



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



INFECÇÃO COMUNITÁRIA POR *STAPHYLOCOCCUS*
***AUREUS* EM CRIANÇAS DE UM HOSPITAL**
UNIVERSITÁRIO, SALVADOR-BA

Renata Tavares Gomes

Dissertação de Mestrado

Salvador (Bahia), 2012

Ficha Catalográfica

G633 Gomes, Renata Tavares

Infecção comunitária por *Staphylococcus aureus* na faixa etária pediátrica em um Hospital Universitário de Salvador, Bahia / Renata Tavares Gomes. - Salvador, 2012.

105 f.: il.

Orientadora: Profa. Dra. Cristiana M. Nascimento-Carvalho.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2012.

1. Infecções Estafilocócicas. 2. *Staphylococcus aureus*. 3. *Staphylococcus aureus* resistente à metilina. 4. Metilina. 5. Criança I. Nascimento-Carvalho, Cristiana M. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 616.9-053.2



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



Infecção Comunitária por *Staphylococcus aureus* em crianças de
um Hospital Universitário, Salvador - BA

Renata Tavares Gomes

Professora-Orientadora: Cristiana M. Nascimento-Carvalho

Dissertação apresentada ao Colegiado do
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE, da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal da Bahia,
como pré-requisito obrigatório para a obtenção
do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Salvador (Bahia), 2012

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

- Eitan Naaman Berezin (Presidente), Professor adjunto da Faculdade de Ciências médicas da Santa Casa de São Paulo, Doutor em Pediatria e Ciências aplicadas à Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo
- Lícia Maria Oliveira Moreira, Professora titular do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia
- Argemiro D'Oliveira Júnior, Professor adjunto-doutor do Departamento de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

Membro Suplente:

- Cristiana M. Nascimento-Carvalho (Professora-Orientadora), Professor associado-doutora, Livre Docente em Infectologia Pediátrica da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina”.

Cora Coralina

DEDICATÓRIA

À minha família, pela presença constante e sublime em todas as etapas da minha vida. Ao meu filho Gabriel, por me fazer reviver com um sorriso doce e pueril as eternas lembranças da infância. À inquietude, pela motivação que me faz buscar novos conhecimentos e questionar antigas verdades.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não houve outras fontes de financiamento para a realização deste estudo, apenas a utilização de recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha professora-orientadora Cristiana M. Nascimento-Carvalho por compartilhar comigo seus conhecimentos e creditar em mim a confiança e responsabilidade para a realização deste trabalho.

Agradeço à equipe do Serviço de Arquivo Médico do Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira e do Ambulatório Magalhães Neto, ambos do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia, por tornar viável a revisão dos prontuários.

Um agradecimento especial aos professores e aos colegas da turma de 2010 do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia pela avaliação crítica deste estudo, desde sua etapa inicial de construção.

Agradeço à Ticiania Lyra, colega de monitoria da disciplina Pediatria Preventiva e Social da Universidade Federal da Bahia, por sua importante participação na origem e coleta de dados deste projeto.

ÍNDICE

Índice de figuras, gráficos e tabelas	11
I. Resumo	13
II. Objetivos	15
II.1. Geral	15
II.2. Específicos	15
III. Introdução	16
IV. Revisão da Literatura	17
IV.1. Definição de infecção comunitária por <i>S. aureus</i>	17
IV.2. Emergência do <i>S. aureus</i> resistente à meticilina na comunidade	18
IV.3. Fatores de risco para aquisição do <i>S. aureus</i> na comunidade	19
IV.4. Aspectos moleculares e resistência antimicrobiana do CA-MRSA	21
IV.5. Manifestações clínicas e classificação da infecção por CA-SA em crianças	22
IV.6. Diagnóstico laboratorial de resistência à meticilina	25
IV.7. Tratamento da infecção pelo CA-SA	27
V. Metodologia do Estudo	29
V.1. Casuística	29
V.2. Material e Método	31
V.3. Análise Estatística	33
V.4. Questões Éticas	35
VI. Artigo	36
VII. Resultados	54
VII.1. Constituição da amostra	54
VII.2. Características dos pacientes no momento da admissão no Centro Pediátrico	56
VII.3. Dados clínicos da evolução dos pacientes com infecção por CA-SA no Centro Pediátrico	59
VII.4. Aspectos microbiológicos das cepas de CA-SA	60
VII.5. Abordagem terapêutica da infecção por CA-SA em crianças do centro pediátrico	61
VII.6. Comparação entre os pacientes infectados com CA-MRSA e CA-MSSA	63

VIII. Discussão	64
VIII.1. Características clínicas e do diagnóstico de pacientes com CA-SA	64
VIII.2. Comparação entre crianças com CA-MRSA e CA-MSSA	66
VIII.3. Características clínicas da evolução de pacientes com CA-SA	67
VIII.4. Aspectos microbiológicos e do diagnóstico laboratorial de crianças com CA-MRSA	70
IX. Perspectivas de Estudo	72
X. Conclusões	73
XI. Summary	74
XII. Referências Bibliográficas	76
XIII. Anexos	89
Anexo 1. Modelo do Formulário Padronizado	90
Anexo 2. Ofício do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUPES, aprovando a investigação	92
Anexo 3. Normas de Publicação do periódico ‘Acta Paediatrica Nurturing Child’	99
Anexo 4. Carta de Envio ao Editor do Periódico	101
Anexo 6. Pôster apresentado no 35º Congresso Brasileiro de Pediatria	103

ÍNDICE DE FIGURAS, TABELAS E GRÁFICOS

FIGURA

- FIGURA 1.** Fluxograma para constituição da amostra do estudo de coorte retrospectivo, realizado no Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira, Salvador – BA. 55

GRÁFICOS

- GRÁFICO 1.** Doenças crônicas identificadas entre as crianças com infecção comunitária pelo *S. aureus* no Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira, 1994-2005. 57
- GRÁFICO 2.** Infecção comunitária por *S. aureus* em crianças segundo sítio topográfico, Centro Pediátrico Hosannah de Oliveira, 1994-2005. 58
- GRÁFICO 3.** Causas de infecção superficial das crianças com infecção comunitária pelo *S. aureus* 58
- GRÁFICO 4.** Complicações clínicas das crianças com infecção comunitária pelo *S. aureus* 60
- GRÁFICO 5.** Isolados de CA - MSSA e CA- MRSA em crianças de um centro pediátrico. 61

TABELAS

TABELA 1. Dados clínico-demográficos no momento da admissão no Centro Pediátrico.	56
TABELA 2. Infecção invasiva entre crianças com infecção comunitária pelo <i>S.</i> <i>aureus</i> .	59

QUADROS

QUADRO 1. Descrição de 4 casos de bacteremia pelo CA-MRSA.	62
QUADRO 2. Comparação entre crianças com infecção pelo CA-MRSA e CA- MSSA	63

RESUMO

INFECÇÃO COMUNITÁRIA POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* EM CRIANÇAS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO, SALVADOR – BAHIA. Introdução: o *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) adquirido na comunidade tem sido reconhecido como importante patógeno causador de grande variedade de infecções em crianças, desde simples infecções cutâneas até graves doenças invasivas. Objetivo: descrever a casuística de pacientes pediátricos com infecção comunitária por *S. aureus* e comparar os aspectos clínicos na admissão e na evolução dos pacientes com infecção por cepas de *S. aureus* metilino- sensíveis (MSSA) e *S. aureus* metilino-resistentes (MRSA). Metodologia do estudo: estudo de coorte retrospectiva, que incluiu pacientes com idade < 20 anos, admitidos no Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira da Universidade Federal da Bahia, de novembro de 1994 a dezembro de 2005. Tais pacientes tiveram isolamento de *S. aureus* em fluido normalmente estéril e apresentaram infecção caracterizada como comunitária, segundo o critério do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), 2010. A análise univariada incluirá Teste t de student e Mann – Whitney U para comparação de variáveis contínuas, conforme o mais apropriado. Variáveis categóricas foram comparadas através do Teste de Fisher. Todos os testes foram bicaudais com nível de significância de 5%. Resultados: foram encontrados 90 casos de infecção comunitária por *S. aureus*, dos quais 59 (66%) eram do sexo masculino e a mediana de idade foi de 2 anos. A maioria (87%) dos pacientes foi hospitalizada e co-morbidade estava presente em 27 casos (30%). Do total de casos, 34 (37,8%) pacientes tiveram infecção cutânea e de tecidos moles e 56 (62,2%) apresentaram infecção invasiva. 4 (5,1%) pacientes foram transferidos para unidade de terapia intensiva (UTI) e 2 (2,6%) óbitos foram constatados. Complicações foram detectadas em 17 (18,9%) casos, tais como: derrame pleural (41,2%), osteomielite (23,5%) e sepse (17,6%). Seis (6,7%) cepas de MRSA foram identificadas. Não

houve diferenças significativas nas características gerais e desfecho clínico nos pacientes infectados por MRSA ou MSSA. Aproximadamente 93% dos pacientes foram tratados com antibióticos sistêmicos, sendo que 59 (65,5%) usaram cefalotina ou oxacilina. 4 casos de bacteremia por MRSA melhoraram da condição clínica, mesmo sem ter usado vancomicina como opção terapêutica. Conclusão principal: observa-se morbidade e óbito na infecção comunitária causada por cepas MRSA ou MSSA neste centro pediátrico.

Palavras-chaves: 1. Infecção comunitária; 2. *Staphylococcus aureus*; 3. *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; 4. *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina

II. OBJETIVOS

II.1. GERAL

Descrever a casuística de pacientes pediátricos com infecção comunitária por *Staphylococcus aureus*.

II.2. ESPECÍFICOS

II.2.1. Comparar os aspectos clínicos na admissão e evolução dos pacientes com infecção por cepas comunitárias de *S. aureus* resistente à meticilina (CA-MRSA) e *S. aureus* sensível à meticilina (CA-MSSA).

III. INTRODUÇÃO

O *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) é um importante patógeno humano, possuidor de elevada virulência e capacidade de se tornar resistente a antimicrobianos (Miller & Kaplan, 2009).

Nas últimas décadas, a infecção comunitária causada pelo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (CA – MRSA) tem sido relatada em diversas partes do mundo (Rybak & LaPlante, 2005). CA – MRSA é observada em vários ambientes e faixas etárias, contudo as crianças são especialmente acometidas (Sattler et al., 2002). A identificação de casos de CA – MRSA em crianças previamente saudáveis começou a emergir na década de 1990 (Mera et al., 2011). Desde então, o MRSA vem sendo considerado relevante causa de morbidade em infecções adquiridas na comunidade nesta faixa etária (Kaplan et al., 2005).

A infecção de pele e tecidos moles são mais comumente relacionadas ao *S. aureus* oriundo da comunidade (CA–SA) (Mongkolrattanothai et al., 2009). Celulites, piodermites e abscessos cutâneos são diagnósticos predominantes em pediatria. No entanto, a infecção invasiva, habitualmente associada com bacteremia, é dotada de grande capacidade de causar complicações (Mongkolrattanothai et al., 2003). Diante da grande variedade de fatores patogênicos deste microorganismo, especial preocupação existe na capacidade de causar doenças graves em pediatria, tais como : infecções musculoesqueléticas, pneumonia necrotizante, endocardite infecciosa e sepse (Martinez – Aguilar et al., 2004 ; Arnold et al., 2006).

Neste contexto, o entedimento da infecção comunitária por *S. aureus* na faixa etária pediátrica é de suma importância, para melhor adequação terapêutica e redução da morbidade.

IV. REVISÃO DA LITERATURA

IV.1. Definição de Infecção Comunitária por *Staphylococcus aureus*

A infecção comunitária por *S. aureus* (CA – SA) é uma condição clínica na qual se pressupõe que tal bactéria tenha sido oriunda genuinamente da comunidade (Morrison et al., 2006). Desta forma, a ausência de fatores de risco para a aquisição intra-hospitalar deste microorganismo é mandatória (David et al., 2008).

Em 2000, o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) criou uma definição, baseada em critérios clínicos, para classificar categoricamente tal infecção. Segundo as normas mais recentes do CDC, a infecção causada pelo CA – SA é determinada nas seguintes condições: o paciente não deve ter sido submetido a qualquer procedimento médico no ano anterior (hospitalização, diálise, cirurgia), não deve utilizar qualquer dispositivo médico de longa permanência (cateter venoso central ou outros artefatos que atravessem a barreira cutânea) e o isolamento da bactéria deve ser feito a nível ambulatorial ou até 48 horas da admissão hospitalar em doente com sinais e sintomas de infecção (CDC, 2010).

Apesar do advento desta normatização, as definições tornam-se conflituosas e por vezes inconsistentes. A definição baseada apenas em critérios clínico-epidemiológicos não assegura que a aquisição da bactéria tenha sido na comunidade, pois alguns pacientes podem ter antecedentes médicos incertos, apresentando características de infecção nosocomial e comunitária. Além disso, em alguns casos, os pacientes podem conviver com trabalhadores da área de saúde, possuindo contato com ambiente hospitalar de forma indireta através de co-habitantes (Nour et al., 2005; David et al., 2008).

Desta forma, alguns autores ressaltam a importância da utilização de dados moleculares para identificar as cepas de *S. aureus* verdadeiramente comunitárias (Deurenberg

& Stobbering, 2008; Cohen, 2007). Tais diferenças moleculares têm sido intensamente estudadas para infecções comunitárias causadas por *S. aureus* resistente à meticilina (CA – MRSA). A presença de componentes genéticos distintos caracteriza um fenótipo peculiar do CA – MRSA: perfil de suscetibilidade diferenciada aos antimicrobianos e fatores de virulência próprios, quando comparado às cepas hospitalares (Naimi et al., 2003).

IV.2. Emergência do *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina na comunidade

O *S. aureus* é um microorganismo dotado de alta capacidade de se tornar resistente aos antimicrobianos. Na tentativa de driblar tais mecanismos de resistência, ocorreu o lançamento da meticilina, no final da década de 50. Nesta ocasião, a meticilina veio como uma nova possibilidade terapêutica, por ser um antibiótico resistente às 4 betalactamases produzidas por esta bactéria (Zygmunt et al., 1992).

Em 1961, no Reino Unido, foi relatada a identificação das primeiras cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à recém-sintetizada meticilina. (Barber M, 1961). Desde então, ocorreu aumento mundial dessas cepas resistentes, conhecidas como MRSA (*Methicillin – Resistant Staphylococcus aureus*) (David & Daum, 2010). No entanto, tais cepas resistentes eram apenas relacionadas à infecção nosocomial (Brumfitt & Hamilton-Miller, 1989).

Em 1993, uma investigação descreveu casos genuinamente comunitários de MRSA identificados em Kimberley na Austrália, entre indivíduos de populações aborígenes e afastadas de grandes centros urbanos (Udo et al., 1993). A partir de meados da década de 90, algumas séries de casos nos Estados Unidos começaram a relatar a presença do MRSA na comunidade (CA – MRSA) (Diekema et. al, 2001; CDC, 1999). Nesta ocasião, ocorreu uma rápida disseminação desta bactéria em diversas regiões do território americano, com proporções acima de 40% em algumas séries de casos (Liu et al., 2008; Moran et al., 2006).

Com o passar dos anos, o MRSA vem sendo considerado emergente em infecções comunitárias, por ser isolado de indivíduos previamente saudáveis e sem fator de risco identificável (Hussain et al., 2001). O advento do MRSA adquirido na comunidade resultou no surgimento de novas terminologias para a classificação do *S. aureus* resistente a meticilina. O MRSA pode ser dividido em duas categorias: O MRSA de origem hospitalar (HA-MRSA) e o MRSA de origem comunitária (CA-MRSA) (Naimi et. al, 2003).

Atualmente, a emergência do CA- MRSA em diferentes partes do mundo é amplamente documentada, incluindo países da América do Sul, Ásia e Europa (Chen et al., 2005; Ribeiro et al., 2005; Denis et al., 2005). Chen et al. (2005) identificaram uma elevada taxa de resistência à meticilina no Sudeste asiático, sendo esta região um importante foco de infecções por MRSA em crianças. (Chen et al., 2005) Na Europa, vários países documentaram um acréscimo na resistência à meticilina entre cepas comunitárias de MRSA (Quintana et. al, 2008; Aramburu, 2006).

Os primeiros registros de infecções pelo CA-MRSA no Brasil foi no ano de 2005 (Ribeiro et. al, 2005). Desde então, outros casos foram documentados, abrangendo inclusive infecções graves e invasivas (Fortes et al., 2008, Gelatti et al., 2009). Na cidade de Salvador-BA, Nascimento-Carvalho et al. (2008) relatou a presença de 4,9% de CA-MRSA entre crianças de um centro pediátrico (Nascimento-Carvalho et al., 2008).

IV.3. Fatores de risco para infecção comunitária pelo *Staphylococcus aureus*

Os fatores de risco para infecção comunitária por *S. aureus* (CA – SA) vêm sendo elucidados a partir de surtos epidêmicos de CA-MRSA. Essas investigações geralmente englobam grupos populacionais homogêneos, tais como atletas, presidiários, usuários de drogas e militares (David et al., 2008; Nguyen DM et al., 2005). Tais estudos determinam possíveis rotas para aquisição do CA-MRSA, são elas: 1. contato com pessoas infectadas ou

colonizadas (ex. profissionais de saúde), 2. precária higiene pessoal, 3. perda da barreira cutânea (ex. cortes, abrasões, feridas em pele), 4. convívio ou moradia em ambientes superlotados, 5. partilha de objetos pessoais ou outros fômites, 6. uso anterior de antibióticos, 7. presença de doença crônica prévia. No entanto, em algumas séries de casos incluindo pacientes com infecção de pele e tecidos moles pelo CA-MRSA não foram identificados fatores de risco evidentes (Purcell & Fergie, 2005; Stevens et al., 2010).

Na faixa etária pediátrica, além das condições predisponentes acima elucidadas, outros meios vêm sendo implicados na aquisição do CA-MRSA. Um amplo estudo realizado em 3 regiões metropolitanas dos Estados Unidos documentou que crianças na faixa etária menor que 2 anos apresentam incidência mais elevada do CA – MRSA (Fridkin et al., 2005). Além disso, crianças que freqüentam creches e portadoras de dermatopatias, especialmente dermatite atópica, são mais vulneráveis à infecção pelo CA-MRSA (Elston, 2007; Eady & Code, 2003).

A colonização nasal pelo MRSA é apontada como uma possível via de aquisição da infecção em atividade, entretanto a magnitude deste risco não é bem elucidada (Croft et al., 2009; Huang et al., 2006; Liu et al., 2007). Alguns autores não estabeleceram nexo causal entre a presença do *S. aureus* em narinas e a infecção pelo CA-MRSA (Miller & Diep, 2008).

Os fatores implicados no risco de infecção por cepas sensíveis à metilicina na comunidade (CA – MSSA) não são bem documentados. Um estudo realizado nos Estados Unidos, em 2006, aponta como possíveis fatores de risco relacionados à infecção de pele pelo CA - MSSA: indivíduos do sexo masculino e residentes na região sul e oeste do país (McCaig et al., 2006). Uma análise posterior mostrou que não existem grandes diferenças epidemiológicas nos indivíduos com CA-MRSA ou CA-MSSA, sendo em ambos os grupos a idade mais jovem e uso anterior de antimicrobianos são condições predisponentes para infecção (Davis et al., 2007).

IV.4. Aspectos moleculares e resistência antimicrobiana do CA-MRSA

O mecanismo molecular de resistência à meticilina tem sido exaustivamente estudado (Miller&Kaplan, 2009). Esse elemento genético é denominado *SSCmec* (*Staphylococcal cassette-chromossome mec*), que se distingue por conter o gene *mecA* e seus reguladores (Ito et. al, 2001). O gene cromossômico *mecA* codifica uma proteína ligadora de penicilina adicional, PBP 2a, situada na superfície externa da membrana citoplasmática, e que possui baixa afinidade aos antibióticos betalactâmicos (Lim & Strynaka, 2002). A resistência à meticilina, conferida pelo gene *mecA*, resulta em resistência cruzada a todos os antibióticos betalactâmicos, incluindo penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos (Daum et. al, 2002).

Muitos pesquisadores demonstraram características moleculares próprias das cepas comunitárias, quando comparadas com as cepas hospitalares. As pesquisas são direcionadas, em sua maioria, para infecções por MRSA (Naimi et. al, 2003). As infecções pelo CA – MRSA são causadas por bactérias possuidoras do *SSCmec* tipo IV, como principal elemento genético. As infecções hospitalares pelo MRSA (HA-MRSA) são relacionadas com a presença do *SSCmec* tipo I e III. A diferença principal entre estes componentes moleculares consiste no fato de que o *SSCmec* tipo IV apresenta tamanho menor e expressa susceptibilidade a antibióticos não pertencentes ao grupo dos betalactâmicos, tais como: sulfametoxazol-trimetoprim, clindamicina e tetraciclina (Weber, 2005; Eguia & Chambers, 2003; Deresinski, 2005).

Alguns autores mostraram a presença de fatores patogênicos peculiares das cepas comunitárias. Tais estudos relatam que alguns clones oriundos da comunidade são possuidores de tipos específicos de exotoxinas, tais como a *Panton Valentine Leukocidin (PVL)*, relacionados com infecções invasivas em algumas séries (CDC, 1999; Gillet et. al, 2002).

Achados moleculares anteriores, baseados em análise por PFGE (*Pulsed-Field Gel*

Electrophoresis = eletroforese em gel de campo pulsátil), comprovam a existência de alguns clones de CA-MRSA predominantes nos Estados Unidos, tais como USA300 ou USA 400. Tais cepas têm sido freqüentemente associadas à infecção comunitária em presídios, times de futebol e acampamentos militares (Kazakova et. al, 2005; Diep et al., 2004). O clone USA300 emergiu globalmente, sendo detectado em outras partes do mundo (Tietz et. al, 2005). Outras cepas (USA700, USA800, USA1000 e USA1100) são encontradas na Europa, Austrália e Ásia (Wang et. al, Wu et. al, 2002, Witte et. al, 2005).

A diferenciação estritamente molecular entre cepas hospitalares e comunitárias, no entanto, deve ser vista com restrição em alguns casos. A presença do SSCmec tipo IV têm sido relacionada com infecções pelo HA –MRSA, tais como infecções de sítio cirúrgico e infecções em pacientes nefropatas submetidos a diálise (Patel et al., 2007; O'Brien et al., 1999).

IV. 5. Manifestações clínicas e classificação da infecção comunitária estafilocócica em crianças

A infecção comunitária pelo *S. aureus* (CA-SA), na faixa etária pediátrica, tem como principal apresentação clínica a infecção de pele e tecidos moles, equivalendo a 85 - 95% dos casos (Rathore & Kline, 1989; David et. al, 2008). Piodermite, foliculite, abscesso cutâneo e celulite são alguns dos diagnósticos predominantes (Eady & Cove, 2003; Miller & Kaplan, 2009; Cohen, 2007). De uma maneira geral, qualquer área da pele pode ser afetada pela infecção, porém extremidades, tronco, nádegas e região perineal são sítios comumente acometidos (Lee et al., 2004; Jungk et al., 2007).

O aspecto clínico da lesão de pele pode ajudar a diferenciar a natureza do patógeno, separando os casos provocados pelo CA-MRSA ou CA-MSSA. A infecção de pele causada

pelo CA-MRSA tende a ser mais severa, apresentando por vezes base necrótica e semelhança com mordida de aranha ou outros insetos. (Dominguez, 2004).

As infecções de pele e tecidos moles possuem uma maior taxa de recorrência quando o agente etiológico identificado é o CA-MRSA. Jungk et al.(2007) descreveram a recorrência das lesões cutâneas em 10% das crianças atendidas em centro pediátrico em Minnesota, Estados Unidos (Jungk et al., 2007) Os fatores relacionados com uma maior possibilidade de recorrência ainda são controversos, porém podem estar relacionados com resposta imune deficiente e reinfecção por contato persistente com portador assintomático do MRSA (David & Daum, 2010).

Outros importantes sítios de acometimento da CA-SA em crianças são as infecções situadas na cabeça e pescoço (Miller & Kaplan, 2009). Este grupo engloba as seguintes possibilidades diagnósticas: linfadenite cervical, otite externa, otite média com otorréia, mastoidite aguda e abscesso retrofaríngeo (Santos et al., 2000; Bothwell et al., 2007; Fleisch et al., 2007). Apesar do *S. aureus* da comunidade não ser comumente relacionado com a ocorrência de sinusopatia ou otite média aguda, este patógeno deve ser considerado nos casos com complicações intracranianas, tais como: abscessos epidurais ou subdurais (Germiller et al., 2006).

Dentre as infecções profundas ou invasivas, a infecção musculoesquelética é a mais comum manifestação da CA-SA na faixa etária pediátrica (Martinez-Aguillar et al. 2004). Arnold et al. (2006) documentaram um aumento na incidência de osteomielite aguda causada por cepas comunitárias de *S. aureus* entre crianças de um hospital pediátrico em Tennessee, Estados Unidos. Esta investigação mostrou que a osteomielite relacionada ao CA-MRSA apresenta maior possibilidade de gerar complicações e necessidade de intervenção cirúrgica, tais como abscesso subperiosteal e trombose venosa (Arnold et al., 2006). Depois de realizada a comparação entre a osteomielite aguda causada por cepas comunitárias de MRSA e MSSA

de *S. aureus*, observa-se maior duração de febre e hospitalização em crianças no primeiro grupo (Nourse et al., 2007; Martinez-Aguillar et al., 2004; Arnold et al., 2006).

Outras causas de infecção musculoesquelética pelo *S. aureus* da comunidade são descritas: artrite séptica, miosite e piomiosite (Stankovic & Mahajan, 2006). O CA-MRSA está relacionado com o aumento destas infecções na comunidade (Nourse et al., 2007) Em crianças, a presença desta bactéria habitualmente vem acompanhada do envolvimento muscular em vários locais e acometimento ósseo, sendo os músculos mais afetados os da coxa e pelve (Pannaraj et al., 2006; Gwynne-Jones & Stott, 1999).

As cepas comunitárias do *S. aureus* apresentam relação com outras infecções invasivas de curso potencialmente fatal, são elas: abscessos profundos, pneumonia necrotizante, sepse e endocardite (Nourse et al., 2007). Uma série de casos realizada em hospital pediátrico no Texas, Estados Unidos, documentou a presença do CA-MRSA como importante patógeno causador de pneumonia com empiema em crianças pequenas, gerando um tempo de hospitalização mais prolongado quando comparado com os isolados de CA-MSSA (Schultz et al. 2004). Len et al. (2010) realizaram investigação e concluíram que a pneumonia causada por cepas comunitárias do *S. aureus*, sejam estas MSSA ou MRSA, apresenta risco de complicações, tais como: derrame pleural, pneumatocele e óbito (Len et al., 2010).

A população pediátrica é especialmente vulnerável para a ocorrência destas infecções graves, sendo que em algumas séries não se identificam fatores de risco para CA-MRSA (Kaplan, 2006). Rozenbaum (2009) descreve caso de um paciente de 10 anos de idade admitido em hospital com choque séptico, sendo a fonte da infecção oriunda da comunidade. (Rozenbaum, 2009).

Diante do exposto anteriormente, a infecção pelo CA-SA pode ser categorizada através de 2 terminologias, segundo o sítio topográfico de acometimento principal: 1.

Infecção de Pele e Tecidos Moles ou Superficial e 2. Infecção Profunda ou Invasiva (Miller & Kaplan, 2009). O primeiro grupo engloba os diagnósticos, cujo foco da infecção é superficial a exemplo da piodermite, celulite, adenite, abscessos cutâneos, sinusite, conjuntivite, amigdalite. O segundo grupo compreende as infecções profundas, nas quais o *S. aureus* foi isolado de espécimes normalmente estéreis tais como: sangue, fluido cerebrospinal, líquido pericárdico, líquido pleural, líquido sinovial, tecido ósseo, linfonodos profundos ou quaisquer outros órgãos internos (cérebro, coração, fígado, rins, pâncreas, ovários) (Klevens et al., 2007).

Sievert et al. (2010) documentaram que na presença concomitante de 2 sítios topográficos de infecção (superficial e profunda), o diagnóstico deve ser direcionado para o local de infecção mais profunda ou invasiva (Sievert et al., 2010). Sendo assim, diante de um quadro infeccioso de celulite no qual a criança apresenta septicemia, tal infecção deve ser classificada como profunda, sendo o *S. aureus* isolado do sangue.

IV.6. Diagnóstico laboratorial da resistência à meticilina em cepas comunitárias de *S. aureus*

Diversos métodos têm sido utilizados para a detecção de resistência a meticilina (=oxacilina) no *S. aureus* (Maranan et. al, 1997; Mimica et. al, 2007). Em alguns casos, essa detecção pode ser difícil pela presença do fenômeno de heterorresistência (Lowy, 2003). Tal fenômeno determina que a resistência fenotípica à oxacilina seja expressa em graus variáveis numa mesma população bacteriana. Ou seja, numa população de *S. aureus*, todas as bactérias podem carregar o gene *mecA* (marcador genotípico da resistência), porém nem todas expressam fenotipicamente a resistência da mesma forma. Podem, enfim, ser encontrados níveis diferentes de resistência antimicrobiana entre as bactérias desta população, variando de

limítrofe ou baixo grau, intermediária ou de alto grau. (Lowy, 2003; Swenson & Tenover, 2005)

Dentre os testes disponíveis para a comprovação de cepas MRSA, o método considerado de referência é a detecção do gene *mecA* (Chambers, 1997). Porém tal método não é amplamente disponível nos laboratórios.

Os testes de disco-difusão são os mais largamente utilizados na prática rotineira para detecção de resistência a meticilina (Taiwo, 2009). A oxacilina, dentre as penicilinas penicilinase estáveis, é utilizada há várias décadas, mostrando diferentes valores de acurácia (Cavassini et. al, 1999). Alguns autores têm demonstrado a boa aplicabilidade do teste de disco-difusão com cefoxitina (Swenson & Tenover, 2005). Mimica et al. avaliaram 101 culturas de pacientes pediátricos com o teste de disco-difusão com a cefoxitina, encontrando 92% de sensibilidade versus 96% de sensibilidade com o uso da oxacilina e não havendo prejuízo da especificidade (98%). (Mimica et al., 2007).

A utilização da placa de *screening* com oxacilina, contendo ágar Mueller-Hinton suplementado com 4% de NaCl e 6µg de oxacilina por mililitro e incubado a 35°C, é também um recurso disponível para detecção de cepas de MRSA. Swenson *et al.* analisaram cepas já conhecidas com alto grau de heterorresistência e mostraram uma sensibilidade de 90% e especificidade de 92% deste método (Swenson et. al, 2005).

Os testes de disco-difusão incluindo o disco de cefoxitina, utilizando-se os novos valores de referência do CLSI (2007) e o teste com a placa de *screening* da oxacilina parecem boas opções, tanto em relação aos custos como em relação à acurácia. No entanto, em casos de processos infecciosos invasivos ou de infecções refratárias aos antibióticos, o uso de um teste adicional confirmatório pode ser necessário (CLSI, 2007).

IV.7. Tratamento da infecção por CA-SA em crianças

As opções terapêuticas para a infecção estafilocócica comunitária são largamente estudadas, mas muitos pesquisadores buscam uma escolha consensual. (Rybak & LaPlante, 2005; Marcinak & Frank, 2003). O uso racional e prudente das diversas possibilidades de tratamento vem sendo estudado por diversos autores, especialmente para as cepas de CA-MRSA. (Rybak & LaPlante, 2005; Marcinak & Frank, 2003, David & Daum, 2010). Tais cepas são susceptíveis a uma variedade de agentes não pertencentes ao grupo dos beta-lactâmicos, tais como clindamicina, tetraciclina e sulfametoxazol-trimetoprim (Rybak & LaPlante, 2005; Marcinak & Frank, 2003).

A escolha do tratamento deve ser buscada com cautela em crianças. Nas infecções graves e invasivas causadas pelo CA-MRSA, a hospitalização e o uso de antibióticos intravenosos são medidas essenciais, sendo a vancomicina considerada uma boa opção terapêutica nestes casos. (Marcinak & Frank, 2003; DeLeo et al., 2010; Nascimento-Carvalho et al., 2008) Alguns casos de resistência intermediária e plena à vancomicina foram descritos na literatura, em Michigan e Nova Iorque, mas habitualmente relacionados a infecções nosocomiais (Appelbaum & Bozdogan, 2004). A real presença de bactérias resistentes aos glicopeptídeos na comunidade ainda é incerto. Nestas situações, daptomicina e linezolida fazem parte da abordagem terapêutica (DeLeo et al., 2010).

Com relação às infecções de pele e tecidos moles, o tratamento com antibióticos orais pode ser instituído, desde que não sejam detectados sinais maiores de gravidade, tais como: lesões múltiplas e/ou localizadas em região cefálica e sinais e presença de sintomas de toxemia (Eady&Cove, 2003; Kaplan 2006). Composto o arsenal terapêutico contra o CA-MRSA, agentes como o sulfametoxazol-trimetoprim podem ser usados com segurança. A clindamicina e doxiciclina, esta última reservada apenas para crianças maiores de 8 anos, têm sido aventadas também como boas possibilidades (Eady & Cove, 2003; DeLeo et al., 2010).

A instituição de tratamento empírico direcionado para o CA-MRSA é uma realidade em muitos centros, mas recomenda-se tal decisão em áreas onde a prevalência deste patógeno seja superior a 10 – 15% (Kaplan, 2006).

O uso de outras medidas de tratamento, tais como incisão e drenagem de infecções cutâneas superficiais, tem seu papel reconhecido em pesquisas anteriores. (Abrahamian et al., 2008; Lee et al., 2004) Em situações que englobam abscessos cutâneos, por exemplo, a prescrição de antibióticos adjuvantes ao procedimento cirúrgico é controversa. Lee et. al (2004) fizeram um estudo retrospectivo com 69 crianças que apresentavam abscessos cutâneos causados pelo CA-MRSA, sendo submetidas à drenagem e uso de antibióticos não efetivos contra tal patógeno. A evolução de tais crianças mostrou-se favorável apenas com o procedimento cirúrgico, mesmo quando foram usados antibióticos orais sem espectro de ação para o CA-MRSA. (Lee et al., 2004).

V. METODOLOGIA DO ESTUDO

V.1. CASUÍSTICA

V.1.1. População de referência

Pacientes da faixa etária pediátrica atendidos no setor ambulatorial ou hospitalizados no Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira (CPPHO), pertencente ao Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia, em Salvador-BA.

V.1.2. Características da população de estudo

Pacientes da faixa etária pediátrica (idade < 20 anos) com diagnóstico de infecção comunitária por *S. aureus*, atendidos no ambulatório ou admitidos na enfermaria de pediatria geral e unidade de pequenos lactentes do CPPHO, pertencente ao Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia, em Salvador-BA.

V.1.3. Critérios de inclusão

Diagnóstico de infecção comunitária pelo *S. aureus* segundo os critérios do Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2010) em pacientes com isolamento de *S. aureus* como único patógeno em fluido corporal ou tecido com realização de antibiograma para meticilina. Todas as culturas incluídas haviam sido submetidas à pesquisa de resistência antimicrobiana, utilizando método de disco-difusão e placa de screening com oxacilina, segundo normas do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2007).

V.1.4. Critérios de exclusão

Presença de fatores de risco para infecção nosocomial por *S. aureus*: realização de procedimento médico no ano anterior (hospitalização, diálise, cirurgia), utilização de qualquer dispositivo médico de longa permanência (cateter venoso central ou outros artefatos que atravessem a barreira cutânea), convivência/moradia em creches ou instituição de apoio, convívio com profissional de saúde, isolamento da bactéria após 48 horas da admissão hospitalar ou em paciente sem sinais e sintomas de infecção (colonização em portador assintomático).

V.1.5. Período de inclusão

O período de inclusão de pacientes no estudo foi de novembro de 1994 a dezembro de 2005.

V.1.6. Técnica de amostragem

Revisão do livro de registro do Setor de Bacteriologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia, o qual contém a notificação dos resultados das culturas realizadas em todos os pacientes do CPPHO. Tal livro registra os resultados através da identificação do microorganismo isolado, idade do paciente e número de prontuário do arquivo médico. Identificação dos pacientes que apresentavam o *Staphylococcus aureus* como único patógeno isolado. Revisão dos prontuários encontrados através do número no arquivo médico do CPPHO. A partir da revisão, a amostra foi constituída de forma não aleatória ao serem selecionados os casos que apresentavam os critérios de inclusão e não apresentavam os critérios de exclusão.

V.2. MATERIAL E MÉTODO

V.2.1. Desenho do estudo

Estudo de coorte-retrospectivo; estudo descritivo-exploratório.

V.2.2. Classificação das variáveis

III.1.1. Para o objetivo geral foi feita análise exploratória de dados, não havendo uma variável-dependente definidora de um evento resposta.

III.1.2. Variáveis - dependentes para o objetivo específico: 1. letalidade (= % de óbito entre pacientes com CA-MRSA e CA-MSSA), 2. morbidade (= complicações clínicas locais ou distantes, transferência para UTI ou seqüelas).

V.2.3. Coleta de dados

Os dados coletados a partir da revisão dos prontuários selecionados foram sistematizados em um formulário padronizado (ANEXO 1), que inclui as seguintes variáveis independentes:

- a) Dados demográficos: idade e sexo.
- b) Dados antropométricos: peso e altura.
- c) Dados clínicos na admissão: sinais e sintomas da infecção, diagnóstico topográfico da infecção (superficial ou profunda).
- d) Dados sobre antecedentes patológicos: doença de base, hospitalização ou cirurgia no ano anterior, história de imunodeficiência ou trauma, presença de cateter venoso central ou de longa permanência, realização de diálise.

- e) Dados microbiológicos: realização e resultado de cultura com antibiograma.
- f) Dados sobre tratamento: uso, via de administração e dose dos antimicrobianos
- g) Dados clínicos no curso da hospitalização: presença de complicações no sítio da infecção ou à distância, se foi procedida alta hospitalar, se houve transferência para unidade de terapia intensiva (UTI), presença de seqüelas.

A busca de informação adicional sobre estas variáveis, quando necessário, foi feita através de ligação telefônica para as famílias dos pacientes durante o período de outubro de 2010 a junho de 2011.

V.2.4. Operacionalização das variáveis

Os dados coletados e sistematizados no formulário foram organizados em um banco de dados construído no programa de computador SPSS para “Windows” versão 9.0 para a realização das análises epidemiológicas e estatísticas.

A variável contínua (avaliação nutricional) foi transformada em variável dicotômica utilizando-se o programa de computador Anthro, versão 3, e AnthroPlus de acordo com as indicações da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2009). Para os pacientes com idade menor de 10 anos, desnutrição grave foi definida como o índice z-escore menor que -3 para o parâmetro peso-para-idade. Para os pacientes com idade maior ou igual a 10, desnutrição grave foi definida como o índice z-escore menor que -3 para o índice de massa corpórea (de Onis et. al, 2006).

V.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

V.3.1. Análise exploratória dos dados

O procedimento estatístico utilizado para descrição da amostra foi a Estatística Descritiva, com as técnicas de cálculos de frequências, medidas de tendência central e dispersão.

V.3.2. Estatística Inferencial

O procedimento estatístico utilizado para avaliar a comparação dos pacientes com CA – MSSA e CA – MRSA respeitou o seguinte teste de hipóteses, sendo a hipótese nula e hipótese alternativa bicaudadas:

- H_0 : A frequência de letalidade e morbidade em pacientes com CA-MRSA $>$ que a frequência de letalidade e morbidade em pacientes com CA-MSSA.
- H_1 : A frequência de letalidade e morbidade em pacientes com CA-MRSA $=$ ou $<$ que a frequência de letalidade e morbidade em pacientes com CA-MSSA.

Teste t de Student e Teste de Mann-Whitney U foram utilizados na comparação de variáveis contínuas, conforme o mais apropriado.

Teste exato de Fisher foi utilizado para comparação de variáveis categóricas, pois a frequência esperada foi < 5 .

Todos os testes foram bicaudais, sendo o valor de $p < 0,05$ considerado estatisticamente significativo.

V.3.3. Cálculo do tamanho amostral

Para a análise exploratória de dados, não é realizado cálculo amostral, sendo a estatística descritiva utilizada para demonstração dos dados, assim a amostra deve ser a maior possível.

Para o objetivo específico – Fórmula utilizada: $n = 4Z^2_{(1-\alpha/2)} p(1-p)/d^2$

Sendo, n = número da amostra a ser obtido; $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$ (valor da distribuição normal padrão correspondente ao nível de confiança desejado de 95%; P = proporção esperada de até 5% (proporção máxima esperada de infecção causada por CA-MRSA na população de referência do estudo) (Nascimento-Carvalho et al., 2008); d = margem de erro de 10%. Resultado, n = 73 pacientes.

V.3.4. Possibilidade de perda de seguimento ou informação

Estudo de caráter-retrospectivo baseado em revisão de prontuários há possibilidade de perdas por não encontrar o prontuário no Setor de Arquivo Médico (SAME). Possíveis justificativas por não achar o prontuário no SAME: 1. prontuário encontra-se no setor de contas médicas (após a alta hospitalar o prontuário permanece um período máximo de 4 meses no setor de faturamento do hospital antes de ser alocado para o SAME); 2. prontuário solicitado concomitantemente por médicos e/ou estudantes para prática assistencial.

Alguns dados clínico-epidemiológicos não estão presentes nos prontuários dos pacientes, por preenchimento incompleto dos registros médicos. Algumas informações adicionais para a análise foram buscadas através de contato telefônico com as famílias dos pacientes.

V.4. QUESTÕES ÉTICAS

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética da Maternidade Climério de Oliveira do Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos. Parecer/Resolução de número 53/2005.

VI. ARTIGO

“Comparison of Meticilin-Resistant and Meticilin-Susceptible Community-Acquired Staphylococcus aureus Infection: An Eleven Year Study”. **Acta Paediatrica Nurturing the Child** [submetido, vide Normas de Publicação no ANEXO 3 e documento de envio ao editor do periódico no ANEXO 4], Fator de Impacto (2010) 1,955.

Comparison of meticillin-resistant and meticillin-susceptible community-acquired *Staphylococcus aureus* infection in children

***Staphylococcus aureus* infection in children**

Contents Category: Clinical Microbiology

Renata T. Gomes,¹ Ticiana G. Lyra,¹ Noraney N. Alves,² Renilza M. Caldas,² Maria-Goreth Barberino² and Cristiana M. Nascimento-Carvalho¹

¹Department of Paediatrics, Federal University of Bahia School of Medicine, Salvador, Bahia, Brazil

²Bacteriology Laboratory, Federal University of Bahia Hospital, Salvador, Bahia, Brazil

Correspondence Cristiana M. Nascimento-Carvalho

nascimentocarvalho@hotmail.com

Tel. + 55 71 32357869

Fax. + 55 71 33320725

Abbreviations: CA-SA, community-acquired *Staphylococcus aureus* infections; CA-MRSA, community-acquired meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections; CA-MSSA, community-acquired meticillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infections; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; ICU, intensive care unit; SSTIs, skin and soft tissue infections; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole

Summary: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection (CA-MRSA) has been recognized as an emerging public health problem. This retrospective cohort study on paediatric patients (< 20 years) attempted to report the spectrum of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections (CA-SA) during a 11-year period in a paediatric teaching hospital and to compare the patients infected with CA-MRSA or CA-MSSA (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*) strains. Ninety cases of CA-SA were included, out of which 59 (66%) were males and the median age was 2 years. The majority (87%) of the patients was hospitalized and chronic underlying illnesses were detected in 27 (30%) cases. Overall, 34 (37.8%) patients had skin and soft tissue infections and 56 (62.2%) patients had deep infection. Four (5.1%) patients were transferred to the intensive care unit and two (2.6%) died. Complications were detected in 17 (18.9%) cases, such as pleural effusion (41.2%), osteomyelitis (23.5%) and sepsis (17.6%). Six (6.7%) MRSA strains were detected. There were no significant differences on the baseline characteristics or on the outcome of patients infected with CA-MRSA or CA-MSSA strains. Approximately 93% of the cases had received systemic antibiotics, out of which 59 (65.5%) used oxacillin or cephalothin. Four bacteraemic patients infected with MRSA improved without receiving vancomycin as a therapeutic option. Thus, both CA-MRSA and CA-MSSA resulted in morbidity and death among children in this setting.

INTRODUCTION

Over the past few decades, infection due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) has been reported worldwide (Rybak & LaPlante, 2005). CA-MRSA has been observed in many patient groups, but healthy children are also

susceptible (Sattler *et al.*, 2002). Cases of CA-MRSA infection affecting children without established risk factors started emerging in 1990s (Mera *et al.*, 2011). Mostly, CA-MRSA infection has been associated with skin and soft tissue infections (SSTIs), but also with invasive infections, which require aggressive treatment and hospitalization (Mongkolrattanothai *et al.*, 2003).

The risk of severe disease caused by CA-MRSA is a real concern among researchers. In Minnesota and North Dakota between 1997 and 1999 four paediatric deaths were associated with CA-MRSA strains (CDC, 1999). Many institutions have reported their experience with community-acquired *S. aureus* (CA-SA) infection in children. In a previous study conducted in a paediatric centre in Northeast Brazil 4.9% of isolated CA-SA strains were resistant to meticillin (Nascimento-Carvalho *et al.*, 2008).

Several studies have shown differences between MRSA and meticillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) infections even after controlling confounding variables like nosocomial infection (Cosgrove *et al.*, 2003). A three-year surveillance of CA-SA infections at Texas Children's Hospital documented that a greater percentage of CA-MSSA isolates (8.2%) than CA-MRSA isolates (4.4%) was collected from patients with invasive infections (Kaplan *et al.*, 2005). Recently, a report of CA-SA pneumonia among hospitalized children in Hawaii observed pulmonary complications more frequently in MRSA infected patients (Len *et al.*, 2010).

The objectives of this investigation were to describe the spectrum of community-acquired disease presented by patients infected with *S. aureus* and to compare the patients infected with MSSA or MRSA strains.

METHODS

This was a retrospective cohort study conducted in a university hospital in Salvador, Northeast Brazil from 1994 through 2005. *S. aureus* cultures from paediatric patients (< 20 years old) were identified in the Bacteriology Lab log-book and the respective medical records were reviewed. CA-MRSA infections were selected by applying the following items, according to the CDC (Centers for Disease Control and Prevention) criteria last updated in December 2, 2010: diagnosis of MRSA in a outpatient setting or by culture within 48 hours after admission to the hospital, with no history of MRSA infection or colonization; the patient must not have experienced any of the following conditions during the year before infection: hospitalization, admission to a nursing home, skilled nursing facility, or hospice; dialysis; or surgery. Furthermore, the patient must be without permanent indwelling catheters or medical devices that pass through the skin into the body (CDC, 2010). *S. aureus* isolates obtained after 48 hours of admission from patients with clinical evidence of disease prior to admission were also included (Kaplan *et al.*, 2005). CA-MSSA cases were considered eligible for the study if they met the same criteria of CA-MRSA cases, that is lack of the previously cited healthcare-associated risk factors (CDC, 2010).

S. aureus was identified by routine procedures, including catalase and coagulase tests. Antimicrobial resistance was searched by the disc-diffusion method according to the Clinical and Laboratory Standards Institute, and those results were collected. In order to search resistance to meticillin, a 6µg oxacillin disc was applied to Mueller-Hinton agar containing 4% sodium chloride and incubated at 35°C (CLSI, 2007). Additionally, only fluids from which *S. aureus* was the unique isolated pathogen were included.

For each case of CA-SA infection, the medical information was retrieved, such as: demographics (age, gender); diagnosis; infection sites; length of hospitalization, nutritional

evaluation, underlying illnesses; therapy; patients' outcomes (stay at a paediatric intensive care unit [ICU], sequel and death). Additional information about the healthcare-associated risk factors proposed by CDC (CDC, 2010) at the time of *S. aureus* infection and sequel was collected by a phone call to the patient's families between October 2010 and June 2011. Nutritional evaluation was performed by using the software Anthro; malnutrition and severe malnutrition were defined as Z-score for weight-for-age index under -2.00 and -3.00, respectively (de Onis *et al*, 2006). Infections were classified as SSTIs, such as abscess, cellulitis, or impetigo, and deep-seated (or invasive) infection which included bacteraemia, meningitis, osteomyelitis, pneumonia, septic arthritis, endocarditis or another illness in which *S. aureus* was isolated from normally sterile body fluids. If a patient had both SSTIs and deep-seated infection, the infection was defined as deep-seated (Sievert *et al.*, 2010).

Statistical analysis was performing by using SPSS software for Windows version 9.0. Descriptive statistics including distribution, central tendency and dispersion was carried out. Two tailed $P < 0.05$ was considered significant. Comparison of continuous variables was performed by using Student t or Mann-Whitney U test, according to the variable distribution. Categorical variables were compared by using Fisher test because of the expected frequency was < 5 . The Ethics Committee of the university hospital approved this study.

RESULTS

Ninety cases were recruited. There were 59 (66%) males and the median (25th – 75th percentile) age was 2 years (5.4 months – 6.2 years). The majority (87%) of the patients was hospitalized. Chronic underlying illnesses were detected in 27 (30%) cases; skin (44.4%), heart (25.9%) respiratory tract (11.1%) and central nervous system (3.7%) were compromised; additionally, sickle cell disease, AIDS, prematurity and trauma were diagnosed

(3.7% each). Twelve (13.3%) cases presented malnutrition, out of which 2 (16.7%) were severe. Overall, 34 (37.8%) patients had SSTIs (abscess [44.1%], pyodermitis [41.2%], cellulitis [5.9%], conjunctivitis [2.9%], tonsillitis [2.9%], sinusitis [2.9%]) and 56 (62.2%) patients had deep infection (pneumonia [26.8%], arthritis [17.9%], pyodermitis [14.3%], abscess [14.3%], osteomyelitis [8.9%], adenitis [5.4%], sepsis [5.4%], endocarditis [3.6%], cellulitis [1.8%], urinary tract infection [1.8%]). *S. aureus* was recovered from skin lesion (47.1%), skin abscess (41.2%), ocular secretion and nasopharyngeal or oropharyngeal swab (5.9% each) among the patients with SSTIs and from blood (71.4%), abscess (10.7%), pleural effusion (5.4%), synovial fluid (5.4%), urine, pericardic effusion, fistula secretion and intra-abdominal lymph node (1.8% each) among the patients with deep-seated infection.

Among the 78 hospitalized cases, 2 (2.6%) died and the median (days) (25th – 75th percentile) length of hospitalization for the others was 14 (7 – 22), range 1-53, who were discharged after improvement. Among the 12 outpatients studied, 1 (8.3%) was hospitalized during 7 days and discharged after improvement; all others also improved. Four (5.1%) patients were transferred to the ICU and their mean stay (days) there was 3.5 (\pm 1.3), range (2-5). The mean interval (days) between hospitalization and admission to the ICU was 2.5 (1.3), range (1-4). For the purpose of the analysis presented herein, the outpatient who was hospitalized was added to the group of hospitalized patients.

Complications were detected in 17 (18.9%) cases out of which presented pleural effusion (41.2%), osteomyelitis (23.5%), sepsis (17.6%), respiratory insufficiency (11.8%), arthritis, cellulitis, fistula, pericarditis, septic shock (5.9% each). Three patients presented more than one complication. None had sequels and one patient with arthritis was not followed up after discharged.

Approximately 93% of the cases had received systemic antibiotics. Initially, 59 (65.5%) patients were treated with oxacillin or cephalothin, to whom aminoglycosides (n=20),

ceftriaxone (n=2), aqueous penicillin G (n=1) were also given. Twenty-five cases (28%) used other antibiotic regimens: other penicillins (e.g. aqueous penicillin G, benzathine penicillin or amoxicillin) [13.3%], aminoglycosides [5.6%], trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) [5.6%], ceftriaxone, vancomycin and a combination of ceftriaxone & aminoglycoside [1.1% each]. Twenty-three (27.4%) children had their first antimicrobial scheme changed to: vancomycin (43.6%) or oxacillin (34.8%), erythromycin (8.7%), TMP-SMX, ceftriaxone and clindamycin (4.3% each). Only one patient had the antibiotic scheme changed for the second time; in this case vancomycin was prescribed in place of oxacillin. Six (6.7%) MRSA strains were detected. Table 1 shows the comparison between the patients with MRSA or MSSA infection. Four patients did not use vancomycin as a therapeutic option, even though MRSA was isolated from their blood. The clinical features of these four cases are summarized in Table 2.

DISCUSSION

In the present study, we did not observe higher morbidity or mortality among patients with CA-MRSA infection when they were compared with patients who had CA-MSSA infection. However, other studies have described the association between CA-MRSA strains and worse outcomes. A prior report documented the presence of CA-MRSA isolates causing necrotizing pneumonia and severe sepsis (Seybold *et al.*, 2006). Another investigation demonstrated that CA-MRSA osteomyelitis have a longer duration of hospitalization compared with osteomyelitis caused by CA-MSSA strains in children (Martinez-Aguilar *et al.*, 2004). Furthermore, it is important to emphasize that CA-MSSA infections are also found to be prevalent among life-threatening staphylococcal infections. This affirmation is consistent with some published data suggesting that CA-MSSA isolates are more likely than CA-MRSA

isolates to be associated with invasive infections (Kaplan *et al.*, 2005). Nevertheless, a recent analysis showed severe clinical course in both CA-MSSA and CA-MRSA pneumonia. Length of oxygen requirement and intubations were equivalent between MRSA and MSSA infected children (Len *et al.*, 2010).

Interestingly, we found that four bacteraemic patients infected with MRSA improved despite of not receiving vancomycin. It is important to state that although the virulent nature of MRSA bacteraemia, not all bacteraemic patients experience complications (Corey, 2009). A risk-scoring system was created to estimate the likelihood of developing complications among patients with *S. aureus* bacteraemia (Fowler *et al.*, 2003). Persistent fever at 72h, positive result of follow-up blood culture at 48-96h, skin findings of acute systemic infection and community-acquired infection are the individual risk factors enrolled in the score. Except for the *S. aureus* community source, all the others factors were not present among those four bacteraemic cases summarized in Table 2. It is useful to classify CA-SA infections as MRSA and MSSA, but this may not be sufficient to predict *S. aureus* virulence (Ibrahim *et al.*, 2000).

In this context, one can suspect that several of our MRSA strains were not really resistant to meticillin. However, the disc-diffusion method outlined by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) was used to detect antimicrobial resistance and meticillin resistance was confirmed by the ability of the isolates to grow on Mueller-Hinton agar supplemented with 5% sodium chloride and 1µg oxacillin, incubated at 35°C (CLSI, 2007). The CLSI define the disc-diffusion test with oxacillin as a reliable method to detect MRSA. Other techniques are also available, such as the cefoxitin disc screen test and the latex agglutination test for PBP2a. When used correctly, all three methods usually can detect MRSA strains accurately (Jorgensen, 1991; Taiwo, 2009).

In our analysis, MRSA was isolated from 6 (6.7%) of 90 eligible CA-SA cases. Data reported in other studies show a higher frequency (37%) of CA-MRSA strains

(Mongkolrattanothai *et al.*, 2009). The use of healthcare-associated risk factors in the inclusion criteria in studies of CA-MRSA epidemiology may produce these disparate results. A previous meta-analysis applied to different CA-MRSA publications documented that the prevalence of MRSA isolates among people without risks (genuine CA-MRSA) remains low, which is consistent with our finding (Salgado *et al.*, 2003). So, it must be emphasized that in some studies found in the literature the majority of those MRSA isolates were not really CA strains (Folden *et al.*, 2005). In the present report, we were able to contact patients' families with CA-MRSA to verify any healthcare risk factor that might have been missed in medical records. Thus, we can warrant the genuine community source of isolates enrolled in this investigation according to the updated CDC definition (CDC, 2010).

SSTIs are by far the most common clinical manifestations of CA-SA infections in children and adults (Miller & Kaplan, 2009; Wu *et al.*, 2010). However, this finding has not been demonstrated in our analysis. SSTIs were responsible for 34 (37.8%) cases of CA-SA infections. The great majority of our patients have experienced invasive infections (62.2%). It is important to note that this investigation was conducted in a tertiary care centre and children admitted in our institution maybe presented the worse spectrum of disease, which required hospitalization.

The limitations of this study must be emphasized. The retrospective design had intrinsic limitations, including incomplete medical charts. This was overcome by telephone contact. During the analysis, we did not address additional bacterial characteristics, including clonal types and virulence factors of the strains. This further investigation could add on the understanding of the distinct clinical course and therapeutic response among *S. aureus* strains, especially in invasive infections (Mongkolrattanothai *et al.*, 2003).

In conclusion, this study attempted to describe the characteristics of CA-SA infections among children in a tertiary care center. We found no relevant differences on the

baseline characteristics or on the outcome of patients infected with CA-MRSA or CA-MSSA strains. In addition, the evidence presented herein supports the occurrence of genuine CA-MRSA in our region. Although it is clinically still significant to classify CA-SA as MSSA and MRSA, the clinicians should be aware of the broad epidemiology of *S. aureus* infections (Chambers, 2001).

Both CA-MRSA and CA-MSSA strains may result in life-threatening disease or lethal events.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are in debt to the Medical Chart Unit of the university hospital (Federal University of Bahia) for their cooperation in providing the medical charts to be reviewed. T.G.L. was recipient of a fellowship from the Brazilian Council for Science and Technology Development (CNPq). C.M.N.-C. is a senior investigator of CNPq.

REFERENCES

- CDC (1999).** Four pediatric deaths from community – acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Minnesota and North Dakota, 1997-1999. Centers for Disease Control and Prevention. *Morb Mortal Wkly Rep* **48**, 707-710.
- CDC (2010).** Diagnosis & Testing of MRSA | MRSA Infections. www.cdc.gov/mrsa/diagnosis/index.html. Page last updated: December 2, 2010.
- Chambers, H.F. (2001).** The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis* **7**, 178-182.
- CLSI (2007)** Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing Approved standard M100-S17. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- Corey, G. R. (2009).** *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: definitions and treatment. *Clin Infect Dis* **48**, S254-S259.
- Cosgrove, S.E., Sakoulas, G., Perencevich, E.N., Schwaber, M.J., Karchmer, A.W. & Carmeli, Y. (2003).** Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* **36**, 53-59.
- de Onis, M., Onyango, A.W., Borghi, E., Garza, C., Yang, H. & WHO Multicentre Growth Reference Study Group. (2006).** Comparison of the World Health Organization (WHO) child growth standards and the National Center for Health Statistics/WHO international growth reference: implications for child health programmes. *Public Health Nutr* **9**, 942- 947.
- Folden, D.V., Machayya, J.A., Sahmoun, A.E., Beal, J.R., Holzman, G.S., Helgerson, S.D. & Lo, T.S. (2005).** Estimating the proportion of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: two definitions used in the USA yield dramatically different estimates. *J Hosp Infect* **60**, 329-332.
- Fowler Jr, V. G., Olsen, M.K., Corey, G.R., Woods, C. W., Cabell, C. H., Reller, L. B.,**

Cheng, A. C., Dudley, T. & Oddone, E.Z. (2003). Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* **163**, 2066-2072.

Ibrahim, E.H., Sherman, G., Ward, S., Fraser, V.J. & Kollef, M.H. (2000). The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* **118**, 146-155.

Jorgensen, J.H. (1991). Mechanisms of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* and methods for laboratory detection. *Infect Control Hosp Epidemiol* **12**, 14-19.

Kaplan, S.L., Hulten, K.G., Gonzalez, B.E., Hammerman, W.A., Lamberth, L., Versalovic, J. & Mason Jr, E.O. (2005). Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin Infect Dis* **40**, 1785-1791.

Len, K.A., Bergert, L., Patel, S., Melish, M., Kimata, C. & Erdem, G. (2010). Community-acquired *Staphylococcus aureus* pneumonia among hospitalized children in Hawaii. *Ped Pulmonol* **45**, 898-905.

Martinez-Aguilar, G., Avalos-Mishaan, A., Hulten, K., Hammerman, W., Mason Jr, E.O. & Kaplan, S. L. (2004). Community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* **23**, 701-706.

Mera, R. M., Suaya, J. A., Amrine-Madsen, H., Hoge, C. S., Miller, L. A., Lu, E. P., Sahm, D. F., O'Hara, P. & Acosta, C. J. (2011). Increasing role of *Staphylococcus aureus* and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States: A 10-year trend of replacement and expansion. *Microb Drug Resist* **17**, 321-328.

Miller, L.G. & Kaplan, S.L. (2009). *Staphylococcus aureus*: a community pathogen. *Infect Dis Clin N Am* **23**, 35-52.

Mongkolrattanothai, K., Boyle, S., Kahana, M.D. & Daum, R.S. (2003). Severe *Staphylococcus aureus* infections caused by clonally related community-acquired methicillin-susceptible and methicillin-resistant isolates. *Clin Infect Dis* **37**, 1050-1058.

Mongkolrattanothai, K., Aldag, J.C., Mankin, P. & Gray, B.M. (2009). Epidemiology of community-onset *Staphylococcus aureus* infections in pediatric patients: an experience at a Children's Hospital in central Illinois. *BMC Infect Dis* **9**, 1-7.

Nascimento-Carvalho, C.M., Lyra, T.G., Alves, N.N., Caldas, R.M. & Barberino, M.G. (2008). Resistance to methicillin and other antimicrobials among community-acquired and nosocomial *Staphylococcus aureus* strains in a pediatric teaching hospital in Salvador, Northeast Brazil. *Microb Drug Resist* **14**, 129-131.

Rybak, M. J. & LaPlante, K.L. (2005). Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a review. *Pharmacotherapy* **25**, 74-85.

Salgado, C.D., Farr, B.M. & Calfee, D.P. (2003). Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis* **36**, 131-139.

Sattler, C. A., Mason Jr, E. O. & Kaplan, S. L. (2002). Prospective comparison of risk factors and demographic and clinical characteristics of community-acquired, methicillin-resistant versus methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infection in children. *Pediatr Infect Dis J* **21**, 910-916.

Seybold, U., Kourbatova, E. V., Johnson, J. G., Halvosa, S. J., Wang, Y. F., King, M. D., Ray, S. M. & Blumberg, H. M. (2006). Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genotype as a major cause of health care-associated blood stream infections. *Clin Infect Dis* **42**, 647-656.

Sievert, D.M., Wilson, M.L., Wilkins, M.J., Gillespie, B.W. & Boulton, M.L. (2010). Public health surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparison of methods for classifying health-care and community-associated infections. *Am J Public Health* **100**, 1777-1783.

Taiwo, S.S. (2009). Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: a review of the

molecular epidemiology, clinical significance and laboratory detection methods. *West Afr J Med* **28**, 281-290.

Wu, D., Wang, Q., Yang, Y., Geng, W., Wang, Q., Yu, S., Yao, K., Yuan, L. & Shen, X. (2010). Epidemiology and molecular characteristics of community-associated methicillin-resistant and methicillin – susceptible *Staphylococcus aureus* from skin/soft tissue infections in a children’s hospital in Beijing, China. *Diag Microb Infect Dis* **67**, 1-8.

Table 1. Comparison of patients with *Staphylococcus aureus* infection grouped by resistance to meticillin

Characteristic	MRSA (n=6)	MSSA (n=84)	P
Male gender*	2 (33.3)	57 (67.9)	0.2
Age			
< 2 years*	4 (66.7)	41 (48.8)	0.7
Median (25 th – 75 th percentile)	5.4 mo (16d – 5.1yr)	26.4 mo (6.5 mo – 6.3yr)	0.2
Hospitalization*	6 (100)	72 (85.7)	1
Chronic underlying illnesses*	4 (66.7)	23 (27.4)	0.06
Skin*	1 (16.7)	11 (13.1)	0.6
Heart*	1 (16.7)	6 (7.1)	0.4
Respiratory tract*	0	3 (3.6)	1
Malnutrition*	2 (33.3)	10 (11.9)	0.2
Deep infection*	6 (100)	50 (59.5)	0.08
Sterile fluid*	5(83.3)	61 (72.6)	1
Evolution			
Death*	1 (16.7)	1 (1.2)	0.1
Intensive care unit*	1 (16.7)	3 (4.1)	0.3
Length of hospitalization (days)	16 ± 11	16 ± 12	1
Complications*	1 (16.7)	16 (19)	1
Vancomycin use*	2 (33.3)	10 (11.9)	0.2

*Results in n (%)

MRSA: meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA: meticillin-susceptible

Table 2. Characteristics of 4 hospitalized patients with meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia without vancomycin use

Characteristic	Case I	Case II	Case III	Case IV
Date of admission	8 May 1996	18 Sep 1996	2 Aug 2004	10 Oct 2005
Age	14 d	16 d	36 mo	5 mo
Gender	Female	Female	Female	Male
Underlying illness	None	Congenital heart disease	Sickle cell disease	None
Infection type	Deep	Deep	Deep	Deep
Diagnosis at presentation	Pneumonia	Pneumonia	Dactylitis	Pyodermitis
<i>S. aureus</i> bacteraemia	Present	Present	Present	Present
Other site of <i>S. aureus</i> isolation	No	No	No	No
Initial antibiotic scheme	Cep & Ami*	Pen G & Ami*	None	Oxa*
Subsequent antibiotic scheme	None	Oxa*	None	None
Length of hospitalization	19	12	7	15
Complications	None	None	None	None
Vancomycin use	No	No	No	No
Outcome	Improvement	Improvement	Improvement	Improvement
Antimicrobial testing susceptible	Ami, Cip, Tei*	Gen, Rif, Tei, TMP-SMX, Van*	Ami, Cip, Cli, Ery, Gen, Rif, Tei, Van*	Ami, Cip, Ery, Gen, Tei, TMP-SMX, Van*
resistant	Ery, Gen*	Ami, Ery*	TMP-SMX*	-

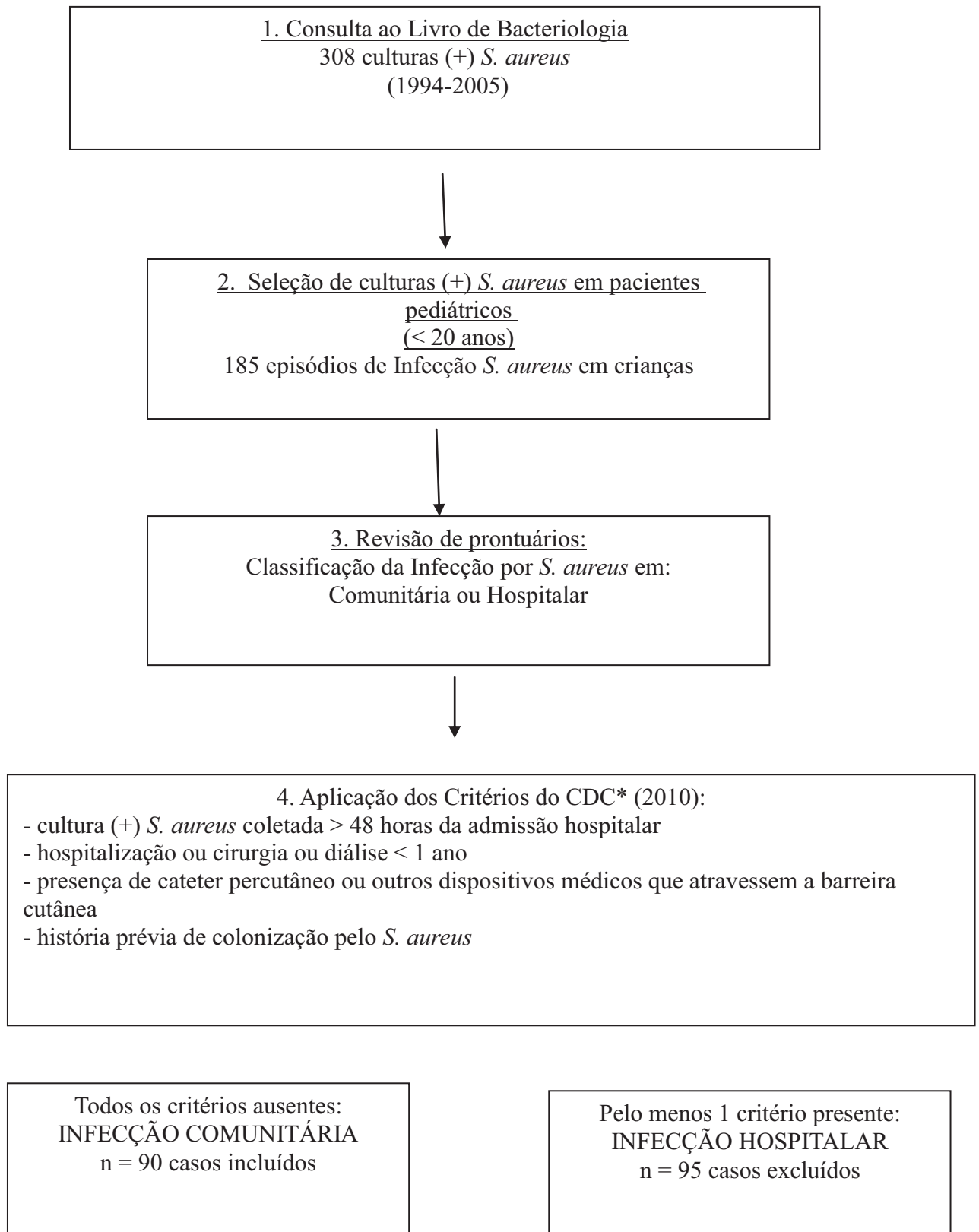
*Abbreviations: Ami, Amikacin; Cep, Cephalothin; Cip, Ciprofloxacin; Cli, Clindamycin; Ery, Erythromycin; Gen, Gentamicin; Oxa, Oxacillin; Pen G, Aqueous Penicillin G; Rif, Rifampin; Tei, Teicoplanin; TMP-SMX trimethoprim-sulfamethoxazole; Van, Vancomycin.

VII. RESULTADOS

VII.1. Constituição da amostra

Durante o período de novembro de 1994 à dezembro de 2005, 90 casos de infecção comunitária pelo *S. aureus* foram documentados em pacientes da faixa etária pediátrica (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma para constituição da amostra do estudo de coorte retrospectivo, realizado no Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira, Salvador – BA.



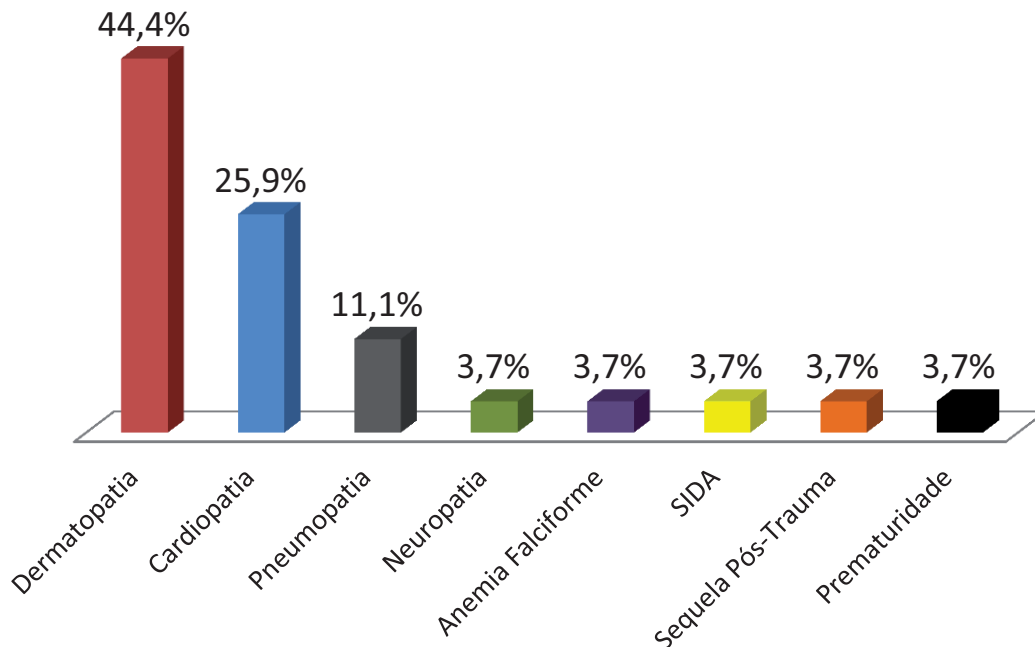
VII.2. Características dos pacientes no momento da admissão no centro pediátrico

Dados clínico - demográficos: Havia 59 (66%) crianças do sexo masculino e a mediana de idade foi de 2 anos, variando entre o percentil 25 (5,4 meses) e percentil 75 (6,2 anos). A presença de doenças crônicas foi detectada em 27 (30%) dos pacientes; dermatopatia (44,4%); cardiopatia (25,9%); doença pulmonar (11,1%) e neuropatia (3,7%). De forma adicional, anemia falciforme, síndrome da imunodeficiência humana adquirida (SIDA), prematuridade e seqüela pós-trauma foram identificadas na história médica pregressa (3,7%, cada). 12 (13,3%) crianças apresentavam algum grau de desnutrição energético-protéica, sendo desnutrição grave em 2 casos (16,7%). A Tabela 1 sumariza aspectos clínico-demográficos dos pacientes.

Tabela 1. Dados clínico-demográficos no momento da admissão no Centro Pediátrico

Variáveis	
Sexo Masculino, n (%)	59 (66%)
Idade (anos)	2
Mediana (variação)	5,4 m – 6,2 a
Doenças Crônicas, n (%)	27 (30%)
Desnutrição, n (%)	12 (13,3%)
Grave	2 (16,7%)

Gráfico 1. Doenças crônicas identificadas entre as crianças com Infecção Comunitária pelo *S. aureus* no Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira, 1994-2005.



A infecção comunitária pelo *S. aureus* foi agrupada em 2 grupos, de acordo com sítio topográfico: 34 (37,8%) casos de infecção superficial ou de pele e tecidos moles; 56 (62,2%) casos de infecção profunda ou invasiva. Dentre os casos de infecção superficial, os diagnósticos foram: abscesso cutâneo (44,1%), piodermite (41,2%), celulite (5,9%), conjuntivite (2,9%), tonsilite (2,9%), sinusite (2,9%). No grupo com infecção invasiva, pneumonia (26,8%), artrite (17,9%), piodermite (14,3%), abscesso (14,3%), osteomielite (8,9%), adenite (5,4%), sepse (5,4%), endocardite (3,6%), celulite (1,8%), infecção trato urinário (1,8%). (Gráfico 2).

Gráfico 2. Infecção Comunitária por *S. aureus* em crianças segundo sítio topográfico, Centro Pediátrico Hosannah de Oliveira, 1994-2005.

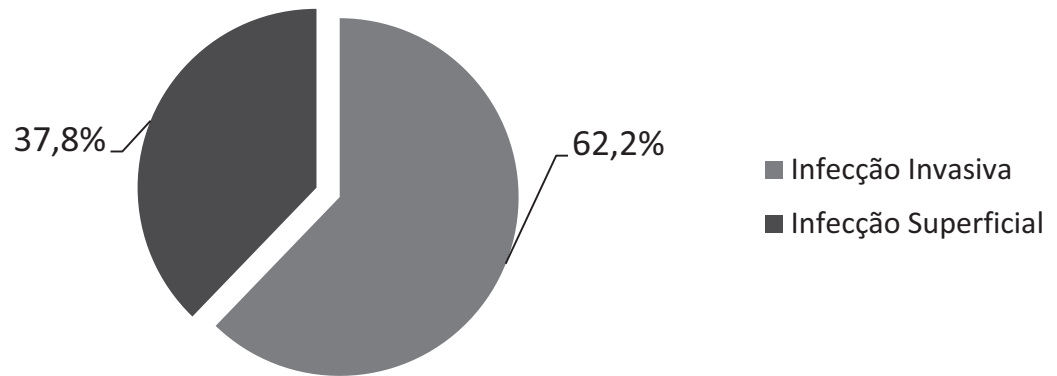


Gráfico 3. Causas de infecção superficial das crianças com infecção comunitária pelo *S. aureus*

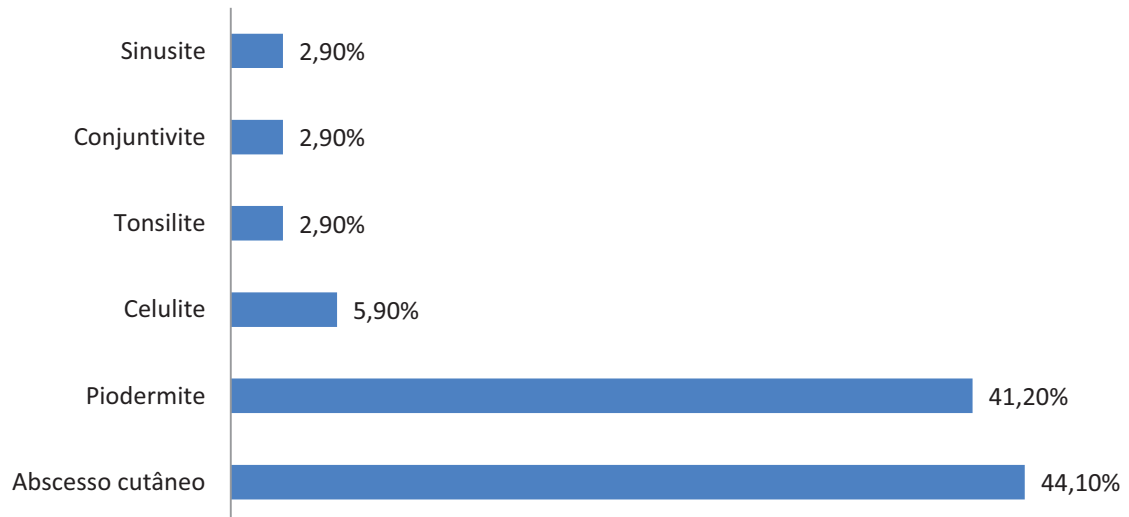


Tabela 2. Infecção invasiva entre crianças com infecção comunitária pelo *S. aureus*

Infecção Invasiva	%
Pneumonia	26,8
Artrite	17,9
Piodermite*	14,3
Osteomielite	8,9
Adenite*	5,4
Sepse	5,4
Endocardite	3,6
Celulite*	1,8
Infecção do Trato Urinário	1,8

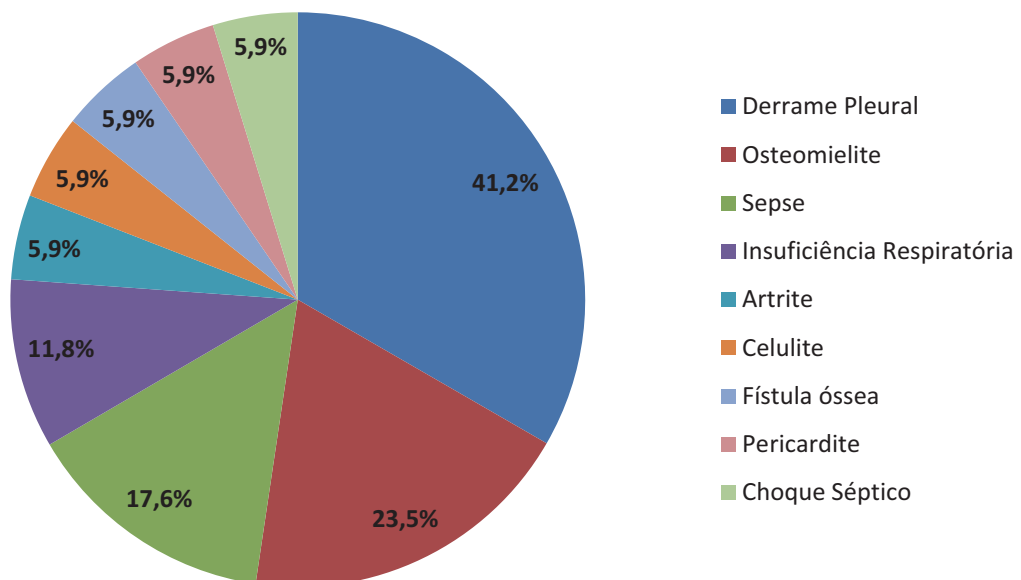
* casos com bacteremia

VII.3. Dados clínicos da evolução dos pacientes com infecção pelo CA-SA

A maioria (87%) dos pacientes foi hospitalizada, sendo os demais casos (13%) tratados a nível ambulatorial. Entre as 78 crianças hospitalizadas, 2 (2,6%) óbitos foram identificados. Os demais pacientes receberam alta com melhora do quadro clínico. A mediana da duração total do internamento foi de 14 dias, variando entre o percentil 25 (7 dias) e percentil 75 (22 dias). Transferência para UTI foi identificada em 4 (5,1%) casos, sendo o tempo médio de permanência em UTI: 3,5 dias, variando de 2 a 5 dias. Entre as 12 crianças com tratamento ambulatorial, 1 paciente (8,3%) foi hospitalizado durante 7 dias e teve alta após melhora da infecção. Para facilitar a análise dos dados, este paciente foi incluído no grupo de crianças hospitalizadas. Os demais pacientes ambulatoriais tiveram melhora, sem necessidade de hospitalização.

Complicações foram diagnosticadas em 17 (18,9%) pacientes, sendo estas: derrame pleural (41,2%), osteomielite (23,5%), sepse (17,6%), insuficiência respiratória (11,8%), artrite, celulite, fístula, pericardite e choque séptico (5,9% cada). 3 pacientes tiveram mais de 1 complicação. Nenhum dos pacientes tiveram seqüelas e 1 paciente com artrite séptica em joelho não foi seguido após alta hospitalar. (Gráfico 4).

Gráfico 4. Complicações Clínicas (%) das crianças com Infecção Comunitária pelo *S. aureus*

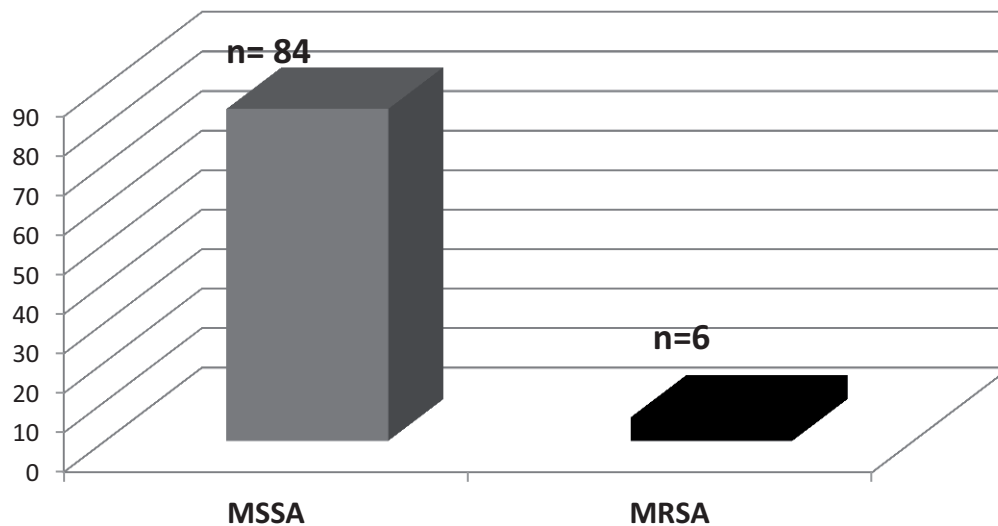


VII.4. Aspectos microbiológicos das cepas comunitárias de CA - SA

Dados microbiológicos: No grupo de pacientes com infecção de pele e tecidos moles, *S. aureus* foi isolado dos seguintes materiais: lesão cutânea (47,1%), abscesso cutâneo (41,2%), secreção ocular (5,9%), secreção nasal (5,9%), secreção orofaríngea (5,9%). Entre os pacientes com infecção invasiva, o *S. aureus* foi identificado nos seguintes espécimes: sangue (71,4%), abscesso profundo (10,7%), líquido pleural (5,4%), fluido sinovial (5,4%), urina,

efusão pericárdica, fístula óssea e linfonodo abdominal profundo (1,8%, cada). A presença de cepas de CA-MRSA foi detectada em 6 pacientes (6,7%) (Gráfico 5).

Gráfico 5. Isolados de MSSA e MRSA em crianças de um centro pediátrico.



VII.5. Abordagem terapêutica da infecção por CA-SA

Aproximadamente 93% dos casos receberam antibióticos sistêmicos. Inicialmente, 59 (65,5%) pacientes foram tratados com oxacilina ou cefalotina, acrescentados a este esquema: aminoglicosídeos (n=20), ceftriaxone (n=2), penicilina cristalina (n=1).

25 (28%) crianças usaram outros esquemas de antibióticos: 13,3% usaram apenas penicilinas (penicilina cristalina, penicilina benzatina ou amoxicilina), 5,6% fizeram uso de aminoglicosídeos, 5,6% receberam sulfametoxazol-trimetoprim (SMZ-TMP); os demais usaram: ceftriaxone, vancomicina ou associação ceftriaxone & aminoglicosídeo (1,1% cada).

23 (27,4%) crianças tiveram o primeiro esquema de antibióticos modificado para: vancomicina (43,6%), oxacilina (34,8%), eritromicina (8,7%), SMZ-TMP (4,3%), ceftriaxone (4,3%) e clindamicina (4,3%).

Apenas 1 paciente teve seu esquema de antibióticos modificado pela segunda vez, neste caso a vancomicina foi prescrita no lugar da oxacilina.

Quatro pacientes infectados por cepas de CA- MRSA não utilizaram a vancomicina como opção terapêutica; estes casos estão sumarizados no Quadro 1.

Quadro 1. Descrição de 4 casos de Bacteremia por CA-MRSA

Característica	Case I	Case II	Case III	Case IV
Data de admissão	8 maio 1996	18 setembro 1996	2 agosto 2004	10 outubro 2005
Idade	14 dias	16 dias	36 meses	5 meses
Sexo	Fem	Fem	Fem	Masc
Co-morbidade	Nenhuma	Cardiopatia Congênita	Anemia Falciforme	Nenhuma
Tipo de Infecção	Profunda	Profunda	Profunda	Profunda
Diagnóstico na admissão	Pneumonia	Pneumonia	Dactilite	Piodermite
<i>S. aureus</i> bacteremia	Presente	Presente	Presente	Presente
Outro sítio isolamento <i>S. aureus</i>	Não	Não	Não	Não
Antibiótico Inicial	Cep & Ami*	Pen G & Ami*	Nenhum	Oxa*
Antibiótico Posterior	Nenhum	Oxa*	Nenhum	Nenhum
Duração da hospitalização	19	12	7	15
Complicações	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
Uso da vancomicina	Não	Não	Não	Não
Evolução	Melhora	Melhora	Melhora	Melhora
Antibiograma susceptibilidade	Ami, Cip, Tei*	Gen, Rif, Tei, TMP-SMX, Van*	Ami, Cip, Cli, Ery, Gen, Rif, Tei, Van*	Ami, Cip, Ery, Gen, Tei, SMX-TMP, Van*
Resistência	Eri, Gen*	Ami, Eri*	SMX-TMP*	-

* Abreviaturas/Quadro 1: Ami, Amicacina; Cep, Cefalotina; Cip, Ciprofloxacino; Cli, Clindamicina; Ery, Eritromicina; Gen, Gentamicina; Oxa, Oxacillina; Pen G, Penicilina G Cristalina; Rif, Rifampicina; Tei, Teicoplanina; SMX-TMP, Sulfametoxazol-trimetoprin, Van, Vancomicina.

VII.6. Comparação entre pacientes infectados por CA-MSSA e CA-MRSA

Na presente análise, não foram documentadas diferenças nas características clínicas na admissão e evolução dos pacientes infectados por cepas comunitárias de MRSA ou MSSA. A comparação destes dois grupos de pacientes está elucidada no Quadro 2.

Quadro 2. Comparação entre pacientes com CA-MRSA e CA-MSSA

Variável	MRSA (n=6)	MSSA (n=84)	p
Sexo masculino*	2 (33.3)	57 (67.9)	0.2
Idade < 2 anos* Mediana (25 th – 75 th percentis)	4 (66.7)	41 (48.8)	0.7
	5.4 meses	26.4 meses	0.2
	(16d – 5.1a)	(6.5 m – 6.3a)	
Hospitalização*	6 (100)	72 (85.7)	1
Doença crônica associada*	4 (66.7)	23 (27.4)	0.06
Dermatopatia*	1 (16.7)	11 (13.1)	0.6
Cardiopatia*	1 (16.7)	6 (7.1)	0.4
Doença Pulmonar Crônica*	0	3 (3.6)	1
Desnutrição*	2 (33.3)	10 (11.9)	0.2
Infecção profunda*	6 (100)	50 (59.5)	0.08
Fluido estéril*	5(83.3)	61 (72.6)	1
Evolução			
Óbito*	1 (16.7)	1 (1.2)	0.1
Transferência UTI*	1 (16.7)	3 (4.1)	0.3
Duração da hospitalização (dias)	16 ± 11	16 ± 12	1
Complicações*	1 (16.7)	16 (19)	1
Uso da Vancomicina*	2 (33.3)	10 (11.9)	0.2

*Resultados em n (%)

VIII. DISCUSSÃO

VIII.1. Características clínicas e do diagnóstico dos pacientes admitidos com infecção por CA- SA

Na presente análise, observou-se o predomínio de crianças do sexo masculino e a mediana de idade foi de 2 anos, dentre os pacientes com infecção por CA-SA. Outros estudos, baseados em dados populacionais, evidenciaram alguns aspectos clínicos e demográficos semelhantes. Uma pesquisa de base populacional conduzida pelo CDC em três grandes estados norte-americanos demonstrou que indivíduos do sexo masculino, com baixo nível sócio-econômico e pertencente a minorias étnicas apresentaram maiores taxas de infecção pelo CA-SA, especialmente pelo CA-MRSA. (Fridkin et al., 2004). Tal estudo, contudo, abrangeu todas as faixas etárias na análise.

Embora os dados demográficos sejam escassos em estudos direcionados à faixa etária pediátrica, observou-se em uma análise anterior maior predomínio da infecção por cepas comunitárias em crianças com idade inferior a 2 anos. Nesta faixa etária, a evolução da infecção por CA-SA costuma ser mais grave, sobre tudo quando causada por CA-MRSA. (McCaig et al., 2006; Miller & Kaplan 2009).

A presença de doenças crônicas nesta amostra de pacientes foi descrita em 30% das crianças, sendo a dermatopatia o diagnóstico mais freqüente. Este achado tem respaldo em outras revisões científicas que mostram um maior índice de infecção comunitária por *S. aureus* em pacientes portadores de dermatite atópica ou dermatite infectiva. Neste grupo de pacientes, a perda da barreira cutânea é um importante fator de risco para infecção bacteriana secundária. (Eady & Cove, 2003; Cohen, 2007). Outras co-morbidades foram também evidenciadas, sendo cardiopatia (25,9%) o segundo diagnóstico preponderante. Neste

contexto, torna-se importante fazer uma ponderação. A presença de doenças crônicas na presente casuística pode gerar um questionamento sobre a origem genuinamente comunitária das cepas de *S. aureus*, pois tais pacientes são usuais freqüentadores de serviços de saúde e hospitais. (Rozgonyi et al., 2007) No entanto, baseado nos critérios do CDC (2010), houve uma minuciosa exclusão dos pacientes com fatores de risco que pudessem determinar uma possível rota intra-hospitalar de aquisição desta bactéria. (CDC, 2010) Quando tais informações estavam ausentes nos prontuários, foi realizado contato telefônico com as famílias dos pacientes a fim de confirmar a veracidade dos dados.

Com base nos resultados anteriormente apresentados, evidenciou-se uma maior proporção de crianças com infecção invasiva, ou seja, acometendo sítios profundos. Tal fato é discordante de outras séries de casos, nas quais as infecções de pele e tecidos moles são as causas mais freqüentes de infecções pelo CA-SA. (David et al., 2008, Cohen 2007, Miller & Kaplan, 2009). Nesta casuística, 62,2% dos pacientes tiveram infecção invasiva ou profunda como principal diagnóstico, tais como: pneumonia, osteomielite, artrite e sepse. Foram acrescentados no grupo das infecções invasivas até mesmo aqueles casos cujo diagnóstico inicial tenha sido de uma infecção cutânea ou superficial. A literatura determina, através de revisões anteriores, que a concomitância de dois sítios topográficos de infecção causada pelo mesmo patógeno (ex.piodermite e pneumonia por *S. aureus*) imponha que o diagnóstico principal seja aquele de maior gravidade. (Sievert et al, 2010). Uma possível justificativa para um maior predomínio de infecções invasivas nesta análise seja o fato de que a pesquisa tenha sido realizada em um hospital terciário, para onde são referenciados casos mais graves e que necessitam de hospitalização.

VIII.2. Comparação entre crianças com CA-MRSA e CA – MSSA

De acordo com os resultados apresentados, não é possível documentar a presença de diferentes características nos pacientes com CA-MRSA quando comparados com pacientes com CA-MSSA. Em linhas gerais, no momento da admissão, não foi descrita diferença no gênero e faixa etária. Não foi observada maior morbidade no grupo de pacientes com CA-MRSA, não sendo comprovadas diferenças significativas com relação à gravidade da infecção, duração da hospitalização, presença de complicações, necessidade de cuidados intensivos ou seqüelas no curso da infecção. Os dois grupos não apresentaram diferenças na mortalidade.

Estudos anteriores evidenciaram discordância com os resultados expostos, mostrando associação entre a presença de infecção pelo CA-MRSA e pior desfecho clínico (Davis et al., 2007). Seybold et. al descreveram que a infecção por cepas comunitárias de *S. aureus* está relacionada com evolução clínica grave, tais como sepse e pneumonia necrotizante. (Seybold et. al., 2006). Em outra investigação, a osteomielite causada por CA-MRSA associou-se com maior duração de febre e hospitalização mais prolongada em crianças de um centro pediátrico (Martinez-aguillar et al., 2004).

No entanto, outros autores não relataram a associação entre a infecção por CA-MRSA e evolução clínica desfavorável quando comparados com CA-MSSA. O CA-MSSA também é relacionado com infecções de curso grave e potencialmente fatais. (Kaplan et al., 2005). Uma coorte-prospectiva, desenvolvida com 201 pacientes em hospital público de Los Angeles, não mostrou desfecho clínico pior entre pacientes com CA-MRSA e infecção de pele e tecidos moles. (Miller et al., 2006). Vardakas et al. (2009) não evidenciaram maior taxa de mortalidade entre pacientes com pneumonia por cepas CA-MRSA quando comparados com pacientes com pneumonia por CA-MSSA, ambos os grupos apresentavam PVL (+). Nestas

duas últimas investigações, houve a inclusão de pacientes de faixas etárias diversas, englobando crianças e adultos. Uma pesquisa realizada com 38 crianças com diagnóstico de pneumonia comunitária por *S. aureus* em um hospital pediátrico concluiu a ausência de pior prognóstico entre pacientes com CA-MRSA. Tanto os pacientes com pneumonia por CA-MRSA quanto aqueles com pneumonia por CA-MSSA tiveram hospitalização prolongada, necessidade de intubação e oxigênio suplementar. No entanto, a presença de complicação pulmonar (derrame pleural e pneumatocele) foi maior nas crianças infectadas por CA-MRSA. (Len et al., 2010).

Apesar de ser clinicamente relevante a diferenciação entre cepas comunitárias de MRSA e MSSA, a busca exclusiva deste perfil diferente de susceptibilidade antimicrobiana pode não ser suficiente para mostrar a virulência deste patógeno. (Kaplan et al., 2005; Len et al., 2006). Rozgonyi et al. (2007) levantou um importante questionamento sobre a virulência do *S. aureus* metilino-sensível e metilino-resistente. Em breve análise, o autor questiona a existência de diferentes padrões de virulência entre o MSSA e o MRSA, sendo necessários estudos adicionais para comprovar marcadores genéticos e características fenotípicas destas cepas, driblando o fenômeno da heterorresistência numa mesma população bacteriana. (Rozgonyi et al., 2007).

VIII.3. Características clínicas da evolução dos pacientes com CA - SA

A presente análise incluiu pacientes hospitalizados e ambulatoriais. No entanto, a maioria das crianças (87%) foi hospitalizada para o tratamento da infecção por CA-SA. Alguns autores documentam que a infecção por cepas comunitárias de *S. aureus* é uma importante causa de hospitalização, em especial quando as cepas são MRSA. (Jungk et al, 2007; Gillet et al., 2002; Weber, 2005)

Outros registros científicos disponíveis apontam que a infecção por CA – SA em crianças pode exigir uma abordagem hospitalar. (Purcell & Fergie, 2005; Sattler et al., 2002; David & Daum 2010). Em um estudo prospectivo realizado em hospital pediátrico no Texas, 144 crianças foram admitidas com infecção estafilocócica comunitária, do total, uma proporção de 44% foram hospitalizadas, com a presença do CA-MRSA nas culturas coletadas. (Sattler et al., 2002).

Nesta casuística, um elevado número de crianças hospitalizadas pode ser justificado pelo alto índice de infecções invasivas em crianças referenciadas para um hospital pediátrico de cuidados terciários. Dentre os diagnósticos principais, a pneumonia e as infecções musculoesqueléticas foram predominantes nesta série (26,8%, cada). Este resultado foi concordante com estudos anteriores, sendo que as infecções profundas mais comumente causadas pelo CA-SA são aquelas que atingem tecido osteoarticular e podem ter evolução clínica grave quando não instituída terapia antimicrobiana adequada (Len et al., 2010; Vardakas et al., 2009; Martinez-Aguillar et al, 2004).

As complicações clínicas observadas neste estudo são compatíveis com registros anteriores da literatura. As crianças são particularmente susceptíveis a desenvolver complicações, mesmo quando não são documentados fatores de risco evidentes para um pior prognóstico (Kaplan, 2006). Na presente análise, foi descrita a evolução desfavorável de alguns casos de pneumonia comunitária por CA-SA, sendo observado derrame pleural (41,2%) e insuficiência respiratória (11,8%). Tal dado é compatível com outros achados científicos, sendo este patógeno causador de pneumonia grave com complicações, tais como: pneumonia necrotizante, presença de derrame pleural, empiema e pneumatoceles (Len et al., 2010; Gillet et al., 2002).

A presença de outros eventos clínicos desfavoráveis no curso da infecção, tais como sepse e choque séptico foram também descritos neste trabalho, perfazendo respectivamente o

percentual de 17,6% e 5,9%. A aquisição comunitária do *S. aureus* foi tida por Fowler et. al (2003) como importante fator de risco para o desenvolvimento de bacteremia com complicações (ex. sepse) por este patógeno (Fowler et al, 2003). Em outro estudo, Mongkolrattanothai et. al (2009) descreveram a ocorrência de sepse em 4 pacientes pediátricos, sendo hipotensão e pneumonia achados clínicos predominantes; nesta série de casos, 2 pacientes apresentavam infecção por CA-MSSA e 2 tinham infecção por CA-MRSA.

Uma hospitalização prolongada e transferência para unidade de cuidados intensivos foram eventos observados na evolução das crianças incluídas neste trabalho, estando em concordância com outras pesquisas (Mongkolrattanothai et al., 2009; Kaplan et al., 2005; Purcell & Fergie, 2005; Martinez-Aguillar et al., 2004). Em estudo anterior incluindo crianças com infecção do tecido musculoesquelético, a mediana da hospitalização foi de 13 dias, equivalendo aos resultados anteriormente apresentados nesta casuística (mediana da hospitalização: 14 dias). (Martinez-Aguillar, 2004).

A transferência para unidade de cuidados intensivos relaciona-se com uma maior gravidade dos sintomas clínicos na evolução. 5,1% das crianças nesta série foram transferidas para unidade de terapia intensiva (UTI), mostrando maior severidade dos sintomas da infecção. Kaplan et al. (2005) apontaram, após análise de uma casuística com 150 pacientes pediátricos, um percentual de 10% de admissão em UTI. Das 16 crianças transferidas pra UTI, 14 apresentavam infecção pelo CA-MRSA. (Kaplan et al., 2005).

Dentre os casos incluídos no presente estudo, 2 (2,6%) óbitos foram identificados. Uma série de casos relatada pelo CDC, no período de 1997 a 1999, descreveu a morte de 4 crianças que apresentaram infecção pelo CA-MRSA (CDC, 1999). Estas crianças apresentavam boa saúde aparente e não tinham fatores de risco identificáveis para a aquisição do CA-MRSA. As 2 mortes identificadas neste estudo foram causadas tanto por cepas de MRSA e MSSA. Cosgrove et al. (2003), após realizarem uma meta-análise com 31

publicações sobre mortalidade na bacteremia por *S. aureus* entre o período de 1980 a 2000, concluíram que a mortalidade pelo MRSA é superior ao MSSA em pacientes bacterêmicos até mesmo quando variáveis relacionadas à infecção nosocomial são neutralizadas (Cosgrove et al., 2003).

Uma importante reflexão sobre o desfecho final dos 4 pacientes com bacteremia pelo MRSA deve ser destacada. Tais crianças apresentaram melhora clínica, mesmo não tendo feito uso da vancomicina como principal opção terapêutica. Corey et al. (2009) descreve que apesar da natureza virulenta do MRSA, nem todos os pacientes com bacteremia por este patógeno desenvolvem complicações (Corey et al., 2009). Um escore de risco foi criado para estimar a probabilidade do desenvolvimento de complicações entre os pacientes com bacteremia pelo *S. aureus* (Fowler et al., 2003). Febre persistente por 72 horas, culturas de seguimento positivas em 48h e 96h, sinais cutâneos de infecção sistêmica aguda e infecção de origem comunitária são os fatores de risco agrupados neste escore. Exceto pela presença de infecção comunitária, todos os outros fatores estavam ausentes nestes 4 pacientes. Alguns autores ponderam que apesar de ser clinicamente importante a diferenciação entre MRSA e MSSA, isto pode não ser suficiente para prever a virulência destes patógenos (Ibrahim et al., 2009).

VIII.4. Aspectos microbiológicos e do diagnóstico laboratorial da infecção por CA – MRSA

De acordo com os resultados anteriores, pode-se discriminar a presença de 6 culturas positivas para cepas de MRSA (6,7%). Outros autores documentaram freqüências semelhantes de infecção por CA-MRSA em séries anteriores. Kim et al. (1998) relataram que entre 190 crianças coreanas atendidas ambulatorialmente e com culturas positivas para *S. aureus*, 28 (6,7%) apresentaram infecção pelo CA-MRSA. Posteriormente, Hussain et al. (2000) em Chicago, após avaliarem 122 culturas positivas para *S. aureus* em pacientes pediátricos, observaram 3 (0,6%) resultados positivos para CA-MRSA (Salgado et al., 2002).

Frequências mais elevadas também foram encontradas em pesquisas prévias. Mongkolrattanothai et al. (2009) determinaram que 37% das crianças infectadas pelo CA-SA tinham a presença do MRSA em seus fluidos. (Mongkolrattanothai et al., 2009). Tal estudo, no entanto, inclui crianças com fatores de risco para infecção nosocomial. Uma prévia meta-análise desenvolvida com registros de diversas publicações de infecção pelo CA-SA descreve que a frequência do CA-MRSA em muitas comunidades permanece baixa, com uma frequência inferior a 10%. (Salgado et al., 2003). Sendo assim, é importante enfatizar que muitos estudos na literatura não apresentam com credibilidade a origem de cepas de MRSA verdadeiramente da comunidade. A inclusão de fatores de risco para aquisição nosocomial da bactéria pode gerar estes resultados conflitantes. (Folden et al., 2005).

Os recursos diagnósticos utilizados na presente análise para confirmação laboratorial da resistência a meticilina são aqueles recomendados segundo as normas do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2007). O teste de disco-difusão com oxacilina e a placa de screening com oxacilina foram os métodos usados, sendo considerados como métodos confiáveis para a detecção do MRSA, com sensibilidade e especificidade de aproximadamente 95%. (DeLeo et al., 2010; Taiwo, 2009; Jorgensen, 1991). DeLeo et al. (2010) argumentam que outros testes confirmatórios podem ser utilizados, tais como métodos moleculares de detecção do gene *mecA*/PBP2a por meio de aglutinação em látex. No entanto, estes testes são pouco difundidos nos laboratórios pelo seu alto custo. ((DeLeo et al., 2010; Taiwo, 2009).

Uma importante consideração merece ser aqui destacada. Os métodos acima mencionados para detecção de cepas de MRSA não discriminam a fonte de tais cepas, ou seja, não garantem a origem comunitária deste patógeno. A diferenciação entre CA-MRSA e HA-MRSA exige recursos gênicos mais refinados, como a pesquisa de elementos genéticos relacionados ao *SSCmec* (DeLeo et al., 2010).

IX. PERSPECTIVAS DE ESTUDO

Realização de estudo que incluam apenas os casos de bacteremia pelo *S. aureus* em crianças, abrangendo cepas comunitárias e hospitalares, para avaliação de morbidade e mortalidade.

Pesquisar sobre fatores de risco relacionados à infecção comunitária pelo *S. aureus* resistente à metilina em crianças.

X. CONCLUSÕES

1. A infecção comunitária pelo *S. aureus* pode ter curso clínico grave e potencialmente fatal na faixa etária pediátrica.
2. A infecção invasiva, como Pneumonia e Infecção osteoarticular, esteve presente nesta casuística e determina uma abordagem hospitalar.
3. A presença de cepas comunitárias do MRSA é uma realidade nesta casuística.
4. Não houve diferenças entre aspectos clínicos da admissão e evolução dos pacientes com infecção pelo MSSA ou MRSA.

XI. SUMMARY

COMPARISON OF METICILIN-RESISTANT AND METICILIN-SUSCEPTIBLE COMMUNITY-ACQUIRED *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* INFECTION IN CHILDREN. Background: Community-acquired meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection (CA-MRSA) has been recognized as an emerging public health problem. CA-MRSA isolates have distinct pathogenesis and clinical manifestations that differ from those of CA-MSSA (community – acquired meticilin – susceptible *Staphylococcus aureus*) isolates. Objectives: to describe the spectrum of community – acquired disease presented by patients infected with *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) and to compare the patients infected with MRSA or MSSA strains. Methodology: This was a retrospective cohort study conducted in a university hospital in Salvador, Northeast Brazil, from 1994 through 2005. *S. aureus* cultures from paediatric patients (< 20 years old) were identified in the Bacteriology Lab log-book and the respective medical records were reviewed. CA-MRSA infections were selected by applying the following items, according to the CDC (Centers for Disease Control and Prevention) criteria, last updated in 2010. Descriptive statistics including distribution, central tendency and dispersion was carried out. Two tailed $P < 0.05$ was considered significant. Comparison of continuous variables was performed by using Student t or Mann-Whitney U test, according to the variable distribution. Categorical variables were compared by using Fisher test because of the expected frequency was < 5. Results: Ninety cases of CA-SA were included, out of which 59 (66%) were males and the median age was 2 years. The majority (87%) of the patients was hospitalized and chronic underlying illnesses were detected in 27 (30%) cases. Overall, 34 (37.8%) patients had skin and soft tissue infections and 56 (62.2%) patients had deep infection. Four (5.1%) patients were transferred

to the intensive care unit and two (2.6%) died. Complications were detected in 17 (18.9%) cases, such as pleural effusion (41.2%), osteomyelitis (23.5%) and sepsis (17.6%). Six (6.7%) MRSA strains were detected. There were no significant differences on the baseline characteristics or on the outcome of patients infected with CA-MRSA or CA-MSSA strains. Approximately 93% of the cases had received systemic antibiotics, out of which 59 (65.5%) used oxacillin or cephalothin. Four bacteraemic patients infected with MRSA improved without receiving vancomycin as a therapeutic option. Conclusion: Thus, both CA-MRSA and CA-MSSA resulted in morbidity and death among children in this setting.

Key-words: 1. Community-acquired *Staphylococcus aureus* infection; 2. *Staphylococcus aureus* meticilin-resistant; 3. *Staphylococcus aureus* meticilin-susceptible; 4. Children.

XII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abrahamian FM, Talan DA, Moran GJ. Management of skin and soft tissue infections in the emergency department. *Infectious Disease Clinics of North America*, 22: 89-116, 2008.
2. Appelbaum PC, Bozdogan B. Vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clinics in Laboratory Medicine*, 24: 381-402, 2004.
3. Aramburu C, Harbarth S, Liassine N, Girard M, Gervaix A, Scherenzel J, Renzi G, Sudre P. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Switzerland: first surveillance report. *Euro Surveillance*, 11: 42-3, 2006.
4. Arnold SR, Elias D, Buckingham SC, Thomas ED, Novais E, Arkader A, Howard C. Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Pediatric Orthopedics*, 26: 703 – 8, 2006.
5. Bothwell NE, Shvidler J, Cable BB. Acute rise in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a coastal community. *Otolaryngology – head and neck surgery*, 137: 942-6, 2007.
6. Brumfitt W, Hamilton-Miller J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The New England Journal Medicine*, 320: 1188-96, 1989.
7. Cavassini M, Wenger A, Janton K, Blanc DS, Bille J. Evaluation of MRSA-Screen, a simple anti PBP-2a slide latex agglutination kit for rapid detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Clinical Microbiology*, 37: 1591-4, 1999.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *The Journal of the American Medical Association (JAMA)*, 282: 1123-5, 1999.

9. Centers for Disease Control and Prevention: Diagnosis and testing of MRSA infections. Disponível em: <www.cdc.gov/mrsa/diagnosis/index.html. Acesso em: 07 de dezembro de 2010.
10. Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clinical Microbiology Reviews*, 10: 781-91, 1997.
11. Chen CJ, Huang YC, Chiu CH, Su LH, Lin TY. Clinical features and genotyping analysis of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Taiwanese children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 24: 40-5, 2005.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing approved standard M100-S17. CLSI, Wayne, Pa. USA, 2007.
13. Cohen PR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections: a review of epidemiology, clinical features, management, and prevention. *International Journal of Dermatology*, 46: 1-11, 2007.
14. Croft CA, Mejia VA, Barker DA, Maxwell RA, Dart BW, Smith PW, Burns RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a trauma population: does colonization predict infection? *The American Surgeon*, 75: 458-61, 2009.
15. Corey GR. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: definitions and treatment. *Clinical Infectious Diseases*, 48: 254-9, 2009.
16. Daum RS, Ito T, Hiramatsu K, Hussain F, Mongkolrattanothai K, Jamklang M, Boyle-Vavra S. A novel methicillin-resistance cassette in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates of diverse genetic backgrounds. *The Journal of Infectious Diseases*, 186: 1344-7, 2002.

17. David MZ, Glikman D, Crawford SE, Peng J, King KJ, Hostetler MA, Boyle – Vavra S, Daum RS. What is community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *The Journal of Infectious Disease*, 197: 1235-43, 2008.
18. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin – resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clinical Microbiology Reviews*, 23: 616-87, 2010.
19. David MZ, Mennela C, Mansour M, Boyle-Vavra S, Daum RS. Predominance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among pathogens causing skin and soft tissue infections in a large urban jail: risk factors and recurrence rates. *Journal of Clinical Microbiology*, 46: 3222-7, 2008.
20. Davis SL, Perri MB, Donabedian SM, Manierski C, Singh A, Vager D, Haque NZ, Speirs K, Muder RR, Robinson – Dunn B, Hayden MK, Zervos MJ, Epidemiology and outcomes of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 45: 1705-11, 2007.
21. DeLeo FR, Otto M, Kreiswirth BN, Chambers HF. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*, 375: 1557-68, 2010.
22. Denis O, Deplano A, Beenhouwer H, Hallin M, Huysmans G, Garrino MG, Glupczynski Y, Malaviolle X, Vergison A, Struelens MJ. Polyclonal emergence and importation of community – acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains harbouring Panton-Valentine leucocidin genes in Belgium. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 56: 1103-6, 2005.

23. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Garza C, Yang H & WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Comparison of the World Health Organization (WHO) child growth standards and the National Center for Health Statistics/WHO international growth reference: implications for child health programmes. *Public Health Nutrition* 9, 942- 7, 2006.
24. Deresinski S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an evolutionary, epidemiologic, and therapeutic odyssey. *Clinical Infectious Diseases*, 40: 562-73, 2005.
25. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infection, Genetics and Evolution*, 8: 747-63, 2008.
26. Dominguez TJ. It's not a spider bite, it's communit-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of the American Board of Family Medicine*, 17: 220-6, 2004.
27. Eady EA, Cove JH. Staphylococcal resistance revisited: community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* – an emerging problem for the management of skin and soft tissue infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 16: 103-24, 2003.
28. Elston DM. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 56: 1-16, 2007.
29. Eguia JM, Chambers HF. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and potential virulence factors. *Current Infectious Disease Reports*, 5: 459-66, 2003.
30. Fleisch AF, Nolan S, Gerber J, Coffin SE. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a cause of extensive retropharyngeal abscess in two infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 26: 1161-3, 2007.
31. Folden DV, Machayya JA, Sahmoun AE, Beal JR, Holzman GS, Helgersson SD, Lo TS. Estimating the proportion of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: two definitions used in the USA yield dramatically different estimates. *Journal of Hospital Infection*, 60: 329-32.

32. Fortes CQ, Espanha CA, Bustorff FP, Zappa BC, Ferreira AL, Moreira RB, Pereira NG, Fowler VG Jr, Deshmukh H. First reported case of infective endocarditis caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* not associated with healthcare contact in Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 12: 541-3, 2008.
33. Fowler VGJ, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, Cheng AC, Dudley T, Oddone EZ. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Archives of Internal Medicine*, 163: 2066-72, 2003.
34. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA, Harriman K, Harrison LH, Lynfield R, Farley MM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in three-communities. *The New England Journal of Medicine*, 352: 1436-44, 2005.
35. Germiller JA, Monin DL, Sparano AM, Tom LW. Intracranial complications of sinusitis in children and adolescents and their outcomes. *Archives Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 132: 969-76, 2006.
36. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying the gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotizing pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet*, 359: 753-9, 2002.
37. Gwynne-Jones DP, Stott NS. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a cause of musculoskeletal sepsis in children. *Journal of Pediatric Orthopedics*, 19: 413-6, 1999.
38. Huang YC, Chou YH, Su LH, Lien RI, Lin TY. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and its association with infection among infants hospitalized in neonatal intensive care units. *Pediatrics*, 118: 469-74, 2006.

39. Hussain FM, Boyle-Vavra S, Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in healthy children attending an outpatient pediatric clinic. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 20: 763-7, 2001.
40. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*, 118: 146-55, 2000.
41. Ito K, Katayama Y, Asada K, Mori N, Tsutsumimoto K, Tiensasitorn C, Hiramatsu K. Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome mec integrated in the chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45: 1323-36, 2001.
42. Jungk J, Como-Sabetti K, Stinchfield P, Ackerman P, Harriman K. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a pediatric healthcare system, 1991-2003. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 26: 339-44, 2007.
43. Jorgensen JH. Mechanisms of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* and methods for laboratory detection. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 12: 14-19, 1991.
44. Kaplan SL. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 17: 113-9, 2006.
45. Kaplan SL, Hulten KG, Gonzalez BE, Hammerman WA, Lamberth L, Versalovic J, Mason EOJ. Three – year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clinical Infectious Disease*, 40: 1785-91, 2005.
46. Kazakova SV, Hageman JC, Matava M, Srinivasan A, Phelan L, Garfinkel B, Boo T, McAllister S, Anderson J, Jensen B, Dodson D, Lonsway D, McDougal LK, Arduino M, Fraser VJ, Killgore G, Tenover FC, Cody S, Jernigan DB. A Clone of methicillin-resistant

- Staphylococcus aureus* among professional football players. *The New England Journal of Medicine*, 352:468-75, 2005.
47. Klevens MR, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, Harrison LH, Lynfield R, Dumyati G, Townes JM, Craig AS, Zell ER, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, Fridkin SK. Invasive methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* infection in the United States. *The Journal of the American Medical Association (JAMA)*, 298: 1763-71, 2007.
48. Lee MC, Rios AM, Aten MF, Mejias A, Cavuoti D, McCracken GHJ, Hardy RD. Management and outcome of children with skin and soft tissue abscesses caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 23: 123-7, 2004.
49. Len KA, Bergert L, Patel S, Melish M, Kimata C, Erdem G. Community-acquired *Staphylococcus aureus* Pneumonia among hospitalized children in Hawaii. *Pediatric Pulmonology*, 45: 898-95, 2010.
50. Lim D, Strynadka NC. Structural basis for the beta lactam resistance of PBP2a from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature Structural Biology*, 11: 870-6.
51. Liu C, Graber CJ, Karr M, Diep BA, Basuino L, Schwarts BS, Enright MC, O'Hanlon SJ, Thomas JC, Perdreau – Remington F, Gordon S, Gunthorpe H, Jacobs R, Jensen P, Leoung G, Rumack JS, Chambers HF. A population-based study of the incidence and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in San Francisco, 2004-2005. *Clinical Infectious Diseases*, 46: 1637-46, 2008.
52. Lowy, FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Clinical Investigation*, 111: 1265-73, 2003.
53. Maranam MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, Daum RS. Antimicrobial resistance in staphylococci. *Infectious Disease of North America*, 11: 813-49, 1997.

54. Marcinak JF, Frank AL. Treatment of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 16: 265-9, 2003.
55. Martinez-Aguillar G, Avalos-Mishaan A, Hulten K, Hammerman W, Mason EOJ, Kaplan SL. Community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 23: 701-6, 2004.
56. Mimica MJ, Berezin EN, Carvalho RLB, Mimica IM, Mimica LMJ, Sáfadi MAP, Schneider E, Caiaffa-Filho HH. Detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from pediatric patients: is the cefoxitin disk diffusion test accurate enough? *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 11: 415-7, 2007.
57. Mera RM, Suaya JA, Amrine-Madsen H, Hoge CS, Miller LA, Lu EP, Sahm DF, O'Hara P, Acosta CJ. Increasing role of *Staphylococcus aureus* and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States: A 10-year trend of replacement and expansion. *Microbial Drug Resistance*, 17: 321-8, 2011.
58. McCaig LF, McDonald LC, Mandal S, Jernigan DB. *Staphylococcus aureus*-associated skin and soft tissue infections in ambulatory care. *Emerging Infectious Disease*, 12: 1715-23, 2006.
59. Miller LG, Diep BA. Colonization, fomites, and virulence: rethinking the pathogenesis of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clinical Infectious Disease*, 46: 742-50, 2008.
60. Miller LG, Kaplan SL. *Staphylococcus aureus*: a community-pathogen. *Infectious Disease Clinics of North America*, 23: 35-52, 2009.
61. Mongkolrattanothai K, Boyle S, Kahana MD, Daum RS. Severe *Staphylococcus aureus* infections caused by clonally related community-acquired methicillin-susceptible and methicillin-resistant isolates. *Clinical Infectious Disease*, 37: 1050-8, 2003.

62. Mongkolrattanothai K, Aldag JC, Mankin P, Gray BM. Epidemiology of community-onset *Staphylococcus aureus* infections in pediatric patients: an experience at Children's Hospital in Central Illinois. *BioMed Central Infectious Disease*, 9: 1-7, 2009.
63. Morrison MA, Hageman JC, Klevens RM. Case definition for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The Journal of Hospital Infection*, 62: 241, 2006.
64. Naimi TS, LeDell KH, Como – Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, Johnson SK, Vandenesch F, Fridkin S, O'Boyle C, Danila RN, Lynfield R. Comparison of community- and health care – associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection, 290: 2976-84, 2003.
65. Nascimento-Carvalho CM, Lyra TG, Alves NN, Caldas RM, Barberino MG. Resistance to methicillin and other antimicrobials among community-acquired and nosocomial *Staphylococcus aureus* strains in a pediatric teaching hospital in Salvador, Northeast Brazil. *Microbial Drug Resistance*, 14: 129-31, 2008.
66. Nguyen DM, Mascola L, Brancoff E. Recurring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a football team. *Emerging Infectious Disease Journal*, 11: 526-32, 2005.
67. Nourse C, Starr M, Munckhof W. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causes severe disseminated infection and deep venous thrombosis in children: literature review and recommendations for management. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 43: 656-61, 2007.
68. O'Brien FG, Pearman JW, Gracey M, Riley TV, Grubb WB. Community strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* involved in a hospital outbreak. *Journal of Clinical Microbiology*, 37: 2858-62, 1999.
69. Pannaraj PS, Hulten KG, Gonzalez BE, Mason EOJ, Kaplan SL. Infective pyomyositis and myositis in children in the era of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clinical Infectious Diseases*, 43: 953-60, 2006.

70. Patel M, Kumar RA, Stamm AM, Hoesley CJ, Moser SA, Waites KB. USA300 genotype community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as cause of surgical site infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 45: 3431-3, 2007.
71. Purcell K, Fergie J. Epidemic of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a 14-year study at Driscoll Children's Hospital. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 159: 980-5, 2005.
72. Quintana AM, Fuentes LM, González AP, Matute EP, Santaella IO. Infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de origen comunitário com transmissão intrafamiliar. *Anales de Pediatría*, 69: 577-92, 2008.
73. Rathore MH, Kline MW. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 8: 645-7, 1989.
74. Ribeiro A, Dias C, Silva-Carvalho MC, Berquó L, Ferreira FA, Santos RNS, Ferreira-Carvalho BT, Figueiredo AM. First report of infection with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in South America. *Journal of Clinical Microbiology*, 43: 1985-8, 2005.
75. Rozgonyi F, Kocsis E, Kristóf K, Nagy K. Is MRSA more virulent than MSSA? *Clinical Microbiology and Infection*, 13: 843-5, 2007.
76. Rozenbaum R, Sampaio MG, Batista GS, Garibaldi AM, Terra GM, Souza MJ, Vieira EN, Silva-Carvalho MC, Teixeira LA, Figueiredo AM. The first report in Brazil of severe infection caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 42: 756-60, 2009.
77. Rybak MJ, LaPlante KL. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a review. *Pharmacotherapy*, 25: 74 – 85, 2005.

78. Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clinical Infectious Diseases*, 36: 131-9, 2003.
79. Santos F, Mankarious LA, Eavey RD. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: pediatric otitis. *Archives Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 126: 1383-5, 2000.
80. Sattler CA, Mason Jr EO, Kaplan SL. Prospective comparison of risk factors and demographic and clinical characteristics of community-acquired, methicillin-resistant versus methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 21: 910-6, 2002.
81. Schultz KD, Fan LL, Pinsky J, Ochoa L, Smith EO, Kaplan SL, Brandt ML. The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management. *Pediatrics*, 113: 1735-40, 2004.
82. Seybold U, Kourbatova EV, Johnson JG, Halsova SJ, Wang YF, King MD, Ray SM, Blumberg HM. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 genotype as a major cause of health care-associated blood stream infections. *Clinical Infectious Diseases*, 42: 647-56, 2006.
83. Sievert DM, Wilson ML, Wilkins MJ, Gillespie BW, Boulton ML. Public health surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparison of methods for classifying health-care and community-associated infections. *American Journal of Public Health*, 100: 1777-83, 2010.
84. Stankovic C, Mahajan PV. Health children with invasive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Pediatric Emergency Care*, 22: 361-3, 2006
85. Stevens AM, Henessy T, Bagget HC, Bruden D, Parks D, Kleijja J. Methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* carriage and risk factors for skin infections, Southwestern Alaska, USA. *Emerging Infectious Diseases*, 16: 797-803, 2010.

86. Swenson JM, Tenover FC. Results of disk diffusion testing with cefoxitin correlate with presence of *mecA* in *Staphylococcus* spp. *Journal of Clinical Microbiology*, 43: 3818-43, 2005.
87. Taiwo, SS. Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: a review of the molecular epidemiology, clinical significance and laboratory detection methods. *West African Journal of Medicine*, 28: 281-90, 2009.
88. Tietz A, Frei R, Widmer AF. Transatlantic spread of the USA300 clone of MRSA. *The New England Journal of Medicine*, 353: 532-3, 2005.
89. Udo EE, Pearman JW, Grubb WB. Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia. *The Journal of Hospital Infection*, 25: 97-108, 1993.
90. Vardakas KZ, Matthaïou DK, Falagas EM. Comparison of community-acquired pneumonia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* producing the Pantón-Valentine leukocidin. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 13: 1476-85, 2009.
91. Wang CC, Lo WT, Chu ML, Siu LK. Epidemiological typing of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from children in Taiwan. *Clinical Infectious Diseases*, 39: 481-7, 2004.
92. Weber JT. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases*, 41: 269-72, 2005.
93. WHO, World Health Organization. Training Course on Child Growth Assessment. Geneva, 2009.
94. Witte W, Braukle C, Cuny C, Strommenger B, Werner G, Heuck D, Jappe U, Wendt C, Linde HJ, Harmsen D. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with Pantón-

- Valentine leukodin genes in central Europe. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 24: 1-5, 2005.
95. Wu KC, Chiu HH, Wang JH, Lee NS, Lin HC, Hsieh CC, Tsai FJ, Peng CT, Tseng YC. Characteristics of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in infants and children without known risk factors. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 35: 53-6, 2002.
96. Zygmunt DJ, Stratton CW, Kernodle DS. Characterization of four β lactamases produced by *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 36: 440-5, 1992.

XIII. ANEXOS

ANEXO 1

**PÔSTER APRESENTADO NO 35º CONGRESSO BRASILEIRO
DE PEDIATRIA**

Infeção comunitária por *Staphylococcus aureus* em crianças de um Hospital Universitário, Salvador – Bahia.

Renata E. Gomes, Ticiane G. Lyra, Noreany N. Alves, Renilda M. Cakdas, Maria-Goreth Barberino, Cristiano M. Nascimento-Carvalho

OBJETIVO Descrever a casuística de pacientes pediátricos com infecção comunitária por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) atendidos entre abril/1995 e dezembro/2005 no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (C-HUPES), em Salvador, Bahia.

MÉTODOS Trata-se de um estudo do tipo coorte-retrospectiva. A amostra foi constituída por pacientes pediátricos (<20 anos) atendidos no C-HUPES e que tiveram isolamento de *S. aureus*. As culturas positivas para *S. aureus* foram selecionadas após consulta ao livro do Laboratório de Bacteriologia. Os prontuários dos pacientes com diagnóstico de infecção por *S. aureus* foram revisados. Infecção comunitária por *S. aureus* foi definida de acordo com os critérios do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), 2010. A análise univariada compreendeu o teste exato de Fisher, o teste t de Student ou Mann-Whitney, conforme o mais apropriado. Os testes foram bicaudais com um nível de significância de 5%. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do hospital universitário.

RESULTADOS

98 casos de infecção comunitária por *S. aureus* foram identificados, dos quais 59 (60%) eram meninos, com mediana de idade 2 anos.

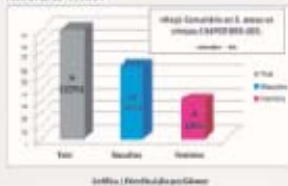


Gráfico 1. Distribuição por gênero.

87% dos pacientes foram hospitalizados.

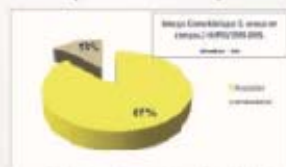


Gráfico 2. Percentagem de pacientes hospitalizados.

27 crianças (30%) apresentaram comorbidades, sendo dermatopatia a mais frequente (14,4%).

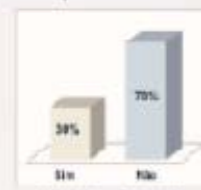


Gráfico 3. 30% das crianças tinham comorbidades.

Doze casos (13,3%) apresentavam desnutrição, sendo grave em dois (16,7%). Do total, 34 (37,3%) tiveram infecção de pele e tecido subcutâneo e 55 (62,2%) apresentaram infecções invasivas; neste grupo, pneumonia (26,8%) e artrite (17,9%) foram os diagnósticos predominantes.

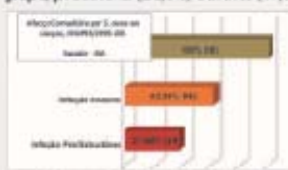


Gráfico 4. Intensidade de lesões de infecção (n = 98).

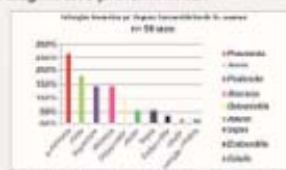


Gráfico 5. Localização de infecções invasivas (n = 55).

Comorbidade	n = 27 casos
Dermatopatia	14,4%
Cardiopatia	11,1%
Pneumopatia	11,1%
Escoliose	5,5%
OBG	3,7%
Anemia Folicêmica	3,7%
Trombose	3,7%

Tabela 1. Comorbidades das crianças com infecção.

18 crianças tiveram complicações (20%), como derrame pleural (38,9%) e osteíte (23,5%). Cinco (5,3%) casos foram transferidos para UTI e dois óbitos foram observados (2,6%). Seis pacientes (6,7%) apresentaram cepas MRSA (*methicillin-resistant S. aureus*).



Gráfico 6. Percentagem de cepas MRSA em amostra estudada.

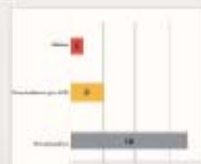


Gráfico 7. Localização de complicações.

Nenhuma seqüela foi descrita.

ANEXO 2

NORMAS DE PUBLICAÇÃO DO PERIÓDICO:

ACTA PAEDIATRICA

NURTURING THE CHILD

Acta Paediatrica Nurturing the Child

Published on behalf of the Foundation Acta Paediatrica

Impact Factor: 1.955

Revised 16 March 2011

AUTHOR GUIDELINES

PREPARING FOR SUBMISSION

Submitted manuscripts should be arranged according to the rules stated in 'Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals' *Ann Intern Med* 1997;126:36-47, or *JAMA* 1997;277:927-34. The full document is available at www.icmje.org

Acta Paediatrica employs a plagiarism detection system. By submitting your manuscript to this journal you accept that your manuscript may be screened for plagiarism against previously published works.

When submitting a paper, the author should make a full statement to the editor about all submissions and previous reports that might be regarded as redundant or duplicate publication of the same or very similar work. Publication of abstracts is not considered to be duplicate publication. Submit approval of the paper for publication, signed by all authors, to the Editorial Office, and state clearly in the paper that the study has been approved by an institutional ethics committee. An author must have made significant contributions to the design, execution analysis and writing of the study, and he or she must share responsibility for what is published. We ask authors to specify their individual contribution, if appropriate, we publish this information (Author statements). *Example:* Dr A had primary responsibility for protocol development, patient screening, enrollment, outcome assessment, preliminary data analysis and writing the manuscript. Drs B and C participated in the development of the protocol and analytical framework for the study and contributed to the writing of the manuscript. Dr D contributed in the same ways as B and C and was responsible for patient screening. Dr E supervised the design and execution of the study, performed the final data analyses and contributed to the writing of the manuscript.

Be as concise as possible. Regular Articles may not exceed four published pages (including illustrations, tables and references). Exceeding this limit will incur a page charge for each exceeding page. Short Communications and Clinical Observations (Case Reports) may not exceed two published pages. As to Clinical Observations, we accept only reports containing new data that will improve the understanding, diagnosis, treatment and prevention of a particular disease. From 2011, some Regular Articles and all Clinical Observations, Short Communications and Letters published in the Readers' Forum will be considered with the understanding that, if accepted, they will only be published online (Online-Only). The full announcement of these changes is available here: [Editorial, Acta Paediatrica, Vol. 100, Issue 1, January 2011](#). All articles published Online-Only are included in both online and printed table of contents, are fully citable and indexed in Pubmed.

Click here to download the [Acta Paediatrica submission checklist](#).

Reports on randomised trials must conform to [Consort guidelines](#) and should be submitted with their protocols.

Conflict of interest and funding

Authors are responsible for recognising and disclosing financial and other conflicts of interest that might bias their work. They should acknowledge in the manuscript all financial support for the work and other financial or personal connections to the work. If reported research has been supported by pharmaceutical or other industries, this should be stated.

Statistic validity

If statistical data are provided the authors may be requested to submit an official statement issued by a certified statistician (with a proper affiliation) regarding the validity of the methods used.

Publication Ethics

Acta Paediatrica is a member of the [Committee on Publication Ethics \(COPE\)](#).

Ethics and consent

When reporting experiments on human subjects, indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983. Do not use patients' names, initials, or hospital numbers, especially in illustrative material. Papers including animal experiments or clinical trials must have been approved by the institutional ethics committee.

Identifying information should not be published in written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and the patient (or parent or guardian) has given written informed consent for publication (A Patient Consent Certificate should be completed and sent to the journal). Informed consent for this purpose requires that the patient be shown the manuscript to be published.

Copyright

All submitted manuscripts must be accompanied by a completed [Exclusive Licence Form](#). The work shall not be published elsewhere in any language without the written consent of the publisher. The articles published in this journal are protected by the licence, which covers translation rights and the exclusive right to reproduce and distribute all of the articles published in the journal. No material published in the journal may be stored on microfilm or videocassettes or in electronic databases and the like or reproduced photographically without the prior written permission of the publisher.

OnlineOpen

OnlineOpen is available to authors of primary research articles who wish to make their article available to non-subscribers on publication, or whose funding agency requires grantees to archive the final version of their article. With OnlineOpen, the author, the author's funding agency, or the author's institution pays a fee to ensure that the article is made available to non-subscribers upon publication via Wiley InterScience, as well as deposited in the funding agency's preferred archive.

For the full list of terms and conditions please visit our website

at:http://wileyonlinelibrary.com/onlineopen#OnlineOpen_Terms.

Any authors wishing to send their paper OnlineOpen will be required to complete the payment form available from our website <https://onlinelibrary.wiley.com/onlineOpenOrder>

Prior to acceptance there is no requirement to inform an Editorial Office that you intend to publish your paper OnlineOpen if you do not wish to. All OnlineOpen articles are treated in the same way as any other article. They go through the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

Accepted Articles

Acta Paediatrica now offers Accepted Articles for all articles within a short time of acceptance.

Further to acceptance in *Acta Paediatrica*, the manuscripts of articles (excluding Quest for Diagnosis) are immediately made publicly available online. 'Accepted Articles' have been peer-reviewed and accepted for formal publication, but have not been subject to copyediting, composition or proof correction. The service has been designed to ensure the earliest possible circulation of research papers after acceptance. Accepted Articles appear in PDF format only and are given a Digital Object Identifier (DOI), which allows them to be cited and tracked. The DOI remains unique to a given article in perpetuity and can continue to be used to cite and access the article further to Early View publication (see below). More information about DOIs can be found online [here](#).

Neither the Acta Paediatrica Foundation nor Wiley-Blackwell can be held responsible for errors or consequences arising from the use of information contained in Accepted Articles; nor do the views and opinions expressed necessarily reflect those of the Acta Paediatrica Foundation or Wiley-Blackwell.

SUBMISSION

Electronic Manuscripts

All submissions should be made online at [Acta Paediatrica's Manuscript Central site](#) to facilitate rapid accessibility of your work to the readers. New users should first create an account. Once a user is logged onto the site submissions should be made via the Author Centre. The submitting author will be required to suggest the names/email addresses of two reviewers and add the names, affiliations and email addresses of the co-authors. The accompanying letter should be entered in a separate field. The manuscript text, tables and figures should preferably be uploaded as separate files.

Manuscript Layout

Please use these simple guidelines when preparing your electronic manuscript.

- (i) Key elements consistently throughout. (ii) Do not break words at the ends of lines. Use a hyphen only to hyphenate compound words. (iii) Use one space only at the ends of sentences. (iv) Do not use underlining; use the italics feature instead. (v) Leave the right-hand margin unjustified. (vi) Use a double hyphen to indicate a dash. (vii) Do not use the lower case 'ell' for 1 (one) or the upper case O for 0 (zero). (viii) When indenting paragraphs or separating columns in tables, use the TAB key, not the spacebar.

Double-space the entire manuscript. Prepare the manuscript with each of the following parts

starting on a new page: (1) The title, with authors' names and affiliations (as a rule the number of authors should be limited to six. The names of others who contributed to the article in varying degree should be mentioned under the heading 'Acknowledgements'), the address of the corresponding author and a short running title; (2) the abstract ending with one or two sentences of conclusion, summarizing the message of the article including keywords; (3) the text; (4) the references; (5) tables; (6) figure legends.

Language

Manuscripts must be in English. Authors from non-English speaking countries are requested to have their text thoroughly checked by a competent person whose native language is English. Manuscripts may be rejected on the grounds of poor English. Revision of the language is the responsibility of the author. For English-language editing services see http://authorservices.wiley.com/bauthor/english_language.asp

Notes/Footnotes

Incorporate notes/footnotes in the text, within parentheses, rather than in their usual place at the foot of the page.

Abbreviations

Do not use abbreviations in the title or Abstract, and in the text use only standard abbreviations, i.e. those listed in the latest editions of any recognized medical dictionary (e.g. Dorland's, Butterworth's). The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text, unless it is a standard unit of measurement. Use the SI system of notation. Redefine abbreviations used in the figure legends.

Illustrations

In manuscripts that contain photographs of patients, we require a certificate by the author that consent to publish such a photograph has been given by the patient, a child's parent or a caretaker.

All figures should be cited in the text in numerical order. Figure legends must be typed on a separate page at the end of the manuscript. When submitting artwork electronically, please read the information on the Wiley-Blackwell website at http://authorservices.wiley.com/prep_illust.asp. Vector graphics (e.g. line artwork) should be saved in Encapsulated Postscript Format (EPS), and bitmap files (e.g. photographs) in Tagged Image File Format (TIFF). Line art must be scanned at a minimum of 800 dpi, photographs at a minimum of 300 dpi.

Colour Figures

Authors are required to pay for any colour illustrations. When your manuscript is accepted for publication, please submit the required colour work agreement form. This form can be downloaded as a PDF file from the journal's website. The web address for the form is: http://www.blackwellpublishing.com/pdf/SN_Upw2000_X_CoW.pdf. Colour work agreement forms must be submitted as original, signed, hard copies in order to be processed. If your paper has colour images please post the colour work agreement form to Saoirse Milotte, Wiley-Blackwell Publishing, 101 George Street, Edinburgh EH2 3ES, UK.

Tables

Number tables with Arabic numerals.

Title Page

Example of a title page showing content and spacing. Leave 7-8 cm at top of page.

Mechanics of breathing in the newborn (title)

L Andersson and K Pettersson (authors)

Department of Paediatrics, University Hospital, Lund, Sweden

Short title: Neonatal breathing

Corresponding author: K. Pettersson, Department of Paediatrics, University Hospital, S-221 85 Lund, Sweden. Tel +00 0 000 00 00. Fax +00 0 000 00 00.

Abstract

The abstract of a regular article should not exceed 200 words for regular articles and should be structured with the following headings: Aim, Methods, Results and Conclusion. Where appropriate, use Design, Setting, Subjects, Interventions and Main outcome measures. The abstract should be followed by a maximum of five keywords, listed alphabetically. Type as illustrated below:

ABSTRACT

Huppke P, Roth C, Christen HJ, Brockmann K, Hanefeld F. Endocrinological study on growth retardation in Rett syndrome. *Acta Paediatrica* 2001;90:1257-61. Stockholm. ISSN 0803-5253

Aim: To determine whether primary or secondary growth hormone ... (text) **Methods:** In 38 patients with Rett syndrome... **Results:** ... **Conclusion:** ... **Keywords:** Endocrinology, growth hormone, growth retardation ...

Please note that clear, descriptive and search-optimized titles and abstracts are important considerations to the journal. Guidelines available [here](#).

KeyNotes

In Regular Articles and Review Articles, after the Abstract, please sum up your article in three short sentences of max. 70 words in total, with the aim of creating an easy digestible take home message for the reader.

TextPages

Leave a left-hand margin of about 4 cm. Number the pages in the top right-hand corner, beginning with the title page. Headings (left-hand margin): Patients and Methods, Results, Discussion, Acknowledgements, References.

References

Number the references consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Identify references in the text, tables and legends by Arabic numerals (in parentheses). Type list of references as illustrated. Observe the punctuation carefully. The number of references should not exceed 30 in regular articles. (When more than six authors, list first six and add et al).

Abbreviations of journal titles; please consult the List of Journals Indexed in Index Medicus, published annually as a list in the January issue of Index Medicus, also accessible at www.nlm.nih.gov

References (example)

1. Kühl C, Andersen GE, Hertel J, Mölsted-Pedersen L. Metabolic events in infants of diabetic mothers during the first 24 hours after birth. *Acta Paediatr* 1982;71:19-25.
2. Feigin RD. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1987.
3. Jones G. *Textbook of paediatrics*. Uppsala: Almqvist & Wiksell, 1974:193-9.
4. D'Hondt E, Berge E, Colinet G. Production and quality control of the Oka strain live varicella vaccine. *Postgrad Med J* 1985;61 Suppl 4:53-6.

For a journal article in electronic format use the following style:

5. Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL: www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm

Proofs

The corresponding author will be sent a web link via e-mail directing them to the Acrobat PDF (portable document format) file of the proof. Please return proofs following the instructions in the email within 72 hours of receipt, or you will risk delaying the publication of your article.

EarlyView

Acta Paediatrica is covered by the Early View service. Early View articles are complete full-text articles published online in advance of their publication in a monthly issue. Articles are therefore available as soon as they are ready, rather than having to wait for the next scheduled issue. Early View articles are complete and final. They have been fully reviewed, revised and edited for publication, and authors' final corrections have been incorporated. Because they are in final form, no changes can be made after online publication. The nature of Early View articles mean that they do not yet have volume, issue or page numbers, so Early View articles cannot be cited in the traditional way. They are therefore given a Digital Object Identifier (DOI), which allows the article to be cited and tracked before it is allocated to an issue. After issue publication, the DOI remains valid and can continued to be used to cite and access the article. More information about DOIs can be found at <http://www.doi.org/faq.html>

AuthorServices

Online production tracking is available for your article through Wiley-Blackwell's Author Services. Author Services enables authors to track their article - once it has been accepted - through the production process to publication online and in print. Authors can check the status of their articles online and choose to receive automated e-mails at key stages of production so they don't need to contact the production editor to check on progress. Visit <http://authorservices.wiley.com/bauthor/author.asp> for more details on online production tracking and for a wealth of resources including FAQs and tips on article preparation, submission and more.

Offprints

Free access to the final PDF offprint of your article will be available via author services only. Please therefore sign up for author services if you would like to access your article PDF offprint and enjoy the many benefits the service offers.

ANEXO 3

MODELO DO FORMULÁRIO PARA COLETA TELEFÔNICA DE DADOS

Projeto *Staphylococcus aureus* – Infecção comunitária – Coleta complementar/telefônica

Norem _____ Prontuário (SMART) _____

Nome: _____

Telefones: _____

Nome mãe: _____

Nome pai: _____

Data coleta ____/____/____ Data hospitalização ____/____/____

Material coletado _____

No ano anterior que precedeu a coleta que isolou *S. aureus* em estudo:

Hospitalização: (1) sim (2) não

Cirurgia: (1) sim (2) não

Diálise: (1) sim (2) não

Cateter percutâneo ou cateter venoso: (1) sim (2) não

Residência em casa de apoio: (1) sim (2) não
(T): por telefone (P): por prontuário (F): ficha

ANEXO 4

MODELO FORMULÁRIO PADRONIZADO


Projeto de Pesquisa: Frequência de MRSA
Formulário para coleta de dados

Nordem _____ Pac _____ Prontuário (SMART) _____ Datnas ___/___/___
 Nomepai _____ Nomemãe _____
 Endereço _____ Telefones _____
 Peso _____ Kg ___/___/___ Altura _____ cm Diagnóstico foco _____
 Critério p/ diag foco _____ Tipo de infecção estafilocócica: (1) comunitária (2) hospitalar (3) colonização
 A lesão de onde S. aureus foi isolado já existia na internação (1)sim (2)não
 Esta lesão que foi cultivada é: (1) aberta (2) fechada S. aureus foi isolado de quantos sítios: _____
 Quais e respectivas datas: _____
 Evolução: (1) alta (2) óbito (ver atestado de óbito) Data ___/___/___
 Se alta (1) devido à melhora (2) SEM melhora (p. ex. a pedido) (3) não se aplica
 Transferência para UTI (1) sim (2) não; caso sim, qdo ___/___/___ alta UTI ___/___/___
 Complicações (1) sim (2) não; quais _____
 Seqüelas (1) sim (2) não; quais _____
 Doença de base (1) sim (2) não (3) não se aplica Qual _____
 Cirurgia realizada (1) sim (2) não (3) não se aplica Qual _____
 Hospitalização prévia (1) sim (2) não (3) não se aplica Qdo _____ Onde _____
 Período _____
 Imunodeficiência (1) sim (2) não (3) não se aplica Qual _____
 Uso prévio de corticóide (1) sim (2) não (3) não se aplica Qual _____ Dose _____ Duração _____
 Queimadura (1) sim (2) não Qual _____ Quando _____
 Uso prévio de antibiótico (1) sim (2) não (3) não se aplica Qual _____ Dose _____ Qdo _____
 Uso de cateter venoso central permanente (1) sim (2) não (3) sem resp Desde qdo ___/___/___ Qual _____
 Uso de cateter venoso central temporário (1) sim (2) não (3) sem resp Desde qdo ___/___/___ Qual _____
 Convivência com profissional de saúde (1) sim (2) não (3) sem resposta Quem _____
 Tratamento para o quadro atual: antibiótico _____ dose _____
 Data início ___/___/___ Data término ___/___/___ Orientação pós-alta _____
 Antibiograma (1) sensível (2) resistência intermediária (3) resistência plena (4) não realizado
 Clindamicina () Cloranfenicol () Rifampicina () Teicoplanina () SMZ-TMP () Nitrofurantoína () Vancomicina () Ciprofloxacino () Imipenem () Eritromicina () Gentamicina () Imipenem () Eritromicina () Gentamicina () Amicacina () Meticilina () Cefalexina () Ceftriaxone () Outro _____ () Outro _____

ANEXO 5

OFÍCIO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

PARECER/RESOLUÇÃO N.º 53/2005.

1. **Projeto de Pesquisa:** "Frequência de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina em um hospital de Salvador- Bahia."
2. **Patrocínio/Financiamento:** Recursos próprios.
3. **Pesquisadora Responsável:** Cristiana Maria Costa Nascimento de Carvalho, Doutora, Professora Adjunta de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
4. **Instituição:** Laboratório de Bacteriologia, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, HUPES/UFBA.
5. **Área do conhecimento:** 4.01, Nível E, Grupo III.
6. **Objetivos:** **Principal** — descrever a frequência de cepas de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (SARM) entre as cepas de *S. aureus* identificadas em um hospital terciário de Salvador e **Específicos** — descrever o perfil de susceptibilidade das cepas de SARM; comparar a morbidade e a letalidade dos pacientes com infecção por SARM com os pacientes com infecção por *S. aureus* susceptível à metilina (SASM), quando o *S. aureus* foi isolado de hemocultura; 3) identificar os fatores de risco para infecção por SARM.
7. **Súmula:** Será desenvolvido um estudo de coorte retrospectiva constituída pelos pacientes atendidos no Centro Pediátrico Professor Hosannah Oliveira e que tiveram isolamento de *S. aureus* em fluido normalmente estéril com realização de antibiograma para metilina. Serão incluídos pacientes anteriormente caracterizados cujos prontuários sejam localizados para coleta de dados. Os dados serão coletados por meio de questionário padronizado. Será feito cálculo de tamanho amostral e análise estatística bicaudais e univariados. 



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
IORG 0003460, April 1, 2004 – IRB 00004123, April 8, 2007

Rua Padre Feijó 240, Canela - Ambulatório Magalhães Neto 3.º andar, Curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde.
Cep.: 40.160-170 - Salvador, BA. Telefax.: (71) 203-2740 E-MAIL: cep_mco@yahoo.com.br

8. **Comentários:** Estudo de coorte retrospectivo. Objetivos claros e precisos. Metodologia simples, porém bem descrita. Projeto orçamentário e cronograma não apresentados, devendo ser apresentados ao CEP antes do início da pesquisa. "Termo de Consentimento Livre e Pré- Esclarecido" dispensável por se tratar de estudo de caráter epidemiológico. **Projeto aprovável com recomendação.**

Salvador *24* de junho de 2005.

Decisão Plenária: *APROVADO COM RECOMENDAÇÃO*

Coordenador: *[Signature]*
Prof. Dr. Antonio Dias Santos Barreto
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisas Humanas
UFBA - Universidade Federal da Bahia

Observação importante: toda a documentação anexa ao protocolo proposto e rubricada pela Pesquisadora, arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste à mesma, faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução.