

UNIVERSIDADE VILA VELHA - ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ANÁLISE PROSPECTIVA DE PACIENTES INFANTIS COM
INFECÇÕES DE PELE, INTERNADOS EM HOSPITAL PEDIÁTRICO
PÚBLICO**

VANUZA SOLANGE GUSTI LOPES

VILA VELHA
FEVEREIRO / 2023

UNIVERSIDADE VILA VELHA - ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ANÁLISE PROSPECTIVA DE PACIENTES INFANTIS COM
INFECÇÕES DE PELE, INTERNADOS EM HOSPITAL
PEDIÁTRICO PÚBLICO**

Dissertação apresentada à Universidade Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

VANUZA SOLANGE GUAISTI LOPES

VILA VELHA,ES
FEVEREIRO/ 2023

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

L864a Lopes, Vanuza Solange Guasti,
Análise prospectiva de pacientes infantis com infecções de
pele, internados em hospital pediátrico público / Vanuza Solange
Guasti Lopes. – 2023.

45 f. : il.

Orientadora: Denise Coutinho Endringer.
Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas) –
Universidade Vila Velha, 2023.
Inclui bibliografias.

1. Farmacologia e terapêutica. 2. Pele – Infecções.
3. Bactérias - Resistência. I. Endringer, Denise Coutinho.
II. Universidade Vila Velha. III. Título.

CDD 615

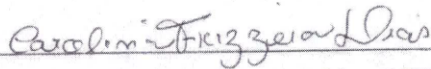
VANUZA SOLANGE GUASTI LOPES

ANÁLISE PROSPECTIVA DE PACIENTES INFANTIS COM
INFECÇÕES DE PELE, INTERNADOS EM HOSPITAL PEDIÁTRICO
PÚBLICO

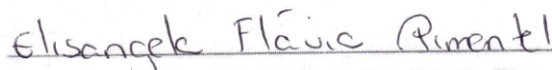
Dissertação apresentada à Universidade Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em 15 de fevereiro de 2023.

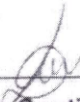
Banca examinadora:



Dra. Carolina Frizzera Dias (UFES)



Profa. Dra. Elizângela Flavia Pimentel (UVV)



Profa. Dra. Denise Coutinho Endringer (UVV)

Orientadora

Dedico ao meu marido, aos meus pais e às minhas filhas

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por sempre estar presente em minha vida e por me conceder essa conquista

Agradeço ao meu marido, José Lopes e às minhas filhas Rafaela e Roberta pela paciência nos momentos em que estive ausente e por serem minha inspiração

Agradeço aos meus pais Elza e Bianor por me estimularem a acreditar nos meus ideais e lutar por eles

Agradeço a minha orientadora Professora Doutora Denise Coutinho Endringer pela sua dedicação em me orientar e pelo seu estímulo à ciência

Agradeço a todos os colegas do mestrado e do HIMABA, que contribuíram para a finalização deste projeto.

RESUMO

LOPES, Vanuza Solange Guasti, Universidade Vila Velha - ES. **Análise Prospectiva de pacientes infantis com infecções de pele, internados em hospital pediátrico público.** Orientadora: Profa. Dra. Denise Coutinho Endringer.

As doenças infecciosas são a segunda causa mais importante de morte em todo o mundo; e dentre elas a infecção por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) é uma das mais preocupantes já que esse patógeno pode causar uma grande variedade de doenças, desde infecções de pele moderadamente graves, osteomielite, abscessos em órgãos internos, endocardite e até pneumonia complicada e sepse fatais. Sendo uma das principais causas de infecções invasivas associadas à comunidade e aos cuidados de saúde da infância. Objetiva-se realizar uma análise prospectiva de pacientes infantis internados no Hospital Infantil e Maternidade Alzir Bernardino Alves (HIMABA), acometidos por infecções de pele e tecidos moles e determinar a melhor antibioticoterapia sequencial oral de modo a minimizar a permanência intra-hospitalar. Os pacientes inseridos devem apresentar infecções do tipo celulite ou abscessos. A análise foi por coleta de dados de prontuário dos pacientes internados no hospital no período de setembro de 2021 a agosto de 2022. Foram coletados os dados de tempo de febre e tempo de melhora do paciente como parâmetros clínicos e hemograma e proteína c reativa (PCR) como parâmetros bioquímicos .

Palavra- chaves: Eficácia antimicrobiana, resistência bacteriana, permanência de internação.

ABSTRACT

LOPES, Vanuza Solange Guasti, Vila Velha University - ES. **Prospective analysis of infantile patients with skin infections, admitted to a public pediatric hospital.** Advisor: Profa. Dr. Denise Coutinho Endringer.

Infectious diseases are the second most important cause of death worldwide; and among them *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) infection is one of the most worrisome since this pathogen can cause a wide variety of diseases, from moderately severe skin

infections, osteomyelitis, abscesses in internal organs, endocarditis and even complicated pneumonia and fatal sepsis. It is one of the main causes of invasive infections associated with the community and child healthcare. The objective of this study is to perform a prospective analysis of infant patients hospitalized at the Alzir Bernardino Alves Children's and Maternity Hospital (HIMABA), affected by skin and soft tissue infections. Inserted patients should have cellulitis infections or abscesses. The analysis was by collecting data from medical records of patients admitted to the hospital from September 2021 to 2022. Data on fever time and patient improvement time were collected as clinical parameters and blood count and c-reactive protein (CRP) as biochemical parameters.

Keywords: Antimicrobial efficacy, bacterial resistance, length of stay.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Papel da α -toxina na infecção por <i>S. aureus</i>	14
Figura 2 - Estágios da infecção sistêmica por <i>S. aureus</i>	15

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Descrição das variáveis sociodemográficas e clínicas categóricas .	32
Tabela 2- Descrição das variáveis socio-clínicas contínuas.....	33
Tabela 3 - Associação do tempo de internação com a presença de abscesso	34
Tabela 4 - Associação do tempo de internação com a proteína C reativa (PCR)	35
Tabela 5 - Associação do tempo de internação com a proteína C reativa e o diagnóstico clínico	35

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE TABELAS	10
INTRODUÇÃO	10
Patogênese da infecção	16
Principais fatores de virulência do <i>Staphylococcus aureus</i>	17
Tratamento	21
2. OBJETIVOS	27
2.1 Objetivo geral	27
2.2 Objetivos específicos	27
3. METODOLOGIA	28
3.1 Desenho experimental	28
3.2 Descrição do local de coleta	28
3.3 Aspectos éticos	29
3.4 Amostragem	29
3.4.1 Participantes	29
3.4.2 Critérios de inclusão	29
3.4.3 Critérios de exclusão	29
3.5 Instrumentos	30
3.6 Análise estatística	30
RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
Perfil de internação	31
Perfil de melhora	31
CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS	37

INTRODUÇÃO

O *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) é um dos principais patógenos em infecções comunitárias e hospitalares e pode causar muitas doenças infecciosas, como infecções leves de pele e tecidos moles, endocardite infecciosa, osteomielite, bacteremia e pneumonia (CHEUNG GYC,2021). O impetigo é uma infecção cutânea localizada, caracterizada por uma pústula sobre uma base eritematosa; a foliculite é uma infecção que envolve o folículo piloso ; a celulite que acomete a derme e se caracteriza por eritema, edema, calor e dor (MARQUES SA,2020); furúnculo tem nódulos cutâneos com pus e é doloroso; o carbúnculo é a coalescência de furúnculos com extensão no tecido subcutâneo e geralmente acompanhado de doença sistêmica como febre, calafrios e bacteremia (PASCAL DG,2020); os abscessos são coleções focais de pus localizadas na derme e hipoderme, que geralmente se apresentam como nódulos eritematosos dolorosos, muitas vezes encimados por uma pústula e com borda eritematosa e edematosa (MARQUES SA,2020); a pneumonia é a consolidação pulmonar , podendo haver pneumonia necrosante e choque séptico (GUO Y,2020); o empiema é o acúmulo de pus no espaço pleural; a endocardite é caracterizada pelo dano no revestimento cardíaco endotelial (SATO A,2019); a osteomielite é o acometimento ósseo com destruição do mesmo e ocorre principalmente em área de metáfise de ossos longos (CHEUNG GYC,2021) e a artrite séptica que é a presença material purulento nos espaços articulares (MARQUES SA,2020).

O *Staphylococcus aureus* foi descoberto em 1880 em Aberdeen, Escócia, pelo cirurgião Alexander Ogston em pacientes com feridas ulceradas e pertence ao gênero *Staphylococcus firmicutes*, é positivo para coloração de Gram, tem aproximadamente 0,8 µm de diâmetro, disposta em um “colar de uvas”, cresce otimamente a 37°C e em pH 7,4 (MCGUINNESS WA,2017). As colônias na placa de ágar sangue são espessas, brilhantes e redondas (SATO A,2019). São microrganismos imóveis, não-esporulados e catalase positivo. Os *S. aureus* se diferenciam das outras espécies de *Staphylococcus* spp. pela pigmentação dourada de suas colônias e por ser a única espécie a produzir a enzima coagulase (TAYEB-FLIGELMAN E, 2017).

O *Staphylococcus aureus* é um dos piores e mais difundidos patógenos bacterianos, causando um grande número de infecções de pele não complicadas

além de centenas de milhares a milhões de infecções invasivas mais graves em todo o mundo por ano (CHEUNG GYC,2021). É uma bactéria comum em diversos ambientes, podendo fazer parte da microbiota da pele humana e as infecções causadas por ele geralmente se originam desta colonização assintomática (SENN L,2016). As narinas são consideradas o principal local de colonização de *S. aureus*, mas também pode colonizar muitos locais da pele além do intestino (HIROSE M,2022). Não é incomum que *Staphylococcus aureus* ou outras espécies de estafilococos estejam associadas à infecção estreptocócica, potencializando seus efeitos deletérios (MARQUES SA,2020).

O *Staphylococcus aureus* é um dos principais agentes causadores de pneumonia e outras infecções do trato respiratório, sítio cirúrgico, prótese articular e infecções cardiovasculares, bem como bacteremia nosocomial. Infecções de pele moderadamente graves, incluindo furúnculos, abscessos e infecções de feridas, geralmente não são fatais, mas podem ser acompanhadas de morbidade e dor significativas e devido à sua alta frequência, impactam na saúde pública (WANG X, 2021). O *S. aureus* também foi associado ao desenvolvimento de dermatite atópica (CHEUNG GYC,2021).

De acordo com a sensibilidade aos antibióticos, o *S. aureus* pode ser dividido em *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (MSSA) e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). E também existem cepas com resistência intermediária à vancomicina (VISA) (TURNER NA,2019).

A partir da década de 1990, a prevalência de infecções por CA-MRSA em diferentes países do mundo vem crescendo, incluindo infecções de pele e tecidos moles, bacteremias e infecções musculoesqueléticas (WANG X, 2021). As infecções ocorridas em pacientes ambulatoriais ou internados com um isolado de MRSA obtido antes de 48 h de hospitalização seriam consideradas CA-MRSA (KAVANAGH KT, 2019). As infecções por MRSA são acompanhadas de aumento da mortalidade, morbidade e maior permanência hospitalar, quando comparadas às causadas por *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA) (CHEUNG GYC, 2021). A resistência à meticilina pelo *Staphylococcus* spp. é determinada pelo gene *mecA*, o qual é carregado em um cassete cromossômico (cassete cromossômico estafilocócico - SCCmec) tipos I a VII. As cepas de HA-MRSA carregam um *mec* (SCCmec) pertencente ao tipo I, II ou III.

As Cepas de MRSA comunitário estão normalmente associadas ao SCCmec tipo IV e, menos frequentemente, aos tipos V e VII (YUAN W,2019). As cepas carreadoras de SCCmec IV normalmente produzem uma toxina chamada Panton-Valentine leukocidin(PVL) uma proteína formadora de poros de *S. aureus*, associada à destruição dos leucócitos e necrose tecidual (WANG X,2021). As cepas de HA-MRSA raramente carregam os genes para a leucocidina Panton-Valentine (PVL). Os isolados de CA-MRSA são presumivelmente mais móveis. Eles são resistentes a menos classes de antimicrobianos não- β -lactâmicos (DAVID MZ,2017). Nenhum outro gene de toxina de *S. aureus* foi tão fortemente associado a cepas de CA-MRSA quanto PVL (WANG X,2021). As infecções por CA-MRSA tendem a ocorrer em pacientes jovens previamente saudáveis. Eles têm sido associados predominantemente a SSTIs (infecções de pele e tecido subcutâneo) e pode ser aplicado a impetigo, foliculite, furunculose, celulite e abscessos que são lesões cujo diagnóstico é essencialmente clínico (MARQUES SA, 2020), mas também podem estar presentes em pneumonia necrosante e sepse grave. Nas infecções por cepas de HA-MRSA geralmente os pacientes são mais velhos e têm uma ou mais comorbidades. As cepas de HA-MRSA tendem a causar pneumonia, bacteremia e infecções invasivas (DAVID MZ, 2017). Como SCC *mec* tipos IV e V parecem ser altamente móveis, a disseminação de MRSA em uma população da comunidade provavelmente é realizada mais comumente por transferências de cepas de MRSA de portadores saudáveis para outros indivíduos e pela transferência de elementos SCC *mec* que podem ser passados de cepas MRSA para cepas MSSA ou mesmo de uma cepa estafilocócica coagulase-negativa para uma cepa MSSA (WANG X, 2021). Todos esses processos podem ser facilitados pelo uso de antibióticos (HIROSE M, 2022).

A resistência a antibióticos é comum em *S. aureus*. Por exemplo, a resistência aos antibióticos beta-lactâmicos tradicionais (penicilina e derivados) que são sensíveis à beta-lactamase que é praticamente onipresente em *S. aureus* (CHEUNG GYC, 2021).

Os *S. aureus* podem se tornar resistentes aos antibióticos beta lactâmicos por modificação da ligação do antibiótico com a PBP pela aquisição de uma nova PBP e por hidrólise do antibiótico por betalactamases (HIROSE M ,2022).

O *S. aureus* produz uma série de fatores para escaparem dos mecanismos de defesa do hospedeiro e podem causar doenças por dois mecanismos: invasão tecidual e produção de toxinas (CHEUNG GYC, 2021). A formação de abscesso é característica da infecção pela espécie. Doenças mediadas por toxinas incluem intoxicação alimentar e síndrome do choque tóxico. A invasão tecidual do microrganismo provoca lesões cutâneas como impetigo, furúnculos e infecções de tecidos moles, como fascite necrozante (KAVANAGH KT, 2019). A quebra da barreira da pele e mucosas permite a disseminação do *S. aureus* pela corrente sanguínea e tecidos adjacentes, resultando em bacteremia, e podendo evoluir com endocardite, pneumonia, osteomielite e artrite séptica e choque séptico. É importante lembrar que o choque séptico é uma condição síndrome desencadeada por um quadro infeccioso grave, seja por bactérias Gram-positivas ou Gram-negativas, e que resulta na liberação de mediadores pró-inflamatórios, incluindo TNF-alfa, produzido por monócitos, neutrófilos e macrófagos, que induzem vasodilatação, extravasamento de plasma dos vasos, disfunção cardíaca, imunossupressão e falência de múltiplos órgãos (MARQUES AS, 2020). Vários estudos relataram associações de colonização de diferentes locais do corpo com infecção invasiva e os CA-MRSA também são responsáveis por infecções graves (WANG X, 2021). As infecções musculoesqueléticas são as infecções invasivas mais comuns em crianças e adultos ocasionadas por CA-MRSA, incluindo osteomielite hematogênica aguda. Os sítios de infecção mais comuns em crianças são ossos longos como tíbia e fêmur (CHEUNG GYC, 2021). A infecção sistêmica por *S. aureus* é dependente da ruptura bacteriana da camada protetora epitelial. As infecções de pele podem se desenvolver a partir de pequenos arranhões na pele e podem se tornar invasivas, mas o *S. aureus* também pode promover ativamente a ruptura epitelial, pela α -toxina que ativa a desintegrina metaloproteinase (ADAM10) e cliva moléculas de E-caderina (WANG X, 2021). Este mecanismo quebra as junções aderentes e compromete o citoesqueleto de actina (POPOV LM, 2015). A capacidade do *S. aureus* de aderir ao material plástico dos dispositivos, bem como às moléculas da matriz que cobre os dispositivos logo após a inserção, e formar um biofilme corresponde a outro mecanismo de infecção desse microrganismo. A formação de biofilme é a causa suspeita da síndrome do choque tóxico estafilocócico (TSS), e da endocardite (SCHLIEVERT PM, 2020). A intoxicação alimentar é um caso especial de infecção aguda por *S. aureus* em que são ingeridos alimentos contaminados contendo enterotoxinas estafilocócicas (SEs) (FISHER EL,

2018). O *S. aureus* também pode fazer infecção de forma oportunista após danos primários causados por outros patógenos ou condições predisponentes. Como por exemplo, em infecções pulmonares que foram iniciadas por uma infecção viral, como a gripe (CHEUNG GYC, 2021). Além disso, o *S. aureus* demonstrou contribuir para o desenvolvimento da dermatite atópica por meio de toxinas específicas, incluindo δ -toxina ou peptídeos citolíticos semelhantes chamados modulinas solúveis em fenol (PSMs) pela ativação de mastócitos (LIU H, 2017).

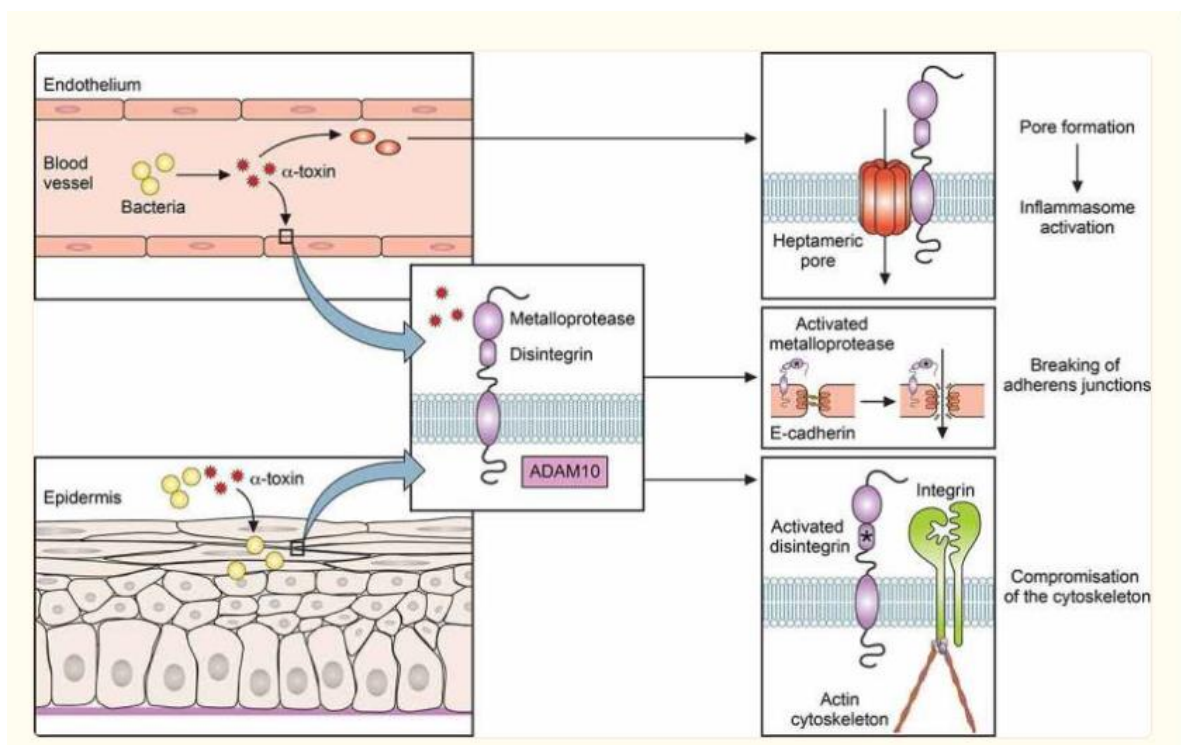


Figura 1- Papel da α -toxina na infecção por *S. aureus*

A principal toxina de *S. aureus*, α -toxina, funciona por dois mecanismos principais. Ambos são dependentes do receptor ADAM10. Primeiro, a α -toxina causa a formação de poros em uma série de células-alvo através da formação de um poro heptamérico. Em segundo lugar, causa ruptura epitelial e endotelial através da quebra de junções aderentes e comprometimento do citoesqueleto (CHEUNG GYC, 2021).

Após ruptura epitelial a infecção estafilocócica consegue alterar as defesas do hospedeiro e usar os seus mecanismos de quebra de defesa imune celular e humoral para invadir órgãos e tecidos, formando abscessos encapsulados. No caso de

infecções cutâneas ou pulmonares, os abscessos podem se formar diretamente após a ruptura epitelial. (figura 2)

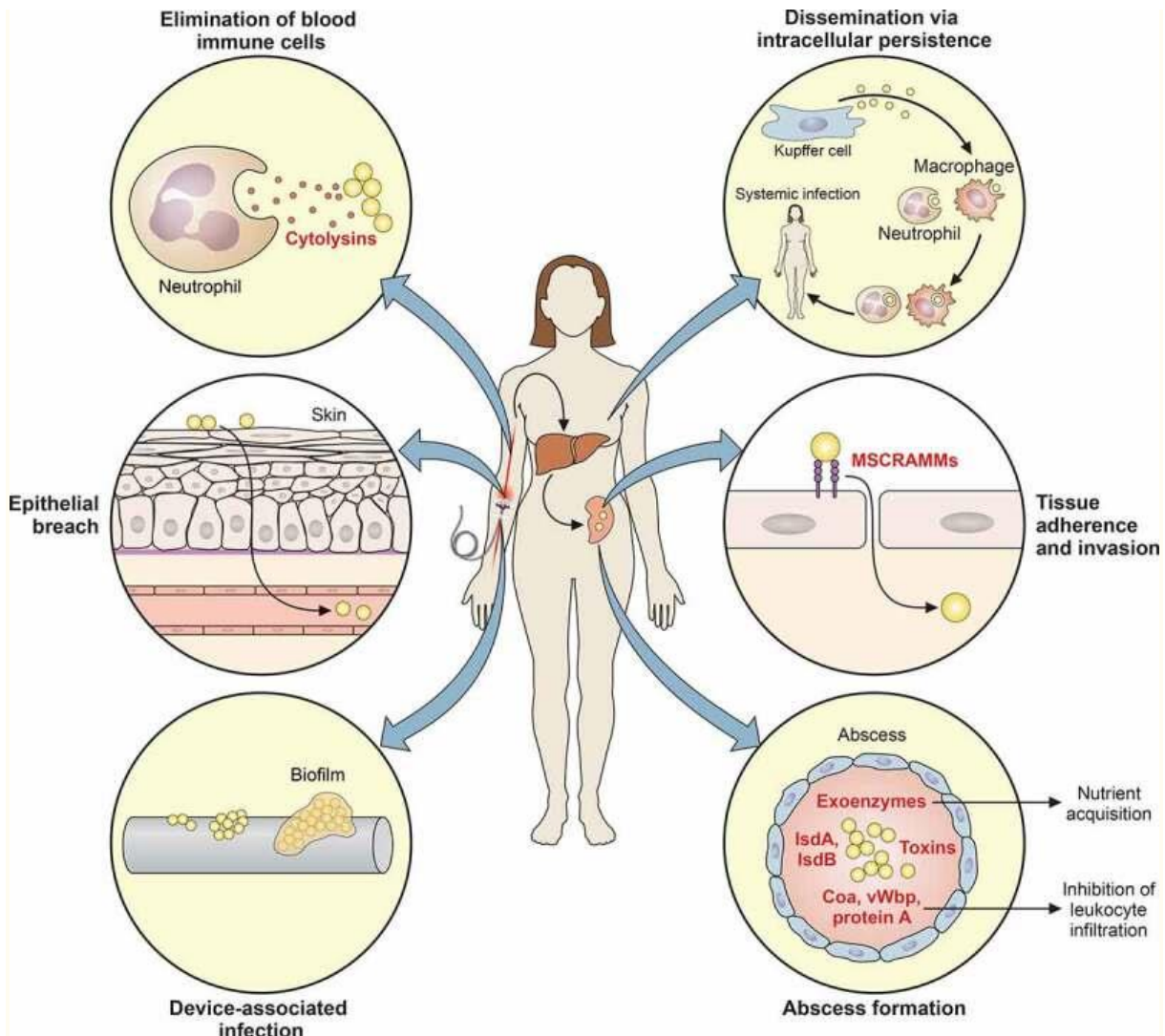


Figura 2 - Estágios da infecção sistêmica por *S. aureus*

A infecção sistêmica por *S. aureus* geralmente começa com uma ruptura da barreira protetora da pele ou disseminação de um biofilme que pode se formar em dispositivos médicos internos. Na corrente sanguínea, as bactérias podem atacar e eliminar ativamente células imunes, como neutrófilos, por meio de toxinas citolíticas, ou – alternativamente – persistir nessas células para atingir a distribuição sistêmica. A passagem pelo fígado, onde as bactérias são confrontadas pela atividade fagocítica das células de Kupffer, representa um gargalo para a infecção sistêmica subsequente. Se as bactérias sobreviverem a esse estágio, elas podem se distribuir

ainda mais pela corrente sanguínea e se ligar e invadir as células do tecido, o que é mediado pelas proteínas de superfície MSCRAMM. A formação subsequente do abscesso é afetada por muitos fatores bacterianos diferentes que incluem proteínas de superfície específicas e toxinas.

No sangue, o *S. aureus* usa uma série de mecanismos para evitar a sua eliminação, como toxinas que destroem os fagócitos (leucocidinas) e mecanismos que desencadeiam a apoptose dos fagócitos até a inibição de fatores do complemento, além da aglutinação e formação de trombos (CHEUNG GYC, 2021). Os neutrófilos são os leucócitos mais proeminentes no sangue, representando cerca de 60% da população de leucócitos. Eles desempenham um papel importante no controle da infecção por *S. aureus*. Foi observado maior suscetibilidade à infecção por *S. aureus* em pacientes com defeitos de neutrófilos (CHEUNG GYC, 2021). Além disso, pesquisas recentes atribuíram um papel importante às células de Kupffer do fígado na infecção por *S. aureus*, uma vez que a falha dessas células foi descrita como fator favorecedor de bacteremia por *S. aureus* e o estabelecimento subsequente de infecção em outros órgãos (POLLITT EJG, 2018).

Patogênese da infecção

Os neutrófilos interagem diretamente com patógenos na corrente sanguínea, depois migram do sangue para o local da infecção. Este é um processo complexo que envolve o deslocamento de neutrófilos, adesão ao endotélio e penetração através do endotélio (diapedese), e migração até o patógeno ao longo de um gradiente de quimioatraentes. Processo chamado quimiotaxia (HIROSE M, 2022). A ativação ocorre via estimulação primária por citocinas específicas, como IL-8, CSF e IFN- γ ou os fatores de complemento C3a e C5a. Os quimioatraentes podem ser derivados do hospedeiro, como leucotrieno B4 ou IL-8, ou produzidos pelas bactérias. Em bactérias Gram-positivas, os ativadores/quimioatraentes de neutrófilos incluem a estrutura lipoilada N-terminal específica das lipoproteínas, sequências de peptideoglicano não metiladas no DNA e peptídeos formilados, que derivam da N-formilação da metionina durante a síntese proteica (NGUYEN MT, 2016). Todas essas estruturas são específicas para bactérias e permitem que o sistema imunológico reconheça invasores bacterianos. Eles foram denominados “padrões moleculares associados a patógenos” (PAMPs) e geralmente ativam os receptores Toll-like (TLRs). Em *S.*

aureus, os PSMs, que incluem a toxina δ , formam uma proteína secretada com atividade pró-inflamatória. Os PSMs facilitam a liberação de lipoproteínas que são possivelmente os mais importantes quimioatraentes de *S. aureus* e são quimiotáticos para neutrófilos. Os PAMPs clássicos não são secretados e requerem interação direta ou desprendimento da superfície para atuar como ativadores ou quimioatraentes, sendo assim um duplo impacto direto e indireto na atração e ativação de neutrófilos (CHEUNG GYC, 2021).

Principais fatores de virulência do Staphylococcus aureus

1) A inibição da degranulação de neutrófilos, a inibição da migração de neutrófilos da corrente sanguínea para os tecidos, a inibição da ativação de neutrófilos e da quimiotaxia: O *S. aureus* inibe o extravasamento de neutrófilos, ativação e quimiotaxia usando uma infinidade de fatores e mecanismos. A proteína estafilocócica tipo superantígeno 5 (SSL5) e a SelX, que se liga ao ligante-1 da glicoproteína P-selectina (PSGL-1) na superfície dos leucócitos, inibem o extravasamento através da inibição da adesão de neutrófilos as células endoteliais (NWM DJ, 2019). A ativação e a quimiotaxia são inibidas por muitos membros da família SSL, incluindo SSL3, SSL4, SSL5 e SSL10, que se ligam a receptores acoplados à proteína G (GPCRs) e TLRs. A proteína inibidora de quimiotaxia de *Staphylococcus* (CHIPS) se liga e inibe FPR1 e C5aR, enquanto FLIPr e FLIPr-like inibem FPR1 e FPR2. A protease e a lipase da estafopaina de *S. aureus* também contribuem para a inibição da quimiotaxia. A estafopaina degrada o CXCR2, inibindo a degranulação de neutrófilos. Descobriu-se recentemente que a lipase Geh degrada lipoproteínas removendo o terminal N lipoilado pró-inflamatório, impedindo o reconhecimento desses PAMPs pelos neutrófilos (CHEN X, 2019).

2) inibição da fagocitose por agregação, estruturas de superfície protetoras e formação de biofilme: O biofilme bacteriano é uma estrutura complexa extracelular composta por uma população microbiana aderida à superfície do substrato, e seus microrganismos internos são circundados por uma matriz polimérica extracelular altamente hidratada, que é uma forma protetora de sobrevivência dessas bactérias. A formação do biofilme se desenvolve em três etapas principais: adesão, maturação/proliferação e desprendimento. Os biofilmes têm uma estrutura

tridimensional distinta com canais que são formados pela atividade surfactante de PSMs e exoenzimas degradativas, como proteases (FOSTER TJ , 2019). A adesina intercelular polissacarídica (PIA, também chamada de PNAG) é um exopolissacarídeo homopolimérico localizado na superfície celular de *S. aureus* e um componente importante da matriz do biofilme. O principal papel da formação de biofilme durante a infecção é proteger as bactérias dos ataques de fagócitos(CRAFT, 2019 ; SAXENA, 2019).

3) inibição da opsonização: A fagocitose eficiente requer opsonização dos alvos bacterianos por anticorpos (imunoglobulinas, Igs) ou complemento. As Igs se ligam aos patógenos por meio de seus segmentos Fab e aos fagócitos por meio de suas regiões Fc . Além de estimular a opsonização, a presença de Igs na superfície da célula bacteriana estimula a via clássica de fixação do complemento.O *S. aureus* produz três proteínas que interferem na deposição de Ig. Sendo elas, a SPA, a Sbi e a SSL10. A mais conhecida é a proteína de superfície A (SPA), que produz uma “camada de camuflagem” de Igs inespecíficas na superfície do *S. aureus* por meio de ligação inespecífica às regiões fc de IgG. Ela também se liga à região Fab de IgM, servindo como um superantígeno de células B e causando apoptose de células B. Além disso, desvia a resposta imune de outros fatores de virulência do *S. aureus*, desencadeando a produção de células B plasmáticas que reconhecem quase exclusivamente a proteína A (PAULINT,2014). A Sbi (ligante de IgG de *S. aureus*) liga-se exclusivamente a região Fc da IgG, mas também ao componente sérico apolipoproteína H, além dos fatores de complemento H e C3 (CHEUNG GYC,2021). A SSL10 também se liga à região Fc de IgG impedindo a fagocitose mediada por receptor (LIU H, 2017). O *S. aureus* produz muitas proteínas que inibem o sistema complemento. O inibidor do complemento estafilocócico (SCIN), inibe todas as três vias levando à inibição da C3 convertase, diminuindo a deposição de C3b e a formação de quimioatraentes(WANG X, 2021). Além desses mecanismos específicos de inibição, a opsonização pode ser inibida pela atividade proteolítica de proteases secretadas sendo as mais importantes a serina protease estafilocócica (protease V8; SspA), protease de cisteína (SspB), metaloprotease (aureolisina; Aur) e estafoína (Scp). As proteases destroem muitas proteínas de defesa imunológica (CHEUNG GYC, 2021).

4) Eliminação direta de neutrófilos por toxinas citolíticas ou desencadeamento de apoptose: O *S. aureus* produz uma série de toxinas que eliminam diretamente os neutrófilos e outros leucócitos, cinco toxinas citolíticas que danificam a membrana celular (alfa, beta, delta, gama e leucocidina panton-valentine-PLV), duas toxinas esfoliativas (A e B), oito enterotoxinas (A, B, C, D, E, G, H e I) e toxina -1 da síndrome do choque tóxico (TSST-1). Apesar de terem sido descritas como hemolisinas, a atividade das toxinas citolíticas alfa, beta, delta e gama não se restringem aos eritrócitos e a PLV é incapaz de lisar células vermelhas e está ligada a infecções graves pulmonares e da pele (WANG X, 2021). As citotoxinas podem lisar os neutrófilos e liberar enzimas lisossômicas com danos teciduais. A Toxina esfoliativa A, as enterotoxinas e a TSST-1 pertencem a uma classe de polipeptídios chamada de superantígenos que induzem a liberação maciça de citotoxinas pelos macrófagos (IL-1 beta e TNF-alfa) e pelas células T (IL-2; IFN-gama e TNF-beta) (LIU H, 2017). A alfa-toxina é provavelmente a toxina mais famosa e a mais importante de *S. aureus* em termos de contribuição para a patogênese. Rompe a musculatura lisa de vasos sanguíneos e é tóxica para outras células como eritrócitos, leucócitos, hepatócitos e plaquetas (NWM DJ, 2019). A formação de poros é um processo que usa a proteína ADAM10 como receptor e favorece o efluxo de potássio e o influxo de sódio e cálcio, levando a edema e morte celular. A alfa-toxina induz uma série de eventos inflamatórios na célula alvo (CHEUNG GYC, 2021).

A toxina beta ou esfingomielinase C é uma proteína que catalisa a hidrólise de fosfolípidios de membrana e a lise celular. A toxina delta age como um surfactante, rompendo as membranas celulares com ação semelhante a um detergente. A toxina gama e a leucocidina PLV. A leucocidina PLV é leucotóxica e não tem atividade hemolítica e está associada a quase todas as cepas de MRSA adquiridas na comunidade (CHEUNG GYC, 2021). A TSS1 é um superantígeno que estimula a liberação de citocinas e pode causar efeitos sistêmicos de TSS. A morte de pacientes com TSS é causada por choque hipovolêmico que leva a falência múltipla de órgãos. (SAXENA, 2019).

O *S. aureus* também produz trombos pela atividade combinada da coagulase e da proteína de ligação ao fator de von Willebrand, que se liga à protrombina (fator II da cascata de coagulação), formando um complexo denominado estafilotrombina (CHEUNG GYC, 2021). A estafilotrombina pode clivar o fibrinogênio dos coágulos de

fibrina na ausência de dano vascular que normalmente é necessário para esta etapa. O *S. aureus* em seguida, usa proteínas de ligação ao fibrinogênio, como o fator de agregação A (ClfA) para aderir aos coágulos de fibrina e formar agregados bacterianos contendo fibrina, protegendo o microrganismo da fagocitose (DAVID MZ, 2017). As proteínas de ligação à fibronectina FnBPA e FnBPB também ativam a agregação de plaquetas (KOURTIS AP, 2019). Este processo está associado ao poder de disseminação hematogênica do *S. aureus*, que também produzem outras enzimas que hidrolisam componentes do tecido do hospedeiro e ajudam na disseminação da bactéria. A hialuronidase hidrolisa os ácidos hialurônicos, presentes na matriz do tecido conjuntivo. A fibrinolisinase ou stafiloquinase que pode dissolver coágulos de fibrina e lipases que hidrolisam lipídios e asseguram a sobrevivência dos *Staphylococcus* nas áreas sebáceas do corpo (WANG X, 2021).

Muitos fatores inibidores do complemento de *S. aureus* são específicos para humanos e o *S. aureus* tem muitos mecanismos para escapar da fagocitose, mas os neutrófilos conseguem ingerir *S. aureus* apesar desses mecanismos e as células de *S. aureus* são atacadas pelas atividades bactericidas que estão presentes no fagossomo dos neutrófilos. A mieloperoxidase (MPO), é liberada dos grânulos primários. Os grânulos primários também liberam peptídeos antimicrobianos (AMPs), como defensinas. Os grânulos secundários liberam outras proteínas antimicrobianas, como a lisozima (KOBAYASHI SD, 2018).

Além disso, o *S. aureus* produz uma série de citolisinas que podem lisar células e enzimas para digerir as macromoléculas. Além das propriedades citolíticas das leucocidinas em relação aos leucócitos, as propriedades citolíticas gerais dos PSMs, que podem estar subjacentes à forte contribuição dessas citolisinas para a formação de abscessos subcutâneos, pulmonares e renais (LI M , 2016). A formação de abscesso se dá pela proliferação bacteriana, e infiltração de leucócitos atraídos pelos lipopeptídeos (GONZALEZ CD ,2019). A estafiloquinase é uma enzima que forma um complexo com a plasmina, catalisando a ativação do plasminogênio, o que leva ao aumento da proteólise e fibrinólise e a ruptura do abscesso (CHEUNG GYC, 2021).

Outra maneira de se esconder dos ataques do sistema imunológico que o *S. aureus* emprega é se abrigar dentro das células hospedeiras, os fagócitos, como

neutrófilos e monócitos, bem como em uma série de células não fagocitárias, incluindo células epiteliais e endoteliais, queratinócitos e osteoblastos. Acredita-se que este mecanismo contribua para a disseminação de *S. aureus* durante uma infecção (MOLDOVAN A, 2019).

Os fatores de virulência do *S. aureus* são codificados no genoma acessório do patógeno que contém elementos genéticos móveis (MGEs) como plasmídeos e transposons, que além de fatores de virulência também contêm determinantes de resistência a antibióticos (LINDSAY JÁ, 2019).

A β -lactamase é uma enzima que catalisa a hidrólise de vários antibióticos β -lactâmicos (incluindo antibióticos de amplo espectro como o carbapenem), é codificada por genes cromossômicos bacterianos e é transferível (SAEED DK, 2021).

Tratamento

Fleming descobriu a penicilina na década de 1940 e foi pioneiro na era dos antibióticos para tratamento de infecções (KLEIN EY, 2017).

Ocorreu o uso generalizado da penicilina na década de 1950 e foi observado que o *S. aureus* era resistente a esse antimicrobiano. Essa resistência se dá pela produção de penicilinase, que pode hidrolisar o anel β -lactâmico da penicilina. EM 1959 os cientistas desenvolveram uma nova penicilina semi-sintética resistente à penicilinase chamada meticilina, resistente à hidrólise da β -lactamase (GUO Y, 2020).

O principal componente estrutural da maioria das paredes celulares é a camada de peptidoglicano. A estrutura básica é uma cadeia de 10 a 65 resíduos de dissacarídeos constituídos de moléculas alternantes de N acetilglicosamina e de ácido N acetilmurâmico. Essas cadeias são ligadas por pontes de peptídeos que criam uma cobertura rígida para as bactérias. A construção das cadeias e as ligações cruzadas são catalisadas por enzimas específicas por exemplo trans peptidases, transglicosilases, carboxipeptidases, que são membros de uma grande família das proteases serinas. Essas enzimas regulatórias são também chamadas de proteínas ligadoras de penicilina (PBPs) porque são os alvos de antibióticos beta lactâmicos. Quando as bactérias são expostas a esses antibióticos, os antibióticos se ligam as

PBPs específicas na parede celular bacteriana e inibem a montagem das cadeias de peptídeo-glucano. Isso ativa as autolisinas que degradam a parede celular resultando na morte da célula bacteriana. Desta forma os antibióticos betalactâmicos como as penicilinas semi sintéticas, atuam como agentes bactericidas e são o tratamento de escolha para infecções por *S. aureus*. Exemplos dessas penicilinas semi-sintéticas são a meticilina (não comercializada no Brasil) e a oxacilina, utilizada no Brasil. Outros antimicrobianos como cefalosporinas e combinações de β -lactâmicos com inibidores de β -lactamase são utilizados como alternativa. A oxacilina exerce sua ação bactericida se ligando às proteínas da membrana citoplasmática da bactéria, levando à perda da resistência da parede celular e destruição da célula, tendo boa penetração em todos os tecidos. Por ser bactericida tem ação mais rápida e é mais eficaz que a vancomicina para os MSSA. Atualmente observa-se resistência dos *Staphylococcus aureus* à oxacilina e outros antibióticos betalactâmicos pela produção de enzimas betalactamases, A informação genética que codifica a produção desta enzima é carregada por plasmídeos transmissíveis, o que facilita a rápida disseminação da resistência entre *Staphylococcus*. O tratamento das infecções causadas por essas bactérias deve ser realizado com outros antibióticos não betalactâmicos, como a clindamicina e a vancomicina(COOMBS GW, 2020).

A vancomicina é um antibiótico da classe dos glicopeptídeos e o seu mecanismo de ação é inibir a síntese de peptídeo-glucano, inibindo a síntese da parede celular e alterando a permeabilidade da membrana citoplasmática (SAEED DK, 2021). É usada para tratamento de infecções causadas por *Staphylococcus* resistentes a oxacilina e para bactérias gram positivas resistentes a antibióticos beta lactâmicos. Esse medicamento possui boa distribuição na maioria dos tecidos, meia vida de 6 a 8 horas e eliminação renal. No entanto, a vancomicina precisa ser infundida lentamente em torno de uma hora para evitar a síndrome do homem vermelho que pode ocorrer em 5% dos casos (GUO Y, 2020). Apesar de durante muito tempo a vancomicina ter sido descrita como eficaz no tratamento de MRSA, em 1996 foi identificado *S. aureus* com resistência intermediária à vancomicina (VISA) no Japão em um paciente com uso prolongado (SORIANO et al., 2008; LUNA; BOYERAS-NAVARRO, 2010). Também em 1997 e 1999, amostras de VISA foram isoladas nos EUA (LUNA; BOYERAS-NAVARRO, 2010). O *S. aureus* também pode desenvolver resistência plena à vancomicina (VRSA) por polimorfismo de gene regulador

acessório (agr), associado ao gene vanA do enterococo resistente à vancomicina (SAEED DK, 2021). Os genes para resistência podem ser transportados por plasmídios e também podem estar contidos em um transposon de um plasmídio. Foi descrito transferência *in vivo* do transposon do plasmídio de *Enterococcus faecalis* que recombinau-se e integrou-se no plasmídio de *S. aureus*. Isso resultou em um plasmídio de *S. aureus* que codifica resistência a beta lactâmicos, vancomicina e aminoglicosídeos. Um plasmídio pode ser transferido para outro *Stafilococcus* por conjugação. Se tal resistência se tornar amplamente disseminada, haverá muitas implicações graves. No entanto, não há relevância clínica desta resistência na América Latina, mas há preocupação com o uso da vancomicina pela possibilidade de desenvolver resistência, por ter baixa penetração nos tecidos, principalmente os pulmões e pela toxicidade, por isso o seu uso deve incluir a dosagem dos seus níveis séricos (SAEED DK, 2021).

A clindamicina é um antibiótico da classe das lincosamidas e é principalmente bacteriostático, agindo na inibição da translocação ribossômica, ligando-se à subunidade 50S do ribossomo e inibindo a síntese da proteína bacteriana (COOMBS GW, 2020). Esse antibiótico costuma ser escolhido como tratamento inicial para infecções de pele e tecidos moles por ter 90% de biodisponibilidade após administração oral e penetra bem na pele e anexos, sendo bem difundida nos líquidos corporais, exceto no líquido cefalorraquidiano (GUO Y, 2020) . A clindamicina ainda pode inibir a produção de fatores de virulência no MRSA, concentrando-se nos fagócitos, onde é metabolizada e os metabólitos são excretados pela bile e pela urina (COOMBS GW, 2020). Esse antibiótico é eficaz contra *Staphylococcus aureus* de comunidade resistente à meticilina, porém o seu uso esbarra no fato de ser bacteriostático e, por esse motivo não deve ser utilizado em pacientes com maior gravidade (GUO Y, 2020) . A resistência à clindamicina, se dá da mesma forma que nos macrolídeos, pela metilação da região 23s do RNA ribossomal e também é mediada por plasmídio (COOMBS GW, 2020). O MRSA pode desenvolver resistência à clindamicina como resultado da produção de metilase, que modifica os locais de ligação para os macrolídeos levando a resistência cruzada entre essas duas classes de antibióticos (DAVID MZ, 2017).

Nas últimas décadas, o uso excessivo de antibióticos tem facilitado o aumento de resistência medicamentosa das bactérias. A taxa de infecção de MRSA aumentou em todo o mundo e o tratamento clínico anti-infeccioso para MRSA tornou-se mais difícil porque existem relativamente poucos agentes antibióticos disponíveis para tratar infecções por MRSA (GUO Y, 2020). As cepas de CA-MRSA são mais suscetíveis a antibióticos não β -lactâmicos (como clindamicina, sulfametoxazol/trimetoprima e doxicilina) quando comparadas com cepas de HA-MRSA, que tendem a apresentar maior virulência (DAVID MZ, 2017). Infecções graves e invasivas por CA-MRSA têm uma alta taxa de mortalidade, mesmo quando são utilizados regimes terapêuticos ideais. (DAVID MZ, 2017). Em regiões onde o MSSA ainda é mais prevalente que MRSA, quando o paciente é jovem, clinicamente bem, e apresenta lesão cutânea sugestiva de infecção de pele ou tecidos moles por *S. aureus*, recomenda-se iniciar a terapia oral com penicilinas penicilinas-resistentes (oxacilina, no Brasil), cefalosporinas ou β -lactâmicos associados a inibidores de β -lactamase. Subsequentemente, a terapia sistêmica pode ser alterada baseada no perfil de susceptibilidade resultante dos exames de cultura. A duração da terapia oral depende da gravidade da infecção e da resposta terapêutica, entretanto, o mínimo de 10 a 14 dias normalmente é necessário sendo que 2 a 3 semanas pode ser recomendado em casos graves (GUO Y, 2020). Em áreas onde há altos índices de infecções por MRSA carreadores de SCCmec tipo IV, fora do ambiente hospitalar, sugere-se administração oral de antibióticos não β -lactâmicos, aos quais a maioria dessas cepas de MRSA são sensíveis (como sulfametoxazol-trimetoprima, clindamicina ou tetraciclina) para o tratamento empírico de infecções de pele e tecidos moles não complicadas (SAEED DK, 2021). Entretanto, alterações na terapia antimicrobiana, se necessárias, devem ser baseadas na susceptibilidade antimicrobiana apresentada pela cultura do material da lesão coletado antes de iniciar a terapia (DAVID MZ, 2017). Particularmente, quando a incidência de resistência induzida a clindamicina é alta na comunidade, recomenda-se o uso de sulfametoxazol-trimetoprima para tratamento empírico de CA-MRSA. Diferente do sulfametoxazol-trimetoprima, a clindamicina é normalmente ativa também contra estreptococos β -hemolíticos, outro microrganismo comumente causador de infecções cutâneas na comunidade (SATO T, 2022). Alergia a sulfa ou insuficiência renal pode impedir seu uso. Além disso, existe um risco teórico de falha do tratamento de drogas antifolato na presença de pus, porque a presença de grandes quantidades de timidina

liberada por dano tecidual pode anular o efeito desses agentes (KAVANAGH N, 2018). Cepas de CA-MRSA resistentes à eritromicina que são inicialmente sensíveis à clindamicina, podem desenvolver resistência à clindamicina durante a terapia. A escolha da terapia empírica para SSTIs CA-MRSA requer que o clínico distinga entre SSTIs não complicadas e SSTIs graves ou complicadas (DAVID MZ, 2017). A terapia antimicrobiana empírica inicial, deve ser escolhida de acordo com os dados institucionais locais de suscetibilidade aos antibióticos. É importante que os serviços de controle de infecção hospitalar possam detectar a introdução de novas cepas ou surtos de infecção, o que inclui cepas mais patogênicas ou CA-MRSA nos hospitais. A susceptibilidade do CA-MRSA a fluorquinolonas é variável; entretanto isolados de MRSA logo desenvolvem resistência às fluorquinolonas mais antigas (como ciprofloxacino e levofloxacino) quando utilizadas como monoterapia (GUO Y, 2020). Entretanto, as fluorquinolonas mais recentes, como moxifloxacino e gatifloxacino, especialmente se utilizadas em associação com outros antibióticos, podem não ser tão susceptíveis a desenvolver resistência pelo CA-MRSA (CHEUNG GYC, 2021). A rifampicina também não deve ser usada como agente único na terapia de infecções por CA-MRSA devido à alta taxa de surgimento de resistência (GUO Y, 2020) Para pacientes com infecções graves de pele e tecidos moles, suspeitas de serem causadas por CA-MRSA, recomenda-se o uso de vancomicina intravenosa. Entretanto sugere-se a confirmação por exame de cultura, uma vez que β -lactâmicos como a cefazolina, e penicilinas penicilinase-resistentes como a oxacilina, são bactericidas com ação mais rápida e mais eficaz que a vancomicina contra MSSA (SAEED DK, 2021)

Ao longo da última década, ocorreu um aumento relativo de *S. aureus* suscetível à meticilina (MSSA), de modo que o *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) não domina mais o cenário de doenças invasivas (COOMBS GW, 2020). No entanto, a resistência antimicrobiana continua a se desenvolver e novas modalidades terapêuticas como linezolid, daptomicina, quinopristina-dalfopristina, teicoplanina e tigeciclina, ceftobiprole, dalbavancina, oritavancina e telavancina estão sendo avaliados para o tratamento de CA-MRSA (GUO Y, 2020). Os *S. aureus* resistentes a oxacilina, podem parecer sensíveis *in vitro* a outros β -lactâmicos, combinações de β -lactâmicos e inibidores de β -lactamase, carbapenêmicos e cefalosporinas, mas são ineficazes *in vivo*. (GUO Y, 2020).

O tratamento tópico para lesões infecciosas e para potenciais sítios de colonização bacteriana, como as narinas, podem ser incluído no manejo de infecções cutâneas por CA-MRSA. O mais efetivo na descolonização de CA-MRSA intra-nasal é a aplicação de mupirocina 2% no local. Banho com agente antimicrobiano como sabonete líquido de iodo-povidona 10% ou 7,5%, clorexidina 4%, ou triclosan 2% ou 0,3%, geralmente em conjunto com a aplicação intra-nasal de mupirocina, mostrou-se efetivo no tratamento de pacientes colonizados por MRSA (CHEUNG GYC, 2021).

Características do hospedeiro, como imunocomprometimento, idade inferior a 6 meses, falta de um local confiável para acompanhamento ambulatorial ou comorbidades podem ditar a necessidade de hospitalização (GUO Y, 2020).

Em uma região ou população com alta prevalência de CA-MRSA, por exemplo, onde >10% dos isolados clínicos de *S. aureus* são isolados de MRSA, os antibióticos β -lactâmicos não são mais confiáveis para tratar infecções por *Staphylococcus* (DAVID MZ, 2017).

O objetivo deste trabalho é avaliar se o uso de clindamicina como monoterapia empírica altera o tempo de internação nos pacientes com infecções de pele internados em hospital pediátrico público, comparado ao tempo de internação determinado pelo data SUS e possibilitar a redução do tempo de internação por essa infecções e o impacto social da permanência dessas famílias fora do domicílio e o impacto econômico de uma internação prolongada

2. OBJETIVOS

2.1 *Objetivo geral*

Realizar análise prospectiva de pacientes infantis com infecções de pele, internados em hospital pediátrico público e o uso de clindamicina nessas infecções.

2.2 *Objetivos específicos*

- Determinar o perfil dos pacientes infantis internados com infecções de pele;
- Identificar os tipos de infecções de pele (celulite, impetigo ou abscesso) e a evolução das lesões;
- Determinar o perfil de melhora a partir de dados clínicos dos pacientes baseado no tempo de febre e tempo de melhora do paciente, além dos dados bioquímicos como hemograma e proteína c reativa (PCR);

3. METODOLOGIA

3.1 *Desenho experimental*

O estudo prospectivo foi conduzido em um hospital infantil a partir de amostra randomizada de pacientes internados na enfermaria de pediatria com infecções de pele que podem ser impetigo, celulite ou abscessos. Como descrito na literatura alguns desses pacientes tem indicação de internação por problemas sociais de impossibilidade de manter um tratamento seguro no domicílio, tendo em vista a potencial gravidade de infecções por estes microrganismos. Outros são internados por indicação clínica formal, considerando a gravidade. Foram avaliados 72 pacientes e destes, 3 foram excluídos por corresponderem a repetição de coletas de dados, 5 foram excluídos por terem comorbidades pré existentes como diabetes méltus tipo I(2), infecção de ferida cirúrgica (1), nefrótica (1) e dermatite atópica (1) e 4 foram excluídos por terem sido internados com quadro respiratório (2 Covid positivos) que tinham infecções de pele concomitantes. Foram avaliados quanto a localização da lesão, tipo de lesão, sexo e avaliação clínica de melhora das lesões.

3.2 *Descrição do local de coleta*

O Hospital Estadual Infantil e Maternidade Alzir Bernardino Alves – HIMABA é uma instituição pública, de alta complexidade, com 177 leitos e referência estadual para especialidades de cardiologia (cirurgia cardíaca), nefrologia, endocrinologia, psiquiatria e pé torto congênito. Esta unidade oferece ainda à população atendimento de outras especialidades como dermatologia, otorrinolaringologia, ortopedia, gastroenterologia, nutrologia, neurologia e reumatologia. Contribuindo com a formação acadêmica, através de convênio com a Universidade Vila Velha, o HIMABA recebe os seus internos de pediatria, obstetrícia e residência médica em pediatria e obstetrícia. O funcionamento desse hospital infantil se dá como “porta aberta” 24 horas e os pacientes são admitidos pelo atendimento de Pronto Socorro e pelas transferências através da central de regulação de vagas. Em média, o hospital recebe 3500 pacientes por mês no pronto socorro e tem em torno de 4500 atendimentos ambulatoriais mensais, com tempo médio de permanência de 8 dias (dados extraídos do Sistema de Gerenciamento de Internação do HIMABA, setembro de 2022).

3.3 Aspectos éticos

O estudo foi apresentado ao Instituto Capixaba de Ensino e Pesquisa e Inovação em Saúde (ICEPi) e após aprovação e retorno do ao Centro de Estudos do HIMABA foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Vila Velha e após aprovação, foi apresentado ao HIMABA.NUMEROS DOS PROTOCOLOS(PARECER nº 4.937.359) (CAAE=49045121.5.0000.5064).

3.4 Amostragem

3.4.1 Participantes

O tamanho da amostra dos pacientes foi calculado usando a base de dados de código aberto para estatística de saúde pública, a interface SSPropor.htm (SULLIVAN, 2020), considerando dados de internação em hospital pediátrico cuja causa é ferida de pele e considerando a média de internação total anual na pediatria no HIMABA. Neste sentido, em uma população finita determinada pelo número de internações anuais de 4040, tendo uma prevalência esperada de 1,0% (p) e intervalo de confiança de 95%, o número de pacientes a serem incluídos nesse projeto seria: $n = 16$ pessoas (SULLIVAN, 2020). A amostra foi calculada e do valor resultante foi ainda considerado uma perda amostral de cerca de 20%, totalizando 19 pessoas (SULLIVAN, 2020). Foi coletado dados de 72 pacientes.

3.4.2 Critérios de inclusão

Pacientes de zero a 17 anos de idade que internaram no HIMABA por infecções de impetigo, celulite ou abscesso de setembro de 2021 a 30 de agosto de 2022.

3.4.3 Critérios de exclusão

Pacientes com internações por outras enfermidades, doenças prévias ou comorbidades que evoluam com infecções de pele como queimaduras, infecções em feridas cirúrgicas e infecções de escaras, úlceras de pressão, úlceras venosas isquêmicas ou linfáticas e úlceras diabéticas, visto que nesses casos a infecção seria hospitalar e alteraria o perfil do estudo.

3.5 Instrumentos

Foram utilizados o termo de consentimento livre e esclarecido(TCLE),o formulatrio de coleta de dados (FCD) e tabela de compilamento de dados(TCD).

3.6Análise estatística

O programa utilizado nas análises foi o IBM SPSS *Statistics version 24*. A descrição foi apresentada pela frequência observada, porcentagem, valores mínimo e máximo, medidas de tendência central e de variabilidade. A regressão linear simples e múltipla com o método de seleção de variáveis *forward* associaram os desfechos com os possíveis fatores de risco. O nível alfa de significância utilizado foi de 5%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Perfil de internação

Dos pacientes estudados 57, 81% têm 5 anos ou menos. 67,19% são do sexo masculino. 48,44% residem em Vila Velha. 43,75% apresentaram diagnóstico de celulite. O peso médio foi de 26,3 kg (\pm DP 20,9 kg).

O local da lesão mais observado foi o de membros inferiores com 31,25%. Que corresponde a localização mais frequente na literatura (CHEUNG GYC, 2021). A característica da lesão de hiperemia local, calor local, presença de flutuação e dor moderada apresentou percentual de 35,94%. 57,81% apresentaram abscesso, onde, 56,25% dos que apresentaram foram abscessos únicos. Em 51,56% houve drenagem do abscesso, onde, 46,88% destes realizaram drenagem cirúrgica. 35,94% precisaram de dreno de penrose. Em 34,38% dos casos de drenagem, o aspecto da secreção drenada foi purulenta.

Em 17,19% dos casos foram utilizados antibióticos antes da internação e 64,06% usaram durante a internação o antibiótico de clindamicina. 51,56% dos pacientes apresentaram REG (regular estado geral) na internação. 25,00% não apresentaram complicações na evolução do quadro por disseminação para outros sistemas. 10,94% apresentaram resultado da hemocultura positiva e destes, 3,13% apresentaram sensibilidade a oxacilina e resistência a clindamicina (**Tabela 1**).

Perfil de melhora

O tempo médio de dreno de penrose foi de 3,4 dias (\pm DP 1,0 dias). A quantidade média estimada de secreção drenada foi de 14,2 ml (\pm DP 16,1 ml). O tamanho médio estimado da secreção drenada foi de 9,1 cm (\pm DP 4,0 cm). O tempo médio de uso de antibióticos anterior a internação foi de 6,4 dias (\pm DP 0,9 dia). O tempo médio de uso de antibióticos durante a internação foi de 9,5 dias (\pm DP 4,8 dias). O tempo médio de internação foi de 10,2 dias (\pm DP 7,8 dias) e a dosagem de proteína C reativa(PCR) foi em média 70,07 mg/dL (\pm DP 78,08 mg/dL) (**Tabela 2**)

Tabela 1- Descrição das variáveis sociodemográficas e clínicas categóricas

		n	%
Idade do paciente no momento da internação	5 anos ou menos	37	57,81
	6 a 10 anos	10	15,63
	11 a 15 anos	11	17,19
	16 anos ou mais	6	9,38
Sexo	Feminino	21	32,81
	Masculino	43	67,19
Município de residência	Baixo Guandu	1	1,56
	Guarapari	1	1,56
	Viana	2	3,13
	Serra	5	7,81
	Cariacica	16	25,00
	Vila Velha	39	60,94
Diagnóstico	Abscesso e escabiose e impetigo neonatal	1	1,56
	Adenite e abscesso	1	1,56
	Artrite séptica	1	1,56
	Celulite e conjuntivite	1	1,56
	Celulite e epidermite	1	1,56
	Impetigo e abscesso	1	1,56
	Nódulo cervical e adenomegalia cervical	1	1,56
	Adenite	2	3,13
	Impetigo	5	7,81
	Celulite e abscesso	9	14,06
	Abscesso	13	20,31
	Celulite	28	43,75
	Localização da lesão	Tronco	5
Região perineal ou glúteo		6	9,38
Outras		10	15,63
Face		11	17,19
Membros superiores		12	18,75
Membros inferiores		20	31,25
Características da lesão	Calor local, Dor moderada	1	1,56
	Hiperemia local	1	1,56
	Hiperemia local, Dor leve	1	1,56
	Hiperemia local, Calor local	3	4,69
	Hiperemia local, Calor local, Presença de flutuação, Dor leve	5	7,81
	Hiperemia local, Calor local, Dor moderada	13	20,31
	Hiperemia local, Calor local, Dor leve	17	26,56
	Hiperemia local, Calor local, Presença de flutuação, Dor moderada	23	35,94
Presença de abscesso	Não	27	42,19
	Múltiplos	1	1,56
	Único	36	56,25
Realizou drenagem do abscesso	Não	31	48,44
	Sim	33	51,56

Tipo de drenagem	Não	31	48,44
	Espontânea	1	1,56
	Punção estéril	2	3,13
	Cirúrgica	30	46,88
Necessidade de dreno de penrose	Não	41	64,07
	Sim	23	35,94
Aspecto da secreção drenada	Secreção piossanguinolenta	2	3,13
	Secreção sanguinolenta	4	6,25
	Secreção purulenta	22	34,38
	Sem informação no prontuário	36	56,25
Uso anterior de antibióticos?	Não	53	82,81
	Sim	11	17,19
Antibióticos usados durante a internação	Oxaciina	2	3,13
	Outros	9	14,06
	Clindamicina e ceftriaxone	12	18,75
	Clindamicina	41	64,06
Estado geral do paciente no momento da internação (descrição no prontuário)	BEG - bom estado geral	29	45,31
	GEG - grave estado geral	2	3,13
	REG - regular estado geral	33	51,56
Resultado da hemocultura	Positiva	7	10,94
	Negativa	14	21,88
	Não realizada	43	67,19
Se positiva, sensibilidade a quais antibióticos	Não se aplica	14	21,88
	Stafilo resistente a oxalina	1	1,56
	Stafilo aureus-sensível a oxa e resistente a clinda	2	3,13
	Stafilo sensível a oxacilina	2	3,13
	Stafilos aureus	2	3,13
	Sem informação	43	67,19

Tabela 2- Descrição das variáveis socio-clínicas contínuas

	Mínimo	Máximo	Mediana	Média	Desvio padrão
Peso do paciente (kg)	4,7	82,0	17,8	26,3	20,9
Tempo de dreno de penrose (dias)	1,0	6,0	3,0	3,4	1,0
Quantidade estimada de secreção drenada (ml)	1,0	60,0	10,0	14,2	16,1
Tamanho estimado da secreção drenada (cm)	3,0	20,0	10,0	9,1	4,0
Tempo de uso de antibióticos anterior a internação (dias)	5,0	7,0	7,0	6,4	0,9
Tempo de uso dos antibióticos durante a internação (dias)	3,0	37,0	9,0	9,5	4,8
Tempo de internação (dias)	3,0	61,0	10,0	10,2	7,8
PCR (mg/dL)	0,50	299,00	50,90	70,07	78,08

Não houve associação significativa da presença de abscesso com o tempo de internação, portanto, o tempo de internação independe de ter presença ou não de abscesso. Não houve associação significativa da localização da lesão com o tempo de internação, portanto, o tempo de internação independe da lesão ter sido na face, nos membros inferiores e superiores, na região perineal ou glúteo, no tronco ou outras **(Tabela 3)**.

Tabela 3 - Associação do tempo de internação com a presença de abscesso

Variável dependente - Tempo de internação (dias)		B	Erro Padrão	Valor p*	IC de 95% para B		Tendência	
					Limite inferior	Limite superior		
Presença de abscesso?	Não	0	-	-	-	-	-	
	Sim	2,358	2,027	0,250	-1,702	6,417	Não significativo	
Localização da lesão	Face	Não	0	-	-	-	-	
		Sim	1,088	2,710	0,690	-6,515	4,340	Não significativo
	Membros superiores	Não	0	-	-	-	-	-
		Sim	4,933	2,634	0,066	-0,343	10,208	Não significativo
	Membros inferiores	Não	0	-	-	-	-	-
		Sim	0,453	2,211	0,839	-4,880	3,975	Não significativo
	Região perineal ou glúteo	Não	0	-	-	-	-	-
		Sim	0,330	3,369	0,922	-6,416	7,076	Não significativo
	Tronco	Não	0	-	-	-	-	-
		Sim	3,719	3,623	0,309	10,974	3,537	Não significativo
	Outras	Não	0	-	-	-	-	-
		Sim	1,329	2,709	0,626	-6,752	4,095	Não significativo

B - Coeficiente; (*) Regressão linear simples; (0) categoria de referência; significativo se $p < 0,050$

Houve associação significativa do PCR com o tempo de internação, onde, foi observado aumento do tempo de internação com o aumento no PCR **(Tabela 4)**.

Tabela 4 - Associação do tempo de internação com a proteína C reativa (PCR)

Variável dependente - Tempo de internação (dias)	B	Erro Padrão	Valor p*	IC de 95% para B		Tendência
				Limite inferior	Limite superior	
PCR	0,038	0,013	0,004	0,012	0,063	Acréscimo

B - Coeficiente; (*) Regressão linear simples; significativo se $p < 0,050$

Houve associação significativa do PCR e o diagnóstico com o tempo de internação, onde, o aumento no PCR está relacionado com o aumento no tempo médio de internação. E o paciente com outros tipos de diagnóstico tem o tempo médio de internação menor em comparação ao paciente que apresentou diagnóstico de abscesso (**Tabela 5**).

Tabela 5 - Associação do tempo de internação com a proteína C reativa e o diagnóstico clínico

Variável dependente - Tempo de internação (dias)	B	Erro Padrão	Valor p*	IC de 95% para B		Tendência	
				Limite inferior	Limite superior		
PCR	0,034	0,013	0,010	0,008	0,059	Acréscimo	
Abscesso	0	-	-	-	-	-	
Diagnóstico	Celulite	-4,410	2,701	0,109	-9,836	1,015	Não significativo
	Celulite / abscesso	-4,743	3,396	0,169	-11,565	2,078	Não significativo
	Impetigo/adenite	-6,619	3,017	0,033	-12,679	-0,559	Decréscimo

B - Coeficiente; (*) Regressão linear múltipla com método de seleção *forward*; (0) categoria de referência; significativo se $p < 0,050$

Variáveis inseridas no modelo: diagnóstico, presença de abscesso, local da lesão: face, membros superiores, membros inferiores, região perianal ou glúteo, tronco e outras, PCR, uso anterior de antibióticos.

CONCLUSÃO

O estudo observou alteração do tempo de internação com o emprego da clindamicina, com aumento do tempo em comparação aos dados obtidos no DATASUS, mas tendo em vista a potencial gravidade de infecções causadas por *S. aureus* não há segurança em iniciar oxacilina como monoterapia empírica para esses pacientes.

O estudo concluiu que o uso de antibiótico adequado foi eficaz para prevenir complicações destas infecções como disseminação e sepse e o uso do antibiótico sequencial oral (sulfametoxazol+trimetropim) também se mostrou seguro para reduzir o tempo de internação.

REFERÊNCIAS

Berlon NR, Qi R, Sharma-Kuinkel BK, et al. Isolados clínicos de MRSA de infecções de pele e tecidos moles mostram aumento da produção in vitro de modulinas solúveis em fenol. *J Infectar*. 2015; 71 (4):447–457.

Bloes DA, Haasbach E, Hartmayer C, et al. Peptídeos contribuem para a pneumonia por *Staphylococcus aureus* associada ao vírus da gripe A. *Infect Immun*. 2017; 85:12

Chen X, Alonzo F 3rd.. A lipólise bacteriana de ligantes imunoativadores promove a evasão das defesas inatas. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019; 116 (9):3764-3773.

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

Coombs GW, Daley DA, Yee NWT, Shoby P, Mowlaboccus S. Australian Group on Antimicrobial Resistance (AGAR) Australian *Staphylococcus aureus* Sepsis Outcome Programme (ASSOP) Annual Report 2020. *Commun Dis Intell* (2018). 2022 Apr 26;46. doi: 10.33321/cdi.2022.46.18. PMID: 35469556.

Craft KM, Nguyen JM, Berg LJ, Townsend SD (2019). *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA): resistência a antibióticos e o fenótipo do biofilme. *Medchemcomm* 10, 1231-1241. 10.1039/C9MD00044E

David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jul;23(3):616-87. doi: 10.1128/CMR.00081-09. PMID: 20610826; PMCID: PMC2901661.

David MZ, Daum RS. Treatment of *Staphylococcus aureus* Infections. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017; 409: 325-383. doi: 10.1007/82_2017_42. PMID: 28900682.

Del Giudice P. Skin Infections Caused by *Staphylococcus aureus*. *Acta Derm Venereol*. 2020 Apr 20;100(9):adv00110. doi: 10.2340/00015555-3466. PMID: 32207539.

Edwards AM, Massey RC. Invasion of human cells by a bacterial pathogen. *J Vis Exp*. 2011 Mar 21;(49):2693. doi: 10.3791/2693. PMID: 21445052; PMCID: PMC3339868.

Ernst CM, Kuhn S, Slavetinsky CJ, et al. O fator de resistência a múltiplos peptídeos modificadores de lipídios é um oligômero que consiste em distintas subunidades de interação sintase e flippase. *mBio*. 2015; 6 :1.

Fisher EL, Otto M, Cheung GYC. Base da Virulência na Intoxicação Alimentar Estafilocócica Mediada por Enterotoxinas. *Microbiol Frontal*. 2018; 9 :436.

Fisher RA, Gollan B., Helaine S. (2017). Infecções bacterianas persistentes e células persistentes. *Nat. Rev. Microbiol*. 15, 453-464. 10.1038/nrmicro.2017.42

Foster TJ (2017). Resistência a antibióticos em *Staphylococcus aureus*. Situação atual e perspectivas futuras. *FEMS Microb. Rev*. 41, 430-449. 10.1093/femsre/fux007

Foster TJ. A Família MSCRAMM de Proteínas de Superfície Ancoradas na Parede Celular de Cocos Gram-positivos. *Trends Microbiol.* 2019; 27 (11):927-941.

Gonzalez CD, Ledo C, Cela E, et al. O lado bom da inflamação: as proteínas *staphylococcus aureus* SpA e Sbi contribuem para a formação adequada de abscessos e cicatrização de feridas durante infecções de pele e tecidos moles. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019; 1865 (10): 2657-2670.

Guo Y, Song G, Sun M, Wang J, Wang Y. Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Mar 17; 10: 107. doi: 10.3389/fcimb.2020.00107. PMID: 32257966; PMCID: PMC7089872.

Haaber J., Penades JR, Ingmer H. (2017). Transferência de resistência a antibióticos em *Staphylococcus aureus*. *Tendências Microbiol.* 25, n893n905. 10.1016/j.tim.2017.05.011

Hirose M, Aung MS, Fujita Y, Kato T, Hirose Y, Yahata S, Fukuda A, Saitoh M, Urushibara N, Kobayashi N. Genetic Characterization of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus argenteus*, and Coagulase-Negative Staphylococci Colonizing Oral Cavity and Hand of Healthy Adults in Northern Japan. *Pathogens.* 2022 Jul 28;11(8):849. doi: 10.3390/pathogens11080849. PMID: 36014970; PMCID: PMC9413425.

Inoshima N, Wang Y, Bubeck Wardenburg J. Exigência genética para ADAM10 em infecção cutânea grave por *Staphylococcus aureus*. *J Invest Dermatol.* 2012; 132 (5): 1513-1516.

Ippolito G, Leone S, Lauria FN, et al. *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina: a superbactéria. *Int J Infect Dis.* 2010; 14 (Supl. 4):S7-11.

Joo HS, Otto M. Mecanismos de resistência a peptídeos antimicrobianos em estafilococos. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1848(11 Ponto B):3055–3061.

Kang M, Ko YP, Liang X, et al. Os componentes da superfície microbiana de ligação ao colágeno que reconhecem a molécula da matriz adesiva (MSCRAMM) de bactérias Gram-positivas inibem a ativação do complemento pela via clássica. *J Biol Chem.* 2013; 288 (28): 20520-20531

Kavanagh KT. Controle de MSSA e MRSA nos Estados Unidos: protocolos, políticas, ajuste de risco e desculpas. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019; 8 :103.

Kavanagh N, Ryan EJ, Widaa A, et al. Osteomielite estafilocócica: progressão da doença, desafios do tratamento e direções futuras. *Clin Microbiol Rev.* 2018; 31 :e00084-17. doi: 10.1128/CMR.00084-17

Klein EY, Mojica N., Jiang W., Cosgrove SE, Septimus E., Morgan DJ, et al.. (2017). Tendências em hospitalizações por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina nos Estados Unidos, 2010–2014. *Clin. Infect. Des.* 65, 1921-1923. 10.1093/cid/cix640

Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, et al. Vigilância do núcleo bacteriano ativo MI. *Infecções invasivas por Staphylococcus Aureus resistentes à meticilina nos Estados Unidos JAMA* . 2007; 298 (15): 1763-1771.

Kobayashi SD, Malachowa N, DeLeo FR. Neutrófilos e Evasão Imunológica Bacteriana. *J Inato Immun.* 2018; 10 (5–6):432–441.

Kolaczowska E, Kubes P. Recrutamento de neutrófilos e função na saúde e inflamação. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13 (3): 159-175

Kourtis AP, Hatfield K, Baggs J, et al. Emerging Infections Program Mag, Ham D, Capers C, Ewing H, Coffin N, McDonald LC, Jernigan J, Cardo D. *Vital Signs: Epidemiology and Recent Trends in Methicillin-Resistant and in Methicillin-Susceptible Staphylococcus Aureus Bloodstream Infections - United States MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(9):214–219.

Laarman AJ, Ruyken M, Malone CL, et al. *Staphylococcus aureus* metaloprotease aureolisina cliva complemento C3 para mediar a evasão imune. *J Immunol.* 2011; 186 (11):6445-6453.

Lazaris A., Coleman DC, Kearns AM, Pichon B., Kinnevey PM, Earls MR, et al.. (2017). Novos plasmídeos cfr multirresistência em *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina resistente à linezolida e *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina (VRE) de um surto hospitalar: co-localização de cfr e oprA em Vre . *J. Antimicrob. Quimioterapia.* 72, 3252-3257. 10.1093/jac/dkx292

Li M, Dai Y, Zhu Y, et al. Determinantes de virulência associados à linhagem ST59 de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina associada à comunidade asiática. *Rep. Sci.* 2016; 6 :27899.

Lindsay JA. Estafilococos: Genomas em evolução. *Microbiol Spectr.* 2019; 7 :6.

Liu H, Archer NK, Dillen CA, et al. A exposição epicutânea de *Staphylococcus aureus* leva à inflamação da pele por meio de respostas de células T mediadas por IL-36. *Micróbio Hospedeiro Celular.* 2017; 22 (5):653–66 e5.

Liu Y, Xu Z, Yang Z, Sun J, Ma L. Characterization of community-associated *Staphylococcus aureus* from skin and soft-tissue infections: a multicenter study in China. *Emerg Microbes Infect.* 2016 Dec 21;5(12):e127. doi: 10.1038/emi.2016.128. PMID: 27999423; PMCID: PMC5180372.

Marques SA, Abbade LPF. Severe bacterial skin infections. *An Bras Dermatol.* 2020 Jul-Aug;95(4):407-417. doi: 10.1016/j.abd.2020.04.003. Epub 2020 May 16. PMID: 32507327; PMCID: PMC7335880.

Martinez N., Luque R., Milani C., Ventura M., Bañuelos O., Margolles A. (2018). Um gene homólogo aos genes da rRNA metilase confere resistência à eritromicina e à clindamicina em *bifidobacterium breve*. *Aplic. Ambiente. Microbiol.* 84, 166-176. 10.1128/AEM.02888-17

McCaig LF, McDonald LC, Mandal S, et al. Infecções de pele e tecidos moles associadas a *Staphylococcus aureus* em atendimento ambulatorial. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12 (11): 1715-1723.

McGuinness WA, Malachowa N, DeLeo FR. Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*^[P]_[SEP]. *Yale J Biol Med*. 2017 Jun 23;90(2):269-281. PMID: 28656013; PMCID: PMC5482303.

Michiels JE, Van den Bergh B., Verstraeten N., Michiels J. (2016). Mecanismos moleculares e implicações clínicas da persistência bacteriana. *Medicamento. Resistir. Atualização* 29, 76-89. 10.1016/j.drup.2016.10.002

Moldovan A, Fraunholz MJ. Dentro ou fora: escape fagossômico de *Staphylococcus aureus*. *Microbiol Celular*. 2019; 21 (3):e12997.

Munzenmayer L, Geiger T, Daiber E, et al. Influência de fatores regulados por Sae e regulados por Agr no escape de *Staphylococcus aureus* de macrófagos humanos. *Microbiol Celular*. 2016; 18 (8):1172-1183.

Nakagawa S, Matsumoto M, Katayama Y, et al. *Staphylococcus aureus* Peptídeos PSMalfa virulentos induzem a liberação de alarmes de queratinócitos para orquestrar a inflamação da pele dependente de IL-17. *Micróbio Hospedeiro Celular*. 2017; 22 (5):667–77 e5.

Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, et al. A toxina delta do *Staphylococcus* induz a doença alérgica da pele ativando os mastócitos. *Natureza*. 2013; 503 (7476): 397-401.

Nguyen MT, Gotz F. Lipoproteínas de bactérias Gram-positivas: atores-chave na resposta imune e virulência. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2016; 80 (3):891-903.

NWM DJ, KPM VK, van Strijp JAG. Evasão Imune por *Staphylococcus aureus*. *Microbiol Spectr*. 2019; 7 :2.

Pauli NT, Kim HK, Falugi F, et al. A infecção por *Staphylococcus aureus* induz a evasão imune mediada pela proteína A em humanos. *J Exp Med*. 2014; 211 (12): 2331-2339

Pollitt EJG, Szkuta PT, Burns N, et al. Dinâmica da infecção por *Staphylococcus aureus*. *PLoS Pathog*. 2018; 14 (6):e1007112

Popov LM, Marceau CD, Starkl PM, et al. As junções aderentes controlam a suscetibilidade à alfa-toxina de *Staphylococcus aureus*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112 (46): 14337-14342.

Pulia MS, Anderson J, Ye Z, Elsayed NS, Le T, Patitucci J, Ganta K, Hall M, Singh VK, Shukla SK. Expression of Staphylococcal Virulence Genes In Situ in Human Skin and Soft Tissue Infections. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Apr 14;11(4):527. doi: 10.3390/antibiotics11040527. PMID: 35453277; PMCID: PMC9032627.

Rodríguez-Lázaro D., Oniciuc EA, García PG, Gallego D., Fernández-Natal I., Dominguez-Gil M., et al. (2017). Detecção e caracterização de *Staphylococcus aureus* e *S. aureus* resistente à meticilina em alimentos confiscados nas fronteiras da UE. *Frente. Microbiol.* 8: 1344. 10.3389/fmicb.2017.01344

Rrapi R, Chand S, Kroshinsky D. Cellulitis: A Review of Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Med Clin North Am.* 2021 Jul;105(4):723-735. doi: 10.1016/j.mcna.2021.04.009. PMID: 34059247.

Saeed DK, Farooqi J, Shakoor S, Hasan R. Antimicrobial resistance among GLASS priority pathogens from Pakistan: 2006-2018. *BMC Infect Dis.* 2021 Dec 7;21(1):1231. doi: 10.1186/s12879-021-06795-0. PMID: 34876041; PMCID: PMC8650393.

Sato A., Yamaguchi T., Hamada M., Ono D., Sonoda S., Oshiro T., et al.. (2019). Características morfológicas e biológicas do biofilme de *Staphylococcus aureus* formado na presença de plasma. *Microb. Medicamento. Resistir.* 25, 668-676. 10.1089/mdr.2019.0068

Sato T, Ito R, Kawamura M, Fujimura S. The Risk of Emerging Resistance to Trimethoprim/Sulfamethoxazole in *Staphylococcus aureus*. *Infect Drug Resist.* 2022 Aug 23; 15: 4779-4784. doi: 10.2147/IDR.S375588. PMID: 36039323; PMCID: PMC9419895.

Saxena P., Joshi Y., Rawat K., Bisht R. (2019). Biofilmes: arquitetura, resistência, quorum sensing e mecanismos de controle. *Indian J. Microbiol.* 59, 3-12. 10.1007/s12088-018-0757-6

Schlievert PM, Davis CC. Síndrome do Choque Tóxico Menstrual Associado ao Dispositivo. *Clin Microbiol Rev.* 2020; 33 :3.

Schulte RH, Munson E. (2019). *Padrões de resistência de Staphylococcus aureus em wisconsin: 2018 vigilância de organismos wisconsin para tendências em resistência antimicrobiana e epidemiologia (SWOTARE) relatório do programa.* *Clin. Med. Res.* 17, 72-81. 10.3121/cmr.2019.1503

Senn L, Clerc O, Zanetti G, et al. A superbactéria furtiva: o papel do transporte entérico assintomático na manutenção de um surto hospitalar de longo prazo de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina ST228. *mBio.* 2016; 7 (1):e02039-15.

Skuhala T, Trkulja V, Rimac M, Dragobratović A, Desnica B. Analysis of Types of Skin Lesions and Diseases in Everyday Infectious Disease Practice-How Experienced Are We? *Life (Basel).* 2022 Jun 29;12(7):978. doi: 10.3390/life12070978. PMID: 35888068; PMCID: PMC9319552.

Spaan AN, Reyes-Robles T, Badiou C, et al. *Staphylococcus aureus* tem como alvo o receptor de antígeno Duffy para quimiocinas (DARC) para lisar eritrócitos . *Micróbio Hospedeiro Celular.* 2015; 18 (3):363-370.

Tayeb-Fligelman E, Tabachnikov O, Moshe A, Goldshmidt-Tran O, Sawaya MR, Coquelle N, Colletier JP, Landau M. The cytotoxic *Staphylococcus aureus* PSM α 3

reveals a cross- α amyloid-like fibril. *Science*. 2017 Feb 24;355(6327):831-833. doi: 10.1126/science.aaf4901. PMID: 28232575; PMCID: PMC6372758.

Tayeb-Fligelman E., Tabachnikov O., Moshe A., Goldshmidt-Tran O., Sawaya MR, Coquelle N., et al.. (2017). O *Staphylococcus aureus* citotóxico PSMalpha3 revela uma fibrila do tipo alfa-amiloide cruzada. *Ciência* 355, 831-833. 10.1126/science.aaf4901

Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, et al. *Infecções por Staphylococcus aureus: epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas e manejo*. *Clin Microbiol Rev*. 2015; 28 (3):603-661.

Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, et al. *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina: uma visão geral da pesquisa básica e clínica. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17 (4):203-218.

Vestergaard M., Frees D., Ingmer H. (2019). Resistência aos antibióticos e o problema do MRSA. *Microbiol. Espectro* 7: GPP3-0057-2018. 10.1128/microbiolspec.GPP3-0057-2018

Wang X, Lin D, Huang Z, Zhang J, Xie W, Liu P, Jing H, Wang J. Clonality, virulence genes, and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from blood in Shandong, China. *BMC Microbiol*. 2021 Oct 18;21(1):281. doi: 10.1186/s12866-021-02344-6. PMID: 34657588; PMCID: PMC8522240.

Wang X, Lin D, Huang Z, Zhang J, Xie W, Liu P, Jing H, Wang J. Clonality, virulence genes, and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from blood in Shandong, China. *BMC Microbiol*. 2021 Oct 18;21(1):281. doi: 10.1186/s12866-021-02344-6. PMID: 34657588; PMCID: PMC8522240.

Yuan W, Liu J, Zhan Y, Wang L, Jiang Y, Zhang Y, Sun N, Hou N. A tipagem molecular revelou o surgimento de *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina tipo 22 de sequência pvl-positiva em Urumqi, noroeste da China. *Infect Drug Resist*. 2019; **12** :1719-1728. doi: 10.2147/IDR.S202906.