND população) para permitir uma boa sensibilidade em nossa busca de estudo. Para fornecer maior sensibilidade, também realizou-se uma busca alternativa com combinações usando apenas as classes (Objeto AND População). Exemplos das combinações possíveis são descritos nas seções posteriores deste trabalho.

4.1.2. Fontes de dados

4.1.2.1 Índices de Pesquisa Publicados e Repositórios Científicos

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica de repositórios oficiais indexados para pesquisa em Ciências Biológicas, usando cadeias de caracteres de pesquisa

selecionadas criadas de acordo com as palavras-chave de pesquisa ou sua conversão para o próprio vocabulário de pesquisa do site (seção 4.1.2.4).

- PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina, NIH, governo dos EUA)
[URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>].
Repositório científico primário de pesquisas biomédicas do “National Library of Medicine” dos EUA.
- Scientific Electronic Library Online (SciELO) (em inglês)
[URL: <https://www.scielo.br/>]
- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)
[URL: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/>]
- Portal de Periódicos da CAPES
[URL: <http://www-periodicos-capes-gov-br.ez1.periodicos.capes.gov.br/>]
O Ministério da Educação do Brasil facilita o acesso à pesquisa através da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior). Através desse acesso, acessou-se coleções pagas e outras: Web of Science, SpringerLink Journals, Wiley-Blackwell Journals, Highwire Press, AUC Wiley, Journals@Ovid, DOAJ (Directory of Open Access Journals)

4.1.2.2 Outras Fontes de Dados Oficiais

Registros identificados de Organizações, Sites que estão envolvidos na vigilância epidemiológica da resistência antimicrobiana, surtos de doenças. Esse conjunto de fontes de dados representou principalmente dados agregados de locais clínicos, que têm a capacidade de diagnosticar e relatar cepas selecionadas de *S. aureus*:

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
[URL: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>]
- Organização Pan-Americana da Saúde.
[URL: <https://www.paho.org/en/topics/antimicrobial-resistance>]

4.1.2.3 Outras Fontes de Dados Acadêmicos

Usando as palavras-chave selecionadas, buscou-se teses publicadas no catálogo de teses de todo o Brasil, mantido pela CAPES.

[URL: <https://catalogodeteses.capes.gov.br/catalogo-teses/#!/>]

4.1.2.4 Pesquisa de índice: termos MeSH e outros

Pesquisa por índice de bases de dados indexadas fornecem seu próprio vocabulário de pesquisa, que é controlado e organizado hierarquicamente para classificar adequadamente os artigos disponíveis (NIH, 2023). Utilizou-se o exemplo do PubMed para ilustrar como a busca foi organizada

A busca no PubMed usando termos MeSH foi:

((MRSA[MeSH Terms]) OR (methicillin-resistant staphylococcus aureus[MeSH Terms])) AND ((clones[MeSH Terms]) OR (clone[MeSH Terms]) OR (genetic diversity[MeSH Terms]) OR (genetics[MeSH Terms]) OR (molecular epidemiology[MeSH Terms]) OR (molecular typing[Mesh Terms]) OR "Genetic Techniques"[Mesh Terms]) AND ((brazil[MeSH Terms]) OR (latin america[MeSH Terms]))

A busca alternativa no PubMed usando termos MeSH foi:

((MRSA[MeSH Terms]) OR (methicillin resistant staphylococcus aureus[MeSH Terms])) AND ((brazil[MeSH Terms]) OR (latin america[MeSH Terms]))

Assim como nos termos do PubMed e MeSH, sempre que possível, utilizou-se tipos de indexação das próprias bases de dados. Quando não disponível, utilizou-se uma pesquisa de texto livre, usando combinações das classes em nossas cadeias de caracteres.

As cadeias de caracteres de consulta completas e o número de resultados de cada consulta para cada base de dados indexada da estratégia de pesquisa estão contidos no Apêndice A.

4.1.2.5 Principais Autores

A partir da revisão da literatura, foram identificados os autores mais frequentes e os principais autores (primeiro, último e autor correspondente) a serem referenciados nos textos (ORCID, Site Pessoal, Google Acadêmico). Quando relevante, foram revisados seus outros trabalhos para incluir mais informações nesta revisão.

4.1.2.6 Listas de referência

A partir da revisão da literatura, identificou-se artigos referenciados com frequência e mais informações que poderiam ter sido perdidas com a palavra-chave e a pesquisa MeSH. Se relevante, esses outros artigos foram incluídos nesta revisão.

4.2. Critérios de Inclusão e Exclusão

4.2.1. Critérios de inclusão

- Estudos observacionais incluindo cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA) e sua epidemiologia molecular realizados entre 2012 e 2022 no Brasil (qualquer desenho de estudo: transversal, caso controle, coorte), realizados em ambientes clínicos, ocupacionais e na natureza.
- Publicações não revisadas por pares: Estudos de 2012-2022 no Brasil em livros de resumos de Conferências; Teses e Dissertações do sistema CAPES que estudam a epidemiologia molecular de MRSA.
- Relatórios Oficiais Governamentais, Não-Governamentais ou Internacionais, incluindo dados brasileiros coletados entre 2012-2022 que estudam a epidemiologia molecular de MRSA.

4.2.2. Critérios de exclusão:

- Estudos de *S. aureus* que não incluem nem quantificam cepas de MRSA.
- Estudos que não realizaram tipagem molecular (SCC*mec*, MLST ou outros).
- Estudos de caso ou outros estudos que não obtiveram amostras para informações de prevalência.
- Estudos que realizaram revisão sistemática ou metanálise.
- Resumos sem texto completo disponível e estudos com dados incompletos.
- Os estudos que não especificam a região onde foram realizados
- Comunicações informais (cartas ao editor, respostas).
- Artigos em outros idiomas que não o Inglês, o Português e o Espanhol.

4.2 Seleção dos estudos, coleta de dados e análise de vieses

Os resultados da busca e respectivas consultas foram exportados do índice de pesquisa usando os formatos de citação disponíveis (.ris, .nbib, etc), e, em seguida, importado para um banco de dados no Gerenciador de Referências EndNote (Clarivate Plc, PA-USA). Quando a exportação de citações não estava disponível, os dados eram inseridos manualmente no gerenciador de referências, usando as respectivas convenções de sintaxe. Para consolidação e limpeza das informações, os dados do gerenciador de citações foram exportados para uma planilha no Microsoft Excel (Microsoft Corp, WA-USA). Armazenou-se o primeiro, o último e o autor correspondente, ano e título do estudo para trabalhos científicos, primeiro autor/instituição, ano e título para outros tipos de publicações. Registrou-se a URL, termos DOI (quando disponível) para os resultados da consulta e publicações identificadas.

O primeiro autor selecionou os resultados das consultas de busca e revisou os Títulos e Resumos para avaliar sua adequação de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Os registros elegíveis foram identificados e selecionados na planilha Excel. O primeiro autor avaliou o texto completo dos estudos elegíveis, avaliou seu cumprimento dos termos de inclusão e exclusão e dados extraídos para análise.

Para cada estudo incluído em análise qualitativa foram coletadas informações referentes a: primeiro autor, último autor, data de publicação, período de estudo, tipo de estudo, população do estudo, N° de amostras *S. aureus* estudadas, N° de amostras de MRSA isoladas, e informações de tipagem molecular (SCC*mec*, tipagem MLST), que, em seguida, foram registrados na planilha Excel. A partir desses dados, foram realizadas análises estatísticas básicas das variáveis contínuas utilizando o pacote estatístico STATA (StataCorp, TX-USA).

Uma das principais limitações deste estudo foi ter sido conduzido por um único autor. A análise de viés não foi realizada devido a essa limitação: o padrão-ouro para triagem de viés em Revisões Sistemáticas requer pelo menos dois revisores para selecionar independentemente resumos e citações de texto completo, e geralmente um terceiro em caso de discrepâncias (LEFEBRE, 2019). Tentou-se compor isso selecionando estudos epidemiológicos bem delineados: focando naqueles com cenários de estudo bem definidos e com amostragem populacional para reduzir o viés de seleção, e utilizou-se a tipagem MLST-SCC*mec* como ferramenta de medida padrão para a caracterização de linhagens de MRSA para reduzir o viés de informação (STERNE, 2022).

5 RESULTADOS

Foram identificados 323 registros a partir da busca em bases indexadas, sendo 23 registros de outras fontes de dados e revisão de referências e autores listados (Apêndice A). Os resultados foram consolidados em 272 registros únicos.

Seguindo os critérios de inclusão, foram avaliados os títulos e resumos, e selecionou-se 97 artigos para avaliação do texto completo. Os principais motivos para a não inclusão dos resumos foram: estudos que não realizaram métodos de amostragem populacional, estudos cujo resultado primário não foi relacionado a estudos de MRSA, estudos experimentais realizados apenas com coletas de amostras laboratoriais, e estudos de MRSA que não realizaram tipagem molecular de MLST em conjunto com SCC*mec* para identificar linhagens de MRSA usando a Convenção proposta por ENRIGHT *et al.* (2000). A Figura 1 mostra o Fluxograma PRISMA utilizado para seleção dos estudos.

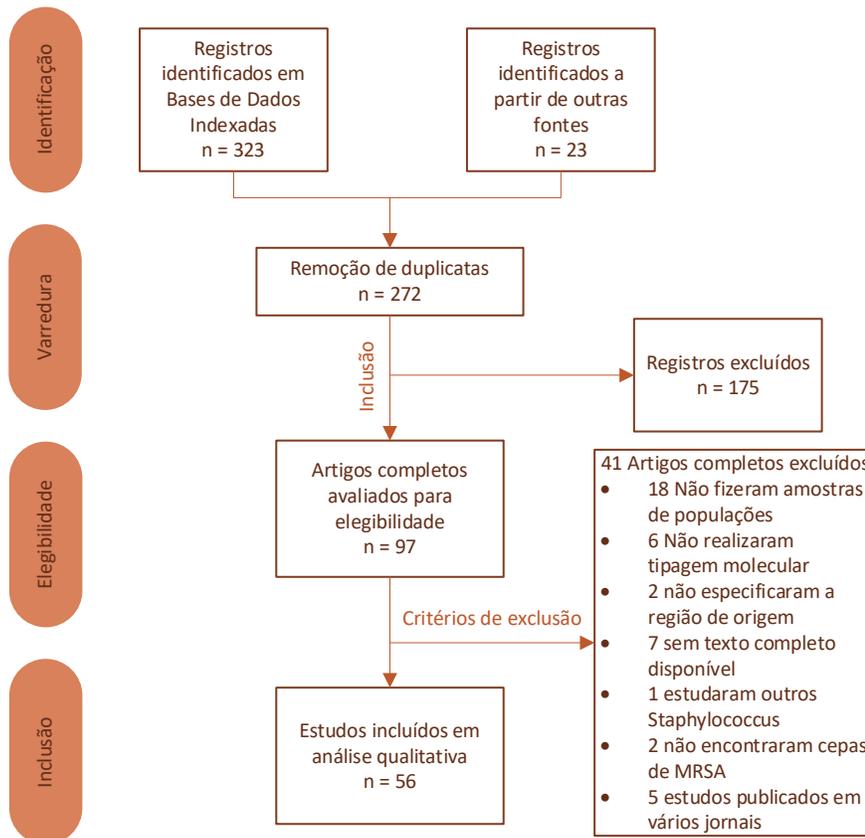


Figura 1. Fluxograma PRISMA para seleção de estudos.

Realizou-se avaliação na íntegra de 97 artigos, com exclusão de 41 estudos que não realizaram amostragem populacional (incluindo relatos de caso), não realizaram tipagem molecular, não especificaram a região de origem das amostras identificadas, não foram capazes de estudar cepas de *S. aureus* ou MRSA ou não tinham texto completo disponível para revisão pelo autor. Também foram encontradas 3 dissertações e teses que foram posteriormente publicadas como artigos revisados por pares e listadas em bases de dados indexadas, caso em que apenas as publicações indexadas foram consideradas para seleção final.

Os 56 artigos selecionados para análise qualitativa avaliaram a presença de cepas de MRSA em populações de diferentes regiões e cenários epidemiológicos do Brasil, e realizaram a tipagem molecular necessária para identificar a distribuição dos clones de MRSA.

A maioria dos estudos selecionados (54) utilizou estudos transversais (96,4%), principalmente em ambientes de saúde: 36 (64,3%) estudaram primariamente isolados clínicos de MRSA de populações de pacientes hospitalizados e profissionais de saúde, 16 (28,6%) realizaram estudos ambulatoriais principalmente em ambientes não hospitalares e na comunidade. Foram encontrados apenas 4 (7,1%) estudos referentes a isolados de MRSA obtidos de populações da pecuária.

A maior parte dos estudos foi realizada na região Sudeste do Brasil (30, 64,3%), agrupada principalmente em duas grandes regiões (Rio de Janeiro e São Paulo), com 21 (37,5%) estudos brasileiros sendo realizados nessas áreas. A região Sul foi a segunda mais estudada, com 10 (25%) dos estudos realizados em localidades do Rio Grande do Sul, Paraná ou, menos frequentemente, Santa Catarina. Verificou-se que 8 (14,3%) estudos foram realizados na região Nordeste, com poucos estudos realizados nas demais regiões do Brasil, particularmente na região Norte. É importante notar que dos poucos estudos com pecuária, 2 (50%) foram conduzidos em ambientes de agricultura industrial do Nordeste, o que poderia delinear diferentes objetivos de pesquisa em artigos relacionados a estudos pecuários.

As informações extraídas para análise qualitativa foram compiladas na Tabela 2, que resume as características populacionais dos estudos de MRSA incluídos.

Região	Nº de estudos	Número de estudos e suas populações-alvo (% da Região)	Número médio de isolados de <i>S.aureus</i> *	Prevalência média de MRSA (por <i>mecA</i>) (%)*	Número médio de isolados de MRSA em sítios anatómicos
Sul	10	Adultos (70) Comorbidades em adultos (30)	85 (22,5 - 122)	17,2 (4,8 – 34,8)	Corrente sanguínea 23,5 (8 - 55) Órgãos profundos 50 (7 – 75) Corrente sanguínea 23,5 (8 – 55) Fluídos corporais 44 Ferida Cutânea 5 (1 - 9)
Sudeste	36	Adultos (50) Comorbidades em adultos (31,1) Comorbidades em crianças (11,1) UTI (5,6)	110,71 (61 - 119)	30,3 (17,8 - 40,7)	Corrente sanguínea 57,8 (29-64,1) Narinas 44,1 (9,4 - 56) Sítio cirúrgico 43,7 (18-69) Fluido corporal 24 (4,8 – 42,7) Dispositivos médicos 10 (6 - 15) Ferida cutânea 12,7 (6 - 23) Pele intacta 12,7 (4 - 20) Órgão profundo 6
Norte	1	Profissionais da saúde (100)	284	3,2	-
Nordeste	8	Adultos (37,5) Comorbidades em adultos (37,5) UTI (25)	126,6	18,9 (3,4 – 34)	Fluídos corporais 10,7 (5 - 21) Narinas 14,3 (11 - 21)
Centro-oeste	1	Crianças (100)	64	6,3	Narinas 4

Tabela 2. Características basais de populações brasileiras de MRSA de acordo com a região brasileira do Estudo

* Médias calculadas a partir de valores obtidos de estudos individuais.

Os isolados de *S. aureus* obtidos das populações estudadas variaram entre vários ambientes de pesquisa: de 38 isolados em amostras de leite de uma planta de processamento, a 284 isolados obtidos de narinas dos profissionais de saúde, e até 600 isolados de múltiplos locais do corpo em um estudo hospitalar multicêntrico. A maioria dos estudos obteve uma média de 112,5 isolados de *S. aureus* (intervalo de confiança de 95%: 67,8 - 117,4). Para os isolados de MRSA (identificados pela presença de *mecA*), os estudos obtiveram uma média de 53 amostras (21 - 38,17). Quando possível, calculou-se a prevalência de MRSA dentro dos estudos a partir de isolados de *S. aureus mecA*

positivos: a prevalência média de isolados de MRSA dos estudos foi de 25,5% (14,1 - 29,5). O número médio de isolados de *S. aureus* e a prevalência média de MRSA entre as regiões brasileiras são mostrados na Tabela 2.

A maioria dos estudos foi realizada na região Sudeste do Brasil (64,3), com poucas publicações das regiões Norte e Nordeste (1,79% cada). A população mais frequente incluída nos estudos de prevalência de MRSA foi de pessoas adultas sem comorbidades. Estudos com adultos sem comorbidades representaram 50% de todos os estudos, e adultos com comorbidades foram incluídos em 21,4% dos estudos. O maior grupo de estudo em uma região envolveu adultos hospitalizados na região sudeste (34,6% dos estudos). Em geral, os demais estudos envolveram diferentes cenários populacionais: 26,9% dos estudos incluíram adultos de ambientes ambulatoriais com comorbidades, 15,3% incluíram adultos sem comorbidades. Estudos em crianças frequentemente envolveram crianças com comorbidades (12,5% dos estudos), uma vez que apresentam são fatores de risco que as tornam mais vulneráveis a doenças por MRSA (ZAOUTIS *et al.* 2006).

Vários sítios de isolamento foram utilizados em estudos de MRSA, sendo o swab de mucosa nasal o método mais comum (25 estudos), realizado tanto em ambiente hospitalar quanto ambulatorial (52% e 48%, respectivamente). A corrente sanguínea foi o segundo sítio mais comum (utilizado em 22 estudos), mas apenas em situações de estudo de HA-MRSA, dada a invasividade da infecção. O estudo de amostras de pele (tanto de pele íntegra quanto de feridas) contabilizou isolados obtidos em 17 estudos. Outros fluidos corporais (ex. secreção brônquica, leite) foram usados para amostragem em 14 estudos, incluindo 2 (50%) dos estudos em contextos da indústria pecuária. Apenas alguns (5 cada) estudos em ambientes hospitalares obtiveram isolados de infecções de tecidos profundos (pulmão, coração ou osso), ou de sítios cirúrgicos não especificados.

Uma alta proporção de isolados positivos de MRSA foi obtida de amostras de tecidos profundos e corrente sanguínea. A média de isolados totais de infecções da corrente sanguínea foi de 50,1 (19,8 - 55) por estudo: amostras de corrente sanguínea foram mais frequentes na região sudeste, com uma média de 57,8 (29 - 64,1) isolados por estudo. Apesar de ter sido realizada em poucos estudos, uma fonte frequente de

isolados positivos para MRSA em ambientes hospitalares foram tecidos profundos e sítios cirúrgicos nas regiões sul e sudeste, com 50 (7 - 75) e 43,7 (18 - 69) isolados, respectivamente. Um número de isolados positivos para MRSA foi proveniente de swab nasal, com uma média de 38,7 (3,31 - 117,7) isolados em estudos da região sudeste e 14,3 (11 - 21) em estudos da região nordeste.

A distribuição de clones de MRSA é fundamental para entender a dinâmica de disseminação e prevalência de MRSA. No entanto, uma magnitude de classificações e nomenclaturas em relação a MRSA surgiu a partir dos métodos de tipagem e local dos resultados da pesquisa (ex. clone Húngaro/Brasileiro). Quando possível, obteve-se informações utilizando a nomenclatura padronizada da linhagem genética (ST-SCC*mec*) ao invés do nome do clone.

A partir dos estudos selecionados, identificou-se 16 clones únicos de MRSA. Nas populações estudadas, os dois clones com maior prevalência média foram relacionados ao CA-MRSA: o clone pediátrico ST5-SCC*mec*IV (relacionado ao clone USA800), documentado em estudos com prevalência média de 42,1% (24,3 – 54,3) e o clone ST1-SCC*mec*IV (relacionado ao clone USA400) com 41,1% (5,5 – 100). O clone epidêmico brasileiro (BEC) pertencente a linhagem ST239-SCC*mec*III, é uma cepa do tipo HA-MRSA que apresentou a terceira maior prevalência média nesse estudo, com 26% (8,4 – 42,8), seguida pela linhagem ST5-SCC*mec*II (relacionada ao clone USA100, Nova York/Japão), outra cepa HA-MRSA. A quinta maior prevalência média foi da linhagem ST30-SCC*mec*IV (relacionada ao clone USA1100, Oceania/Pacífico Sudoeste) com 24,8% (18 - 38,1), uma cepa de CA-MRSA endêmica no sul da América do Sul. Outros clones de destaque foram observados em estudos isolados: linhagem ST8-SCC*mec*IV (relacionada ao USA 300) teve prevalência de 12,9%, linhagem ST45-SCC*mec*IVa (relacionada ao clone de Berlim) foi observado em 18,2% dos isolados em um estudo. Uma linhagem associada a LA-MRSA ST398-SCC*mec*V de origem suína foi observada em 18,2% dos isolados de MRSA em um estudo vindo da comunidade no nordeste.

A Figura 2 traz os dados da distribuição geográfica de linhagens de MRSA no Brasil.

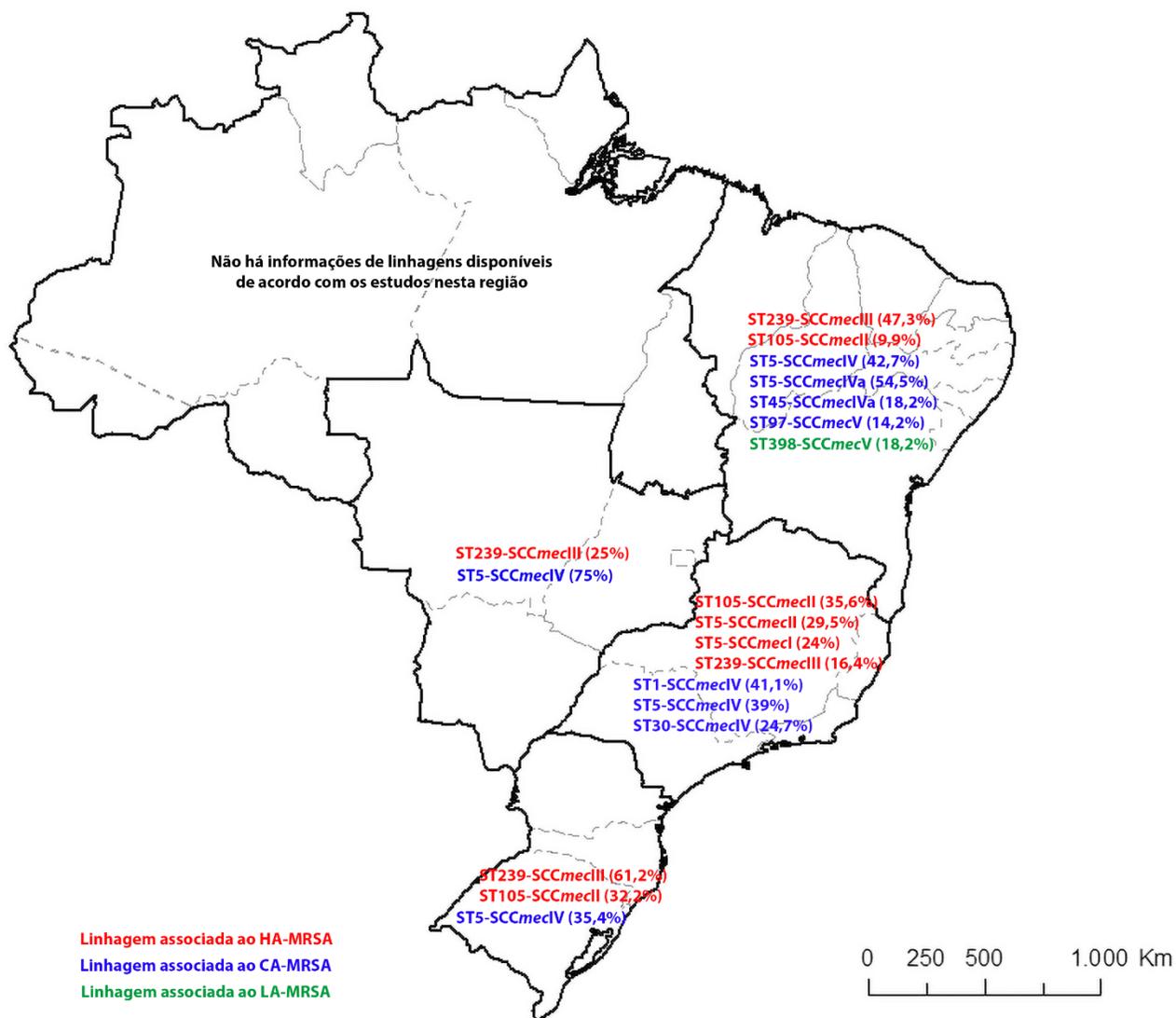


Figura 2. Distribuição geográfica de linhagens de MRSA no Brasil. As porcentagens representam a prevalência média de linhagens nos estudos.

6 DISCUSSÃO

6.1 A dinâmica populacional de MRSA no Brasil

6.1.2 Distribuição de clones clínicos de MRSA por regiões brasileiras: prevalência de linhagens derivadas da comunidade

O clone de alta predominância no presente trabalho foi o clone Pediátrico (USA800/ST5/CC5/SCC*mec*IV), caracterizado como CA-MRSA, e altamente distribuído no mundo todo. No Brasil, variantes do clone Pediátrico têm sido relatadas como causas de infecções em hospitais do Rio de Janeiro, Recife e Porto Alegre (COSTA, VIEIRA e ALVES, 2012). Adicionalmente, o relato da presença do clone Pediátrico no Brasil sugere que este clone está se instalando em hospitais brasileiros e se espalhando na comunidade, aumentando a probabilidade de expansão de seu reservatório (PEREIRA, RIBOLI e CUNHA, 2014). Variantes do clone pediátrico também têm causado infecções na Argentina e Colômbia e desenvolvido multirresistência em hospitais da América Latina (RODRIGUEZ-NORIEGA e SEAS, 2010). Esses estudos indicam a adaptabilidade de CA-MRSA para o ambiente hospitalar. Todavia, ressalta-se que, esses estudos são antigos, e, portanto, não se pode saber se refletem o cenário atual.

Em adição, o clone Pediátrico apresenta importantes fatores de virulência, tais como capacidade de formar biofilme e de produzir enterotoxinas. Esses fatores de virulência aumentam a patogenicidade bacteriana, agravando infecções principalmente em imunocomprometidos, crianças e idosos (ANDRADE *et al.*, 2020). Os estudos que identificaram o clone Pediátrico foram principalmente da região sudeste e sul, envolvendo os três cenários epidemiológicos. O número comparativamente baixo de estudos realizados em outras regiões limita o conhecimento da situação epidemiológica do MRSA no Brasil, corroborando que mais estudos devem ser realizados para analisar as taxas atuais.

Estudos mais antigos no Brasil indicavam a disseminação do clone epidêmico brasileiro (BEC ST239-SCC*mec*III) em 8 de 9 grandes hospitais de São Paulo entre 1990 e 1992. Nos anos seguintes, isolados de MRSA coletados em 5 diferentes hospitais universitários de diferentes regiões do país também indicavam a disseminação desse clone (LAKHUNDI e ZHANG, 2018).

Este clone apresenta algumas características que conferem maior capacidade de produzir biofilme, de aderir e invadir células epiteliais das vias aéreas humanas que

poderiam fornecer uma grande capacidade de disseminação mundial (AMARAL *et al.*, 2005). Neste contexto, BEC é responsável por um grande número de infecções por HA-MRSA em vários países da América do Sul e em outros continentes. Segundo estudo realizado por ANDRADE-FIGUEIREDO e LEAL-BALBINO (2016), BEC foi o clone MRSA mais comum observado, representando 61 % dos isolados de MRSA. As autoras também descreveram uma variabilidade dos padrões de PFGE (*Pulsed-field Gel Electrophoresis*) de isolados BEC, sugerindo uma divergência clonal ao longo do tempo. Essa observação reforça o relato de que essas alterações genéticas podem ter alguma significância em um cenário epidemiológico particular e pode corresponder a um instrumento importante de divergência clonal. Porém, cabe destacar que, as amostras coletadas pelas autoras no estudo foram isoladas em um período em que o clone BEC ainda tinha certa frequência, principalmente fora do eixo Rio de Janeiro e São Paulo, daí o motivo pelo qual reportou-se uma taxa alta do clone.

Outro ponto a se considerar sobre o clone BEC, é que suas amostras apresentam resistência aos beta-lactâmicos, como resistência ao cloranfenicol, ciprofloxacina, clindamicina, gentamicina, tetraciclina, eritromicina, lincomicina e sulfametoxazol-trimetoprima (COSTA, VIEIRA e ALVES, 2012). Contudo, há estudos que vêm relatando uma redução na frequência desse clone entre os isolados de HA-MRSA em aproximadamente 50% de todos os isolados de *S. aureus* (LAKHUNDI e ZHANG, 2018). CHAMON *et al.* (2017), apontam a substituição completa do BEC//ST239-SCC*mecl*III por outras linhagens em hospitais, evidenciando uma mudança no perfil epidemiológico de MRSA nos hospitais brasileiros. Nesta revisão, do total dos 56 estudos, foram encontrados 10 estudos com isolados do clone BEC, sendo a maioria deles (8) em hospitais da região sudeste, com isolados de ambientes hospitalares, ambulatoriais e pecuários.

Observou-se que estudos do nordeste relataram uma prevalência média do clone BEC de até 47,3%. No Sudeste, a prevalência média relatada do clone BEC foi de até 16,4%, sendo substituída por várias outras cepas associadas às linhagens evolutivas HA-MRSA e CA-MRSA. Os clones prevalentes relatados foram de diversas origens: ST105-SCC*mecl*II clone Rio de Janeiro (RdJ), o clone chileno/Cordobês ST5-SCC*mecl*I e o clone ST30-SCC*mecl*IV do Sudoeste Pacífico, bem como as linhagens prevalentes previamente

relatadas como aumentando no Brasil, como USA400 (ST1-SCC*mecIV*) e clone Pediátrico USA800 (ST5-SCC*mecIV*). No mesmo sentido, FIGUEIREDO e FERREIRA (2014) relatam que isolados do clone pediátrico superaram o clone BEC em hospitais.

Ainda existe a necessidade de controle epidemiológico desse clone, tendo em vista suas características virulentas e capacidade de disseminação. Vale lembrar que poucas foram as pesquisas encontradas nas demais regiões do Brasil sobre a epidemiologia de MRSA neste trabalho, sinalizando a importância de mais estudos nessas regiões para obtenção de maiores informações do cenário epidemiológico dos clones de MRSA.

Relevante chamar atenção ao clone RdJ. Esse clone, uma sublinhagem de ST105-SCC*mecII*, vem sendo relatado como causa predominante de infecções da corrente sanguínea, principalmente no Rio de Janeiro, além de apresentar alta taxa de multirresistência a antimicrobianos. Conforme trabalho de VIANA e colaboradores (2021), isolados do RdJ mostraram aumento da evasão dos mecanismos de fagocitose após exposição a células monocíticas. Além disso, fatores como a taxa de fagocitose e a atividade de compostos tóxicos liberados pelos monócitos, podem afetar o número de células bacterianas viáveis não fagocitadas. Convém pontuar, a necessidade de mais estudos sobre o fenótipo do clone RdJ, que ainda não está muito claro (VIANA *et al.*, 2021).

Neste trabalho foram identificados 5 estudos com isolados relacionados ao clone USA400 (CC1-ST1-SCC*mecIV*), todos na região sudeste. O clone USA400 foi o clone inicial de CA-MRSA descrito nos Estados Unidos e Canadá, e foi responsável por surtos comunitários de CA-MRSA com graves consequências, e tem sido um dos clones predominantes globalmente, sendo suscetível à maioria dos antibióticos não-lactâmicos (LAKHUNDI e ZHANG, 2018). Estudos vêm indicando isolados de USA400 causando infecções associadas a serviços de saúde (FIGUEIREDO e FERREIRA, 2014), apresentando um aumento expressivo em hospitais do Brasil (ANDRADE-FIGUEIREDO e LEAL-BALBINO, 2016; SANTOS, 2021), contendo múltiplos genes de resistência a antibióticos (FIGUEIREDO *et al.*, 2021). Além da região sudeste, não foram identificados isolados de USA400 nas demais regiões do país. A ausência de USA400 em outras

regiões também pode estar relacionada à falta geral de informações sobre clones de *S. aureus*.

Este estudo identificou o clone ST5-SCC*mecII* (USA100, Nova York/Japão), um dos principais clones circulando na América Latina (SILVEIRA *et al.*, 2015), e no mundo, tendo sido reportados casos em países de outros continentes como Austrália, Bélgica, Canadá, China, Dinamarca, França e Alemanha, com alta circulação nos Estados Unidos e Japão (COSTA, VIEIRA e ALVES, 2012). No Brasil, na década de 2000, inicialmente esse clone foi isolado em menor frequência do que o clone BEC. Contudo, foi gradativamente se espalhando no ambiente hospitalar. A presença em hospitais brasileiros foi um marco histórico, pois, além de sua disseminação, o clone Nova York/Japão apresentou resistência aos antibióticos β -lactâmicos, ciprofloxacina, eritromicina e clindamicina, dificultando o tratamento dos pacientes (ANDRADE *et al.* 2020). Mais recentemente, estudos têm relatado o aumento da presença desse clone nos hospitais do Brasil (ANDRADE-FIGUEIREDO e LEAL-BALBINO, 2016). Em trabalho conduzido em hospital do Rio de Janeiro, CHAMON *et al.* (2017) obteve como resultado a disseminação do clone Nova York/Japão.

O clone Oceania Southwest Pacific (ST30-SCC*mecIV*, relacionado ao USA1100) foi o quinto clone de maior prevalência. Esse clone, primeiro tipo de SCC*mecIV* reportado no país e ao redor da América Latina, é produtor da toxina PVL e causa infecções de pele, artrite séptica e infecções em tecidos moles em indivíduos imunocomprometidos na comunidade (COSTA, VIEIRA e ALVES, 2012). O clone Oceania Southwest Pacific é um dos principais clones mundialmente disseminados (LAKHUNDI e ZHANG, 2018), com relatos de aumento de incidência de isolados em hospitais do Brasil (ANDRADE-FIGUEIREDO e LEAL-BALBINO, 2016).

6.1.3 Clones não clínicos de MRSA no Brasil: Resultados dos estudos de LA-MRSA

Outro resultado que pode ser extraído da pesquisa diz respeito aos clones encontrados em hospitais do sudeste (ST239-SCC*mecIII* ou BEC, ST5-SCC*mecIV* ou USA800/Pediátrico), os quais também são prevalentes em estudos com animais no sul do país. Não há muitos dados gerais sobre isolados provenientes da região sul, o que

permitiria compreender a transmissão entre ambientes hospitalar, comunitário e pecuário. SILVEIRA *et al.*, 2015 - encontraram diversos SCCmec em ambientes hospitalares (III, II, IVa, IVc, IVb) em Santa Catarina, embora não se tenha informações precisas sobre os tipos clonais, a diversidade de elementos SCCmec sugere que a região sul apresenta múltiplas linhagens de MRSA.

6.2 Compreendendo a lacuna de conhecimento: distribuição do financiamento em pesquisa e oportunidades de melhoria

Constatou-se que a maioria dos estudos prioriza a região sudeste, limitando-se, em sua maioria, à assistência à saúde hospitalar e ambulatorial (comunidade).

Instituições de pesquisa de destaque são mais competitivas em termos de acesso a apoio financeiro, e um fator de concentração de financiamento é a experiência internacional, ou seja, contatos estabelecidos entre instituições parceiras (EBADI e SCHIFFAUEROVA, 2015). Nesse sentido, pode-se considerar que uma das razões para a maior parte dos estudos serem predominantes na região sudeste pode ser atribuída ao fato de que a distribuição da produção científica concentra-se com maior abrangência nessa região, que historicamente possui importantes instituições de ensino e pesquisa (SUZIGAN e ALBUQUERQUE, 2011).

Em 2017, o estado São Paulo permanecia como o grande centro de produção científica e tecnológica no Brasil, com investimentos de cerca de 70% em gastos nessas áreas. O investimento por parte do setor empresarial em pesquisa também é maior na região sudeste, que agrega, ao lado da região sul, aproximadamente 90% de empresas atuantes em pesquisa. No período entre 2014 a 2017, o estado de São Paulo correspondia a 49% da participação nas despesas com pesquisa, e em 2017 representava 32% do PIB nacional. Além disso, outro fator da preeminência de São Paulo no campo da pesquisa e desenvolvimento é a combinação de universidades públicas como USP (Universidade de São Paulo), UNICAMP (Universidade Estadual de Campinas), UNESP (Universidade Estadual Paulista), que se constituem fortes instituições, bem como fundos de pesquisa administrados pela FAPESP (Fundação de

Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) (UNESCO, 2021). No Rio de Janeiro, há um cenário similar devido à presença de grandes universidades como a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), que apresenta elevado número de publicações científicas (SANTOS, BARROS e DELDUQUE, 2019), além de o Rio de Janeiro apresentar o segundo maior PIB do país (IBGE, 2022).

Em estudo sobre a epidemiologia de MRSA no Brasil, SANTOS e colaboradores. (2021) obteve a mesma conclusão deste trabalho, ou seja, de que a maioria dos estudos sobre MRSA se concentram no eixo sudeste, e sul, ressaltando a necessidade de mais investimentos em pesquisas nas regiões Norte, Nordeste e Centro-oeste.

6.3 Limitações do estudo

As principais limitações deste estudo devem-se, principalmente, ao desenho metodológico, e também à realidade das atividades de pesquisa no Brasil.

Usando uma metodologia de Revisão Sistemática, o fato de este estudo ter um único pesquisador significou que faltava uma maneira adequada de conduzir a análise de risco de viés durante a seleção do estudo. O desenho do estudo pretendeu compensar isso com critérios rígidos de inclusão e exclusão. De modo geral, buscou-se definir uma questão de pesquisa precisa, que se concentrasse principalmente em descrever a prevalência de linhagens MRSA identificadas por pesquisadores brasileiros, usando estudos populacionais.

Os critérios estritos de inclusão e exclusão podem sub-representar determinados ambientes de pesquisa. Por exemplo, este estudo não foi desenhado para incluir coleções de amostras laboratoriais, a menos que o estudo especificasse claramente sua origem geográfica e populacional. Precisa-se considerar, também que, embora o uso de uma ferramenta bem definida como a tipagem molecular MLST-SCC*mec* para o desfecho primário resulte em definições claras de linhagens de MRSA, isso poderia ter sub-representado estudos de locais com poucos recursos, que carecem de investimento adequado para implementar tais técnicas, ou aqueles estudos cujos resultados não foram publicados usando esses padrões.

Outra das limitações metodológicas do presente estudo foi a não inclusão de amostras coletadas do meio ambiente, como rios, lagos e parques públicos. Acredita-se que a inclusão desses sítios poderia contribuir para a ampliação do objeto da pesquisa, permitindo ter uma maior análise epidemiológica. Contudo, o objetivo da pesquisa foi estudar a prevalência de MRSA, a partir de estudos populacionais.

Este estudo forneceu apenas análises estatísticas básicas, dada a sua natureza de estudo descritivo, não se pretendeu submeter a testes de hipóteses, nem realizar cálculos de metanálise. A partir dos resultados obtidos, foram encontrados poucos estudos nas regiões Norte e Centro-Oeste do Brasil, em comparação com a região Sudeste. Portanto, alguns dados para cálculos de prevalência e análise estatística estavam faltantes ou não tinham poder estatístico.

7 CONCLUSÃO

É importante que a comunidade científica e os atores governamentais tomem medidas para uma compreensão mais completa da epidemiologia da pandemia de MRSA no Brasil. Dada a vastidão e diversidade do território brasileiro e suas extensas fronteiras entre diferentes países da América do Sul, há uma infinidade de cenários epidemiológicos diferentes. Como documentado neste estudo - com evidências reconhecidamente limitadas - ainda há diferenças significativas entre clones de ambientes hospitalares e os da comunidade. No entanto, clones de MRSA comandam um cenário de mudanças que se pode vislumbrar principalmente na região Sudeste do Brasil devido a viés de informação. A abordagem da Saúde Única fornece uma compreensão da abordagem multidisciplinar necessária, e as decisões políticas são imperiosas para resolver este problema complexo em tempo útil.

5. REFERÊNCIAS

- ABDULLAHI, Idris Nasie *et al.* **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.
- AHMAD-MANSOUR, N.; *et al.* **Staphylococcus aureus Toxins: An Update on Their Pathogenic Properties and Potential Treatments.** Toxins, 13, n. 10, p. 677, 2021.
- AIRES-DE-SOUSA, M. **Methicillin-resistant Staphylococcus aureus among animals: current overview.** Clinical Microbiology and Infection 23 (2017) 373e380.
- ALGAMMAL, Abdelazeem M. *et al.* **Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA): One Health perspective approach to the bacterium epidemiology, virulence factors, antibiotic-resistance, and zoonotic impact.** Infect Drug Resist. 2020. 13: 3255–3265.
- Amaral MM *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.** Journal of Infectious Diseases 192: 801-810. 2005.
- ANDRADE-FIGUEIREDO, Mariana; LEAL-BALBINO, Tereza Cristina. **Clonal diversity and epidemiological characteristics of Staphylococcus aureus: high prevalence of oxacillin-susceptible mecA-positive Staphylococcus aureus (OS-MRSA) associated with clinical isolates in Brazil.** BMC Microbiology (2016) 16:115.
- ANDRADE, Mariana Moreira *et al.* **The history of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Brazil.** Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology/2020.
- AVMA. American Veterinary Medical Association. **Antimicrobial resistant pathogens affecting animal health in the United States.** Disponível em: <<https://www.amr-insights.eu/antimicrobial-resistant-pathogens-affecting-animal-health-in-the-united-states/>>. Acesso em: 26 abril 2023.
- BASSETTI, Matteo *et al.* **Multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae: challenges for treatment, prevention and infection.** Expert Review of Anti-Infective Therapy. 2018; 16:749-61.
- BOUCHER; Helen W. *et al.* **Bad Bugs, No drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America.** Clinical Infectious Diseases 2009; 48:1–12.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes em serviços de saúde.** 2021a.

Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/manual-prevencao-de-multirresistentes7.pdf>>. Acesso em 02 abr.2023.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Contaminantes em alimentos. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/alimentos/contaminantes>>. Acesso em: 04 maio 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Boletim Epidemiológico nº32. Informe sobre surtos notificados de doenças transmitidas por água e Alimentos, Brasil, 2016-2019**. 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dtha/publicacoes/distribuicao-temporal-dos-surtos-notificados-de-doencas-transmitidas-por-alimentos-2013-brasil-2007-2015.pdf/view>>. Acesso em 04 abr.2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Boletim Epidemiológico nº 50. Meningite bacteriana não especificada no Brasil 2007 - 2016: desafio para a vigilância das meningites**. 2019. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/meningite/publicacoes/boletim-epidemiologico-volume-50-no-03.pdf/view>>. Acesso em: 04 abr.2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual Integrado de Vigilância, Prevenção e Controle de Doenças Transmitidas por Alimentos**. 2010. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/doencas-diarreicas-agudas/manual-integrado-de-vigilancia-e-controle-de-doencas-transmitidas-por-alimentos.pdf/view>>. Acesso em: 04 abril 2023.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Saúde Política Externa: os 20 anos da Assessoria de Assuntos Internacionais de Saúde (1998-2018)**. 2018. Disponível em: <<https://www.rets.epsjv.fiocruz.br/biblioteca/saude-e-politica-externa-os-20-anos-da-assessoria-de-assuntos-internacionais-de-saude>>. Acesso em: 08 maio 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Vigilância epidemiológica das doenças de transmissão hídrica e alimentar: manual de treinamento**. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/doencas-transmitidas-por-alimentos-dta/manual_dtha_2021_web.pdf/view>. Acesso em: 04 abr2023.

CARNEIRO AGUIAR, Renata Amanda *et al*. **Graduate Student Literature Review: Enterotoxigenic potential and antimicrobial resistance of staphylococci from Brazilian artisanal raw milk cheeses**. Journal of Dairy Science Vol. 105 No. 7, 2022

CDC, Centers For Disease Control and Prevention. **Infographic: Antibiotic Resistance The Global Threat.** 2019a. Disponível em: <[https://www.cdc.gov/globalhealth/infographics/antibiotic-resistance/antibiotic resistance global threat.htm](https://www.cdc.gov/globalhealth/infographics/antibiotic-resistance/antibiotic%20resistance%20global%20threat.htm)>. Acesso em: 10 abril 2023.

CDC, Centers For Diseases Control and Prevention. **More People in the United States Dying from Antibiotic-Resistant Infections than Previously Estimated.** 2019b. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/media/releases/2019/p1113-antibiotic-resistant.html>>. Acesso em: 10 abril 2023.

CDC, Centers For Diseases Control and prevention. **Antibiotic resistance threats in the United States 2019.** 2019c. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>>. Acesso em 12 abril 2023.

CDC, Centers For Diseases Control and prevention. **National Healthcare Safety Network (NHSN).** 2023. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/nhsn/index.html>>. Acesso em: 12 abril 2023.

CHAMBERS, H. F.; DELEO, F. R. **Waves of resistance: Staphylococcus aureus in the antibiotic era.** Nature Reviews Microbiology, 7, n. 9, p. 629-641, 2009/09/01 2009.

CHAMON, Raiane Cardoso *et al.* **Complete substitution of the Brazilian endemic clone by other methicillin-resistant Staphylococcus aureus lineages in two public hospitals in Rio de Janeiro, Brazil.** Braz J Infect Dis 21 (2). Mar-Apr 2017

CHAO, C. M.; LAI, C. C.; YU, W. L. **Epidemiology of extended-spectrum β -lactamases in Enterobacterales in Taiwan for over two decades.** Front Microbiol, 13, p. 1060050, 2022.

CHEUNG, G. Y. C *et al.* **Pathogenicity and virulence of Staphylococcus aureus.** Virulence, 12, n. 1, p. 547-569, Dec 2021.

COSTA, Thaína Miranda da; VIEIRA, Valéria; ALVES, Fábio Aguiar. **Update on major clones of methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonizing and/or infecting humans and its distribution in Brazil.** Cadernos UniFOA. Ed. 19 – Agosto/ 2012.

COUTO, N.; BELAS, A.; KADLEC, K.; SCHWARZ, S. *et al.* **Clonal diversity, virulence patterns and antimicrobial and biocide susceptibility among human, animal and environmental MRSA in Portugal.** J Antimicrob Chemother, 70, n. 9, p. 2483-2487, Sep 2015.

CRESPO-PIAZUELO, Daniel; LAWLOR, Peadar G. **Livestock-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus (LA-MRSA) prevalence in humans in close contact with animals and measures to reduce on-farm colonisation.** Irish Veterinary Journal volume 74, Article number: 21 (2021).

EBADI, Ashkan; SCHIFFAUEROVA, Andrea. **How to boost scientific production? A statistical analysis of research funding and other influencing factor**. Springer online: 04 January 2016.

ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control. **Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2020 data**. 2022a. Disponível em: <<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data>>. Acesso em: 13 abril 2023.

ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control. **Surveillance Atlas of Infectious Diseases**. 2022b. Disponível em: <<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4>>. Acesso em: 13 abril 2023.

ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control.

EL GHANY, Wafaa A. Abd. **Staphylococcus aureus in poultry, with special emphasis on methicillin-resistant strain infection: A comprehensive review from one health perspective**. International Journal of One Health. 2021; 7(2): 257-267.

ENRIGHT, Mark C. *et al.* **The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)**. PNAS. Maio 28, 2002- vol. 99. no. 11

ENRIGHT, Mark C *et al.* **Multilocus Sequence Typing for Characterization of Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible Clones of *Staphylococcus aureus***. Journal of Clinical Microbiology, Mar. 2000, p. 1008–1015.

FAO, Food and Agriculture Organization of the United Nations. **Thoughts of FAO on 'One Health'**. 2010. Disponível em: <<https://www.fao.org/3/al840e/al840e00.pdf>>. Acesso em: 07 maio 2023.

FDA, Food and Drug Administration. **Cross-cutting: One Health Initiative**. 2022. Disponível em: <<https://www.fda.gov/science-research/focus-areas-regulatory-science-report/cross-cutting-topics-one-health-initiative>>. Acesso em: 07 maio 2023.

FIGUEIREDO, Agnes M.S *et al.* **Reductive Evolution of virulence repertoire to drive the divergence between community-and hospital-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of the ST1 lineage**. Virulence 2021, Vol. 12, No. 1, 951–967.

FIGUEIREDO, Agnes Marie Sá; FERREIRA, Fabienne Antunes. **The multifaceted resources and microevolution of the successful human and animal pathogen methicillin-resistant *Staphylococcus aureus***. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 109(3): 265-278, 2014

FIGUEIREDO et al. **The role of biofilms in persistent infections and factors involved in ica-independent biofilm development and gene regulation in *Staphylococcus aureus***. *Critical reviews in microbiology*, 2017 Sep;43(5):602-620.

FOUNOU, Raspail Carrel *et al.* **Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis**. *PLoS one*, v. 12, n. 12, p. e0189621, 2017.

GBD 2019 ANTIMICROBIAL RESISTANCE COLLABORATORS. **Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019**. *Lancet*, 400, n. 10369, p. 2221-2248, Dec 17 2022.

GELATTI, Luciane Cristina *et al.* ***Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina: disseminação emergente na comunidade**. *An. Bras. Dermatol.* 84 (5). Out 2009

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Produto Interno Bruto – PIB-2022**. Disponível em: <<https://ibge.gov.br/explica/pib.php/>>. Acesso em 31 maio 2023.

IOC, Instituto Oswaldo Cruz. **Laboratório de Bacteriologia Aplicada a Saúde única e Resistência Antimicrobiana**. 2023. Disponível em: <<https://www.ioc.fiocruz.br/labsur>>. Acesso em: 08 maio 2023.

JOLLEY, K. A.; BRAY, J. E.; MAIDEN, M. C. J. **Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications**. *Wellcome Open Res*, 3, p. 124, 2018.

KIM, Dae-Wi; CHA, Chang-Jun. **Antibiotic resistome from the One-Health perspective: understanding and controlling antimicrobial resistance transmission**. *Experimental & Molecular Medicine* volume 53, pages 301–309 (2021).

KNIGHT, G. M *et al.* **Shift in dominant hospital-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (HA-MRSA) clones over time**. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67, n. 10, p. 2514-2522, 2012.

LAKHUNDI, Sahreena; ZHANG, Kunyan. **Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: molecular characterization, evolution and epidemiology**. *Clin Microbiol Rev.* 2018 Sep 12;31(4):e00020-18.

LAXMINARAYAN, R. *et al.* **Antibiotic resistance-the need for global solutions**. *Lancet Infect Dis*, 13, n. 12, p. 1057-1098, Dec 2013.

LEFEBVRE, C.; GLANVILLE, J.; BRISCOE, S.; LITTLEWOOD, A. *et al.* **Searching for and selecting studies**. IN: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, 2019. p. 67-107.

LOWY, Franklin D. **Antimicrobial resistance: the example of Staphylococcus aureus**. J. Clin. Invest. 111:1265–1273 (2003).

LEME, Rodrigo Cuiabano Paes; BISPO, Paulo José Martins. **Community-genotype methicillin-resistant Staphylococcus aureus skin and soft tissue infections in Latin America: a systematic review**. braz j infect dis 2021;25(1)

NAGHAVI, Monsen *et al.* **Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systemic analysis**. Lancet 2022; 399: 629–55.

NAVIDINIA, Masoumeh. **The clinical importance of emerging ESKAPE pathogens in nosocomial infections**. Journal of Paramedical Sciences (JPS). Summer 2016 Vol 7, No3.

RODRIGUEZ-NORIEGA, Eduardo; SEAS, Carlos. **The changing pattern of methicillin-resistant staphylococcus aureus clones in Latin America: implications for clinical practice in the region**. Braz J Infect Dis 14 (suppl 2) • Dec 2010.

O'NEILL, Jim. **Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations**. London: Review on antimicrobial resistance, 2016.

ONU, Organização das Nações Unidas. **Mundo tem 600 milhões de casos de doenças por alimentos contaminados todos os anos**. 2021. Disponível em: <<https://news.un.org/pt/story/2021/06/1752552>>. Acesso em: 05 maio 2023.

OPAS, Organização Pan-Americana da Saúde. **Resistência antimicrobiana**. 2020. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/resistencia-antimicrobiana>>. Acesso em: 11 abril 2023.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I. et al. **The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews**. Bmj, 372, p. n71, Mar 29 2021.

PENNA, Bruno *et al.* **Comparative genomics of MRSA strains from human and canine origins reveals similar virulence gene repertoire**. Scientific Reports vol. 11, Article number: 4724 (2021).

PENDLETON, Jack N; GORMAN, Sean P. e GILMORE, Brendan F. **Clinical relevance of the ESKAPE pathogens**. Expert Rev. Anti. Infect. Ther. 11(3), 297-308 (2013).

PEREIRA, Valéria Cataneli; RIBOLI, Danilo Flávio Moraes; CUNHA, Maria de Lourdes de Souza da. **Characterization of the clonal profile of MRSA isolated in neonatal and pediatric intensive care units of a University Hospital**. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2014; 13: 50.

RAMMELKAMP, Charles H; MAXON, Thelma. **Resistance of Staphylococcus aureus to the Action of Penicillin.** Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, v. 51, n. 3, p. 386-389, 1942.

RIBEIRO, A.; *et al.* **First report of infection with community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in South America.** Journal of clinical microbiology, 43, n. 4, p. 1985-1988, 2005.

RICE, Louis B. **Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE.** JID 2008:197.

ROCA I, Akova M, *et al.* **The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention.** New microbes and New infections. 2015; 6:22-29.

SAKR, A.; *et al.* **Staphylococcus aureus Nasal Colonization: An Update on Mechanisms, Epidemiology, Risk Factors, and Subsequent Infections.** Front Microbiol, 9, p. 2419, 2018.

SANDE-BRUIJNSMA, Nienke van de *et al.* **Impact of livestock-associated MRSA in a hospital setting.** Antimicrobial Resistance and Infection Control volume 4, Article number: 11 (2015).

SANTOS, Alethele de Oliveira; BARROS, Fernando Passos Cupertino de; DELDUQUE, Maria Célia. **A Pesquisa em saúde no Brasil: desafios a enfrentar.** Saúde debate 43 (spe5) 19 Jun 2020Dez 2019.

SANTOS, Suelen Cristina Gomes dos. *et al.* **Epidemiologia molecular de Staphylococcus aureus no Brasil: elevada frequência de clones epidêmicos|pandêmicos, CA-MRSA e perspectivas futuras.** Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.7, n.4, p. 35734-35751 apr 2021.

SILVA, José Genivaldo *et al.* **First report of a livestock-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus ST126 harboring the mecC variant in Brazil.** Transboundary Emergency Diseases. 2021 May; 68(3):1019-1025.

SILVA, Anderson Clayton da; RODRIGUES, Marjory Xavier; SILVA, Nathália Cristina Cirone. **Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in food and the prevalence in Brazil: a review.** Brazilian Journal of Microbiology. 2019 Mar;51(1):347-356.

SILVEIRA, Alessandro C. O *et al.* **MRSA from Santa Catarina State, Southern Brazil: Intriguing epidemiological differences compared to other Brazilian regions.** Brazilian Journal Infections Disease 19 (4). Jul-Aug 2015.

SONG, J.-H.; *et al.* **Spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus between the community and the hospitals in Asian countries: an ANSORP study.** Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 66, n. 5, p. 1061-1069, 2011.

STERNE JAC, HERNÁN MA, MCALEENAN A, REEVES BC, HIGGINS JPT. Chapter 25: **Assessing risk of bias in a non-randomized study**. IN: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (Feb 2022). Disponível em: <<https://training.cochrane.org/handbook>>. Acesso em: 13 jun 2023.

SUZIGAN, Wilson; ALBUQUERQUE, Eduardo da Motta e. **The underestimated role of universities for the Brazilian system of innovation. Brazil**. J. Polit. Econ. 31 (1) Mar 2011.

TAMMA, P. D.; *et al.* **A Primer on AmpC β -Lactamases: Necessary Knowledge for an Increasingly Multidrug-resistant World**. Clin Infect Dis, 69, n. 8, p. 1446-1455, Sep 27 2019.

TREEPONG, P.; *et al.* **Global emergence of the widespread Pseudomonas aeruginosa ST235 clone**. Clin Microbiol Infect, 24, n. 3, p. 258-266, Mar 2018.

TURNER, N. A. *et al.* **Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an overview of basic and clinical research**. Nature Reviews Microbiology, 17, n. 4, p. 203-218, 2019/04/01 2019.

UNESCO. Organização das Nações Unidas para a Educação, Ciência e Cultura. **Relatório de Ciências da Unesco: a corrida contra o tempo por um desenvolvimento mais inteligente**. 2021. Disponível em: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000377250_por>. Acesso em: 31 maio 2030.

VERGHESE, B *et al.* **A combined multi-virulence-locus sequence typing and Staphylococcal Cassette Chromosome mec typing scheme possesses enhanced discriminatory power for genotyping MRSA**. Infection, Genetics and Evolution, 12, n. 8, p. 1816-1821, 2012/12/01/ 2012.

VIANA, Alice Slotfeldt *et al.* **Multidrug-Resistant Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Associated with Bacteremia and Monocyte Evasion**, Rio de Janeiro, Brazil. Emerg Infect Dis. 2021 Nov; 27(11): 2825–283.

VINCZE, Szilvia *et al.* **Alarming Proportions of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in Wound Samples from Companion Animals, Germany 2010-2012**. PLoS One. 2014 Jan 20; 9(1): e85656.

WOAH, World Organisation for Animal Health. **Animal Health is everyone's health**. 2021. Disponível em: <<https://woah-report2021.org/en/>>. Acesso em: 07 maio 2023.
WOAH, World Organisation for Animal Health. **Antimicrobial resistance**. 2023 Disponível em: <<https://www.woah.org/en/what-we-do/global-initiatives/antimicrobial-resistance/>>. Acesso em 14 abril 2023.

WHO, World Health Organization. **Antimicrobial resistance**. 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>>. Acesso em: 09 abril 2023.

WHO, World Health Organization. **Antimicrobial resistance. Draft global action plan on antimicrobial resistance. Report by the Secretariat**. Executive Board. 136 th session. Provisional agenda item 8.1. 12 dezembro 2014.

WHO. World Organization. **Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022**. 2022a. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>>. Acesso em: 10 abril 2023.

WHO, World Health Organization. **Global Action Plan on Antimicrobial Resistance**. 2015. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>>. Acesso em: 05 maio 2023.

WHO, World Health Organization. **Health care without avoidable infections: The critical role of infection prevention and control**. 2016. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/health-care-without-avoidable-infections-the-critical-role-of-infection-prevention-and-control>>. Acesso em: 11 abril 2023.

WHO, World Health Organization. **One health joint plan of action (2022-2026): working together for the health of humans, animals, plants and the environment**. 2022b. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240059139>>. Acesso em: 09 maio 2023.

WHO, World Health Organization. **WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed**. 2017. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>>. Acesso em 11 abril 2023.

ZAOUTIS, T. E, *et al.* **Clinical and molecular epidemiology of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections among children with risk factors for health care-associated infection: 2001-2003**. *Pediatr Infect Dis J*, 25, n. 4, p. 343-348, Apr 2006.

APÊNDICE A –

Tabela A1. Estratégia de busca - PubMed

Termos de busca: Termos MeSH

Filtros: data

Combinação	Estratégia de busca – PubMed (13/05/2023)	Registros encontrados
1	((MRSA[MeSH Terms] OR (methicillin-resistant staphylococcus aureus[MeSH Terms])) AND ((clones[MeSH Terms] OR (clone[MeSH Terms] OR (genetic diversity[MeSH Terms] OR (genetics[MeSH Terms] OR (molecular epidemiology[MeSH Terms] OR (molecular typing[Mesh Terms] OR "Genetic Techniques"[Mesh Terms]) AND ((brazil[MeSH Terms] OR (latin america[MeSH Terms])) Filtrado por data: 01/01/2012 – 31/12/2022	53
2	((MRSA[MeSH Terms] OR (methicillin resistant staphylococcus aureus[MeSH Terms])) AND ((brazil[MeSH Terms] OR (latin america[MeSH Terms])) Filtrado por data: 01/01/2012 – 31/12/2022	147
Total de registros únicos		147

Tabela A2. Estratégia de busca – SciELO

Termos de busca: descritor de assuntos ()

Filtros: ano

Combinação	Estratégia de busca – SciELO (13/05/2023)	Registros encontrados
1	(MRSA) AND (brazil) Filtrado por ano: 2012-2022	25
2	(MRSA) AND (latin america) Filtrado por ano: 2012-2022	4
3	(Methicillin-resistant staphylococcus aureus) AND (brazil) Filtrado por ano: 2012-2022	33
4	(Methicillin-resistant staphylococcus aureus) AND (latin america) Filtrado por ano: 2012-2022	9
5	(staphylococcus aureus resistente à metilina) AND (brasil) Filtrado por ano: 2012-2022	5
6	(staphylococcus aureus resistente à metilina) AND (latin america) Filtrado por ano: 2012-2022	4
7	(staphylococcus aureus metilino resistente) AND (brasil) Filtrado por ano: 2012-2022	2
8	(staphylococcus aureus metilino resistente) AND (latin america) Filtrado por ano: 2012-2022	2
Total de registros únicos		52

Tabela A3. Estratégia de busca – LILACS

Descritores de assuntos: (Staphylococcus aureus Resistente à Meticilina/MRSA)

Filtros: ano, descritores de assuntos

Índices excluídos: Medline.

Combinação	Estratégia de busca –LILACS (14/05/2023)	Registros encontrados
1	(Descritor de assunto*: “Staphylococcus aureus Resistente à Meticilina/MRSA”) AND “brasil” Filtrado por ano: 2012-2022	39
2	(Descritor de assunto*: “Staphylococcus aureus Resistente à Meticilina/MRSA”) AND “latin america” Filtrado por ano: 2012-2022	9
Total de registros únicos		45

* Na LILACS, o descritor de assunto define uma área temática específica, e funciona como um filtro de busca.

Tabela A4. Estratégia de busca– CAPES

Pesquisa de palavras-chave

Índices excluídos: PubMed, PubMed Central, SciELO

Combinação	Estratégia de busca– CAPES (14/05/2023)	Registros encontrados
1	“MRSA” AND “brazil” Filtrado por ano: 2012-2022	57
2	“MRSA” AND “latin america” Filtrado por ano: 2012-2022	19
3	“Methicillin-resistant staphylococcus aureus” AND “brazil” Filtrado por ano: 2012-2022	57
4	“Methicillin-resistant staphylococcus aureus” AND “latin america” Filtrado por ano: 2012-2022	19
5	“staphylococcus aureus resistente à metilina” AND “brasil” Filtrado por ano: 2012-2022	0
6	“staphylococcus aureus resistente à metilina” AND “latin america” Filtrado por ano: 2012-2022	6
7	“staphylococcus aureus metilino resistente” AND “brasil” Filtrado por ano: 2012-2022	0
8	“staphylococcus aureus metilino resistente” AND “latin america” Filtrado por ano: 2012-2022	0
Total de registros únicos		79