



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Microbiologia

### **Resistência a beta-lactâmicos em** ***Staphylococcus aureus***

Márcia Almeida Dias dos Santos

**Orientado por:**

Prof. Doutor Marcos Daniel Caetano Borges de Pinho

---

**Maio'2024**

## **AGRADECIMENTOS**

Ao fim deste trabalho acadêmico, encontro-me em dívida para com numerosos indivíduos que desempenharam papéis fundamentais nesta jornada. A sua sabedoria, paciência e incentivos foram fundamentais.

Em primeiro lugar, não posso deixar de expressar o meu profundo apreço e gratidão ao meu orientador, o Doutor Marcos Pinho, cuja dedicação foi inabalável e incansável ao longo deste processo.

Aos meus queridos pais e às minhas irmãs, cujo amor, sacrifícios e confiança inabalável nas minhas capacidades, foram a pedra angular do meu percurso académico. Estarei eternamente em dívida para convosco.

Aos meus amigos, que estão no mesmo barco, ou que já estiveram, pelas memórias e encorajamento. Obrigada.

## RESUMO

*Staphylococcus aureus* é um coco de Gram-positivo frequentemente encontrado como parte da microbiota humana bem como agente etiológico de múltiplas infeções. *S. aureus* é um dos mais frequentes agentes de infeção tanto em ambiente hospitalar como na comunidade, causando um grande número de infeções da pele e tecidos moles, bem como de situações potencialmente fatais tais como septicemia, pneumonia ou síndrome do choque tóxico.

Os beta-lactâmicos são antimicrobianos bactericidas que atuam interferindo com a síntese da parede celular bacteriana e representam uma das principais classes de antimicrobianos usadas no tratamento de infeções bacterianas. No entanto, a sua eficácia no tratamento das infeções por *S. aureus* é limitada pela frequente ocorrência de resistência, a qual é conferida pela produção de beta-lactamases ou pela aquisição de uma nova proteína de ligação à penicilina com reduzida afinidade aos beta-lactâmicos. Este último mecanismo, presente nas estirpes de *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA), limita de forma dramática as opções de tratamento. As infeções por estirpes MRSA apresentam desafios não só a nível de tratamento, mas também de controlo da infeção, com importante custo económico associado.

Esta revisão narrativa tem como objetivos descrever as características gerais de *S. aureus*, os principais fatores de virulência e as infeções mais frequentes que causa, bem como os mecanismos de resistência aos beta-lactâmicos nesta bactéria. São apresentados dados da epidemiologia das infeções por *S. aureus* e exploradas possíveis opções terapêuticas para o tratamento das infeções, com particular ênfase nas estirpes MRSA.

**Palavras-chave:** *Staphylococcus aureus*, beta-lactâmicos, mecanismos de resistência, MRSA, PBP.

*O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados*

## ABSTRACT

*Staphylococcus aureus* is a Gram-positive coccus frequently found as part of the human microbiota as well as an etiological agent of multiple infections. *S. aureus* is one of the most frequent infection agents both in hospital settings and in the community, causing a large number of skin and soft tissue infections, as well as potentially fatal conditions such as septicemia, pneumonia, or toxic shock syndrome.

Beta-lactams are bactericidal antimicrobials that act by interfering with bacterial cell wall synthesis and represent one of the main classes of antimicrobials used in the treatment of bacterial infections. However, their effectiveness in treating *S. aureus* infections is limited by the frequent occurrence of resistance, which is conferred by the production of beta-lactamases or by the acquisition of a new penicillin-binding protein with reduced affinity for beta-lactams. This latter mechanism, present in methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) strains, dramatically limits treatment options. Infections by MRSA strains present challenges not only in terms of treatment but also in infection control, with significant associated economic costs.

This narrative review aims to describe the general characteristics of *S. aureus*, the main virulence factors, and the most frequent infections it causes, as well as the mechanisms of beta-lactam resistance in this bacterium. Data on the epidemiology of *S. aureus* infections are presented, and possible therapeutic options for the treatment of infections are explored, with particular emphasis on MRSA strains.

**Key-words:** *Staphylococcus aureus*, beta-lactams, resistance mechanisms, MRSA, PBP.

*The Final Work is the sole responsibility of its author, with FMUL not being held responsible for the contents presented therein.*

## Índice

LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
GLOSSÁRIO .....	7
1. INTRODUÇÃO.....	9
2. OBJETIVOS.....	10
3. <i>Staphylococcus aureus</i> .....	11
3.1 Características gerais .....	11
3.2 Características do genoma .....	12
3.2.1. Fatores De Virulência .....	12
3.2.2. Elementos genéticos móveis (MGEs).....	15
3.2.3. Formação de variantes de colônias pequenas e biofilmes .....	18
3.3. Colonização e origem da infecção .....	19
3.4. Infecções .....	20
4. Antimicrobianos e resistência em <i>S. aureus</i> .....	22
4.1.    Beta-lactâmicos.....	22
4.1.1.    Produção de beta-lactamases .....	25
4.1.2.    Produção de PBP2a.....	26
4.2.    Tratamento das infecções por estirpes MRSA .....	28
4.2.1. Glicopéptidos .....	28
4.2.2. Oxazolidinonas .....	30
4.2.3. Lipopeptídeos .....	31
4.2.4. Lipoglicopeptídeos.....	32
4.2.5. Gliciliclinas .....	33
4.2.6. Cefalosporinas anti-MRSA .....	34
4.2.7. Atualidade terapêutica .....	35
5.    Epidemiologia da resistência aos beta-lactâmicos em <i>S. aureus</i> .....	35
5.1.    Fatores risco para infecções por MRSA.....	38
5.2.    Implicações financeiras .....	38
6.    CONCLUSÃO .....	40
7.    BIBLIOGRAFIA.....	41

## Índice de Figuras

<i>Figura 1 Comparação das estruturas de SCCmec I – V em S. aureus (“Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Mec (SCC Mec ): Guidelines for Reporting Novel SCC Mec Elements,” 2009).....</i>	<i>18</i>
<i>Figura 2 Mecanismo de ação dos beta-lactâmicos (Baran et al., 2023) .....</i>	<i>23</i>
<i>Figura 3 Estruturas centrais de diferentes classes de antibióticos beta-lactâmicos (De Rosa et al., 2021). .....</i>	<i>24</i>
<i>Figura 4 A mudança da prevalência de estirpes clonais MRSA ao longo dos anos em humanos em Portugal (Silva et al., 2022).....</i>	<i>37</i>

## LISTA DE ABREVIATURAS

**CA-MRSA** – MRSA adquirido na comunidade (“community-acquired MRSA”).

**EMA** – “European Medicines Agency”.

**FDA** – “Food and Drug Administration”.

**HA-MRSA** – MRSA associado a cuidados de saúde (Healthcare-associated MRSA).

**HGT** – Transferência genética horizontal (“horizontal gene transfer”).

**hVISA** – *Staphylococcus aureus* com resistência heterogénea à vancomicina.

**CIM** – Concentração inibitória mínima.

**LA-MRSA** - MRSA associado a animais de criação/produção (“livestock-associated MRSA”)

**MGE** – Elementos genéticos móveis (“Mobile genetic elements”)

**MRSA** – *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (“Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*”).

**PAC** – Pneumonia adquirida na comunidade.

**PBPs** – Proteínas de ligação à penicilina (“Penicillin-binding proteins”).

**PVL** – Leucocidina de Panton-Valentine (“Panton-Valentine leucocidin”).

**SaPIs** – Ilhas de patogenicidade específicas de *S. aureus*.

**SCCmec** – Cassete cromossómica estafilocócica *mec* (“Staphylococcal cassette chromosome *mec*”).

**SCVs** – Variantes de colónias pequenas (“small-colony variants”).

**VISA** – *Staphylococcus aureus* com resistência intermedia à vancomicina (“Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus*”).

**VRSA** – *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina (“Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*”).

## GLOSSÁRIO

**Beta-lactamase:** Enzima produzida por algumas bactérias que degrada os antibióticos beta-lactâmicos, conferindo resistência.

**Beta-lactâmicos:** Classe de antibióticos que inclui penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos e monobactamos, caracterizados por seu anel beta-lactâmico.

**CA-MRSA:** MRSA adquirido em doentes sem contacto prévio com instituições ou cuidados de saúde.

**EMA** – Agência Europeia de Medicamentos (*“European Medicines Agency”*) protege e promove a saúde humana e animal através da avaliação e do controlo de medicamentos na União Europeia.

**FDA** – A *“Food and Drug Administration”* é responsável por proteger a saúde pública, garantindo a segurança, eficácia e segurança de medicamentos humanos e veterinários, produtos biológicos, dispositivos médicos, fornecimento de alimentos, cosméticos e produtos que emitem radiação nos Estados Unidos da América.

**HA-MRSA:** MRSA adquirido em ambiente hospitalar ou em outras instituições onde são prestados cuidados de saúde.

**HGT:** O processo de transferência de genes entre diferentes organismos, incluindo bactérias, que pode contribuir para a disseminação de resistência.

**MGE** – Fragmentos de DNA com a capacidade de se mover de uma localização para outra dentro do genoma de uma célula ou entre células; podem codificar um ou mais determinantes de virulências ou de resistência.

**CIM:** A menor concentração de um antibiótico que inibe o crescimento visível de uma bactéria.

**MRSA:** *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, uma estirpe de *S. aureus* resistente a múltiplos antibióticos beta-lactâmicos.

**PBPs:** Proteínas de ligação à penicilina, que estão envolvidas na síntese da parede celular bacteriana e são o alvo primário dos beta-lactâmicos.

**Resistência a beta-lactâmicos:** A capacidade de uma bactéria, como *Staphylococcus aureus*, de evitar a ação dos antibióticos beta-lactâmicos.

**SCCmec:** Elemento genético móvel que carrega o gene de resistência à metilina e está presente em estirpes MRSA.

**SCVs:** Estirpes de *S. aureus* com crescimento reduzido, muitas vezes associadas à resistência a antibióticos.

***Staphylococcus aureus*:** Bactéria de Gram-positivo frequentemente encontrada na microbiota humana e associada a infecções diversas.

## 1. INTRODUÇÃO

*Staphylococcus aureus*, é uma bactéria frequentemente encontrada no microbioma humano, conhecida por ser agente de uma variedade de infecções. Um dos aspectos cruciais em relação ao *S. aureus* é a sua capacidade de adquirir resistência a uma vasta gama de antibióticos (Gherardi, 2023) (Raineri et al., 2022). Os beta-lactâmicos são uma das principais classes de antibióticos e têm sido historicamente eficazes no tratamento de várias infecções causadas por uma ampla gama de bactérias de Gram-negativo e Gram-positivo (Bush & Bradford, 2016). No entanto, a eficácia destes antimicrobianos no tratamento das infecções por *S. aureus* é fortemente condicionada pelas resistências presentes nesta espécie.

A resistência a estes antibióticos em *S. aureus* pode ocorrer devido a dois mecanismos distintos. O mais frequente é a produção de beta-lactamases, conhecidas como penicilinases, enzimas que degradam o anel beta-lactâmico das penicilinas (Fuda et al., 2005). No entanto, o mecanismo com maior relevância clínica consiste na aquisição de uma nova PBP (conferida pelo gene *mecA*), que apresenta menor afinidade por beta-lactâmicos e que conseqüentemente confere resistência à maior parte dos membros desta classe (Chambers & DeLeo, 2009) (Fuda et al., 2005). Assim sendo as estirpes de *S. aureus* resistentes aos beta-lactâmicos são divididas em dois grupos: as que não possuem o gene *mecA*, são chamadas estirpes suscetíveis à meticilina (MSSA), enquanto as que possuem são conhecidas como estirpes resistentes à meticilina (MRSA) (Fuda et al., 2005). A resistência aos beta-lactâmicos em *S. aureus* tem implicações clínicas substanciais, restringindo muito as opções de tratamento disponíveis para as infecções causadas por esta bactéria, particularmente no caso das estirpes MRSA (Abebe & Birhanu, 2023).

Frequentemente, os profissionais de saúde são obrigados a recorrer a agentes antibióticos alternativos, como a vancomicina ou a linezolida (Chambers, 1997) principalmente para o tratamento de infecções por estirpes MRSA que podem ser classificadas como adquiridas na comunidade (CA-MRSA) ou associadas aos cuidados de saúde/nosocomiais (HA-MRSA) (Tsouklidis et al., 2020). Estas resistências fazem do *S. aureus* um grande desafio, exigindo uma abordagem cuidadosa, vigilância constante e análise das estratégias disponíveis.

## 2. OBJETIVOS

Esta revisão narrativa tem como objetivos evidenciar os principais aspetos clínicos e científicos da problemática da resistência aos beta-lactâmicos em *S. aureus*. Como objetivos específicos deste trabalho devem ser enumerados:

- A descrição das principais características biológicas e ecológicas de *S. aureus*;
- A descrição dos mecanismos de resistência a beta-lactâmicos;
- A caracterização da epidemiologia da resistência em contexto internacional e em Portugal;
- A apresentação de opções terapêuticas para o tratamento das infeções por esta bactéria.

Para responder aos objetivos propostos, foi realizado um levantamento bibliográfico abrangente em bases de dados científicas relevantes, como *PubMed*, *Science Direct* e *Google Scholar*, utilizando termos de pesquisa relacionados com a resistência a beta-lactâmicos em *S. aureus*. Foram incluídos vários estudos dando principal enfoque à literatura mais recente, sobretudo no que concerne a novas terapêuticas.

### 3. *Staphylococcus aureus*

#### 3.1 Características gerais

*S. aureus* foi inicialmente identificado por Ogston no exsudado purulento de um abscesso na perna na década de 1880, sendo o táxon posteriormente formalmente estabelecido por Rosenbach (Turner et al., 2019). É uma bactéria de Gram-positivo, portanto possui uma parede espessa de peptidoglicano composta por muitas cadeias sobrepostas, tipicamente com 20 a 30 nm de espessura (Sobral & Tomasz, 2019). Quando observada ao microscópico óptico, *S. aureus* apresenta uma morfologia em forma de coco (forma esférica), frequentemente disposta em aglomerados semelhantes a um cacho de uvas (Licitra, 2013).

*S. aureus* é uma bactéria anaeróbia facultativa pouco exigente do ponto de vista nutricional (Masalha et al., 2001). Esta característica permite versatilidade nos locais em que sobrevive e prolifera, contribuindo para sua prevalência em diferentes ambientes (Mazharul Islam et al., 2020). Este microrganismo pode utilizar uma variedade de carboidratos para obter energia e consegue proliferar numa variedade de meios de cultura, incluindo meios de cultura com concentrações aumentadas de NaCl, característica utilizada no seu isolamento seletivo a partir de amostras clínicas (Richardson, 2019) (Hudson, 2014) (Kateete et al., 2010).

Em meios de cultura contendo sangue, *S. aureus* forma colónias que exibem tipicamente uma coloração amarelada, o que inspirou o nome “aureus”, que significa dourado ou amarelo (Mrochen et al., 2020).

Os testes de identificação bioquímica típicos para *S. aureus* incluem reações positivas para catalase (comum a todas as espécies de *Staphylococcus*), capacidade de fermentar o manitol e produção de coagulase ou de DNase, características que podem ser usadas para diferenciar *S. aureus* de outras espécies de *Staphylococcus* (Zhou & Li, 2015).

### 3.2 Características do genoma

O genoma de *S. aureus* possui uma extensão de aproximadamente 2,8 milhões de pares de bases (Mbp), formando um único cromossoma circular com uma variedade de elementos genéticos acessórios. A arquitetura cromossômica é notavelmente semelhante nas estirpes em que o genoma completo foi sequenciado (Chua et al., 2013) (Młynarczyk et al., 1998). Atualmente, quase 90 mil genomas desta espécie estão disponíveis apenas na base de dados do *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/datasets/taxonomy/1280/>, consultado em fevereiro de 2024). O genoma de *S. aureus* providencia a capacidade deste se adaptar a uma grande variedade de ambientes e causar uma ampla gama de infecções. Em acréscimo a um extenso repertório de genes codificando funções relacionadas com a virulência, a presença de um número considerável de elementos genéticos móveis (MGEs) potencia a diversidade da espécie, tendo desempenhado um papel fulcral na aquisição de resistências a agentes antimicrobianos.

#### 3.2.1. Fatores De Virulência

*S. aureus* emprega diversos mecanismos para evadir a resposta imune do hospedeiro, facilitar a sua sobrevivência e promover a sua disseminação nos tecidos do hospedeiro. Estes incluem a produção de uma cápsula antifagocítica, o sequestro de anticorpos do hospedeiro, o mascaramento de antígenos, a formação de biofilme, a sobrevivência intracelular e a interferência na quimiotaxia de leucócitos (Foster, 2005).

Os principais fatores de virulência identificados nesta bactéria incluem:

##### Polissacarídeos capsulares:

São camadas protetoras que circundam as células, prejudicando a resposta imune ao impedir a ativação do complemento, a opsonização mediada por anticorpos e

a fagocitose. *S. aureus* pode produzir diversos polissacarídeos capsulares sorologicamente distintos (CP1-CP11) (Algammal et al., 2020).

#### Proteínas associadas à superfície:

Uma grande variedade de proteínas encontra-se exposta ao exterior permitindo a sua interação com os tecidos do hospedeiro. Entre estas contabilizam-se a proteína A estafilocócica (“Staphylococcal protein A”, SpA) e os fatores de agregação (“clumping factors”, ClfA e ClfB), exemplos de estruturas associadas à parede celular que auxiliam as estirpes a escapar do sistema imunológico, prevenindo a opsonização e a fagocitose e que facilitam a adesão às proteínas da matriz extracelular hospedeira, respetivamente (Algammal et al., 2020).

#### Toxinas extracelulares:

*S. aureus* produz uma grande variedade de toxinas, incluindo várias que afetam a integridade da membrana celular. Entre estas, estão quatro hemolisinas distintas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  e  $\gamma$ ). Este conjunto de toxinas apresentam atividade contra vários tipos de células do hospedeiro, nomeadamente células epiteliais, células endoteliais, eritrócitos, monócitos e queratinócitos (Algammal et al., 2020) (Ahmad-Mansour et al., 2021).

Algumas estirpes de *S. aureus* produzem a leucocidina de Panton-Valentine (“Panton-Valentine leukocidin”, PVL) (Nilsson et al., 1999). Trata-se de uma potente exotoxina estafilocócica que danifica células polimorfonucleares humanas e causa reações inflamatórias. Esta toxina é composta por dois elementos, denominados LukS-PV e LukF-PV. Esses componentes são libertados de forma individual antes de se unirem e formarem um heptâmero com a capacidade de criar poros o que induz a morte de células polimorfonucleares por necrose ou por apoptose, dependendo da concentração (Shallcross et al., 2013) (Genestier et al., 2005). A PVL recebeu especial atenção da comunidade médica e científica pois a sua presença foi associada aos primeiros clones de MRSA adquiridos na comunidade (CA-MRSA) (Yildirim et al., 2022). Vários estudos indicaram uma ligação destas estirpes portadoras de PVL e doenças invasivas, sugerindo

que a sua presença poderia servir como um marcador epidemiológico de infecções graves (Shallcross et al., 2013). Estas incluem formas de pneumonia necrotizante, osteomielite, artrite séptica, sépsis e falência de múltiplos órgãos, situações que exigem muitas vezes cuidados intensivos (Castellazzi et al., 2021). Pesquisas realizadas em diversas regiões do mundo revelaram uma variação na prevalência de infecções de pele e tecidos moles associadas a estirpes de *S. aureus* produtoras de PVL, variando entre 8% e 60% (Jaiswal et al., 2022).

As estirpes de *S. aureus* podem também produzir de forma variável um conjunto de toxinas conhecidas como enterotoxinas estafilocócicas. Apesar de associadas a intoxicação alimentar estafilocócica, são notórias pela possibilidade de modulação do sistema imunológico, atuando como superantígenos que desencadeiam respostas imunológicas exacerbadas (Algammal et al., 2020). As enterotoxinas estafilocócicas apresentam a capacidade de se ligar às moléculas do complexo major de histocompatibilidade de classe II em células apresentadoras de antígenos. Esse processo desencadeia a estimulação de extensas populações de linfócitos T que compartilham regiões variáveis na cadeia  $\beta$  do recetor de linfócitos T. O resultado desta ativação intensa resulta na libertação considerável de citocinas, culminando em um quadro de choque tóxico agudo (Pinchuk et al., 2010). A toxina da síndrome do choque tóxico-1 (TSST-1) foi a primeira destas toxinas a ser associada a esta síndrome (Ilie et al., 2023). A TSST-1 não tem sido considerada um fator relevante em casos de intoxicação alimentar, uma vez que é suscetível à clivagem pela pepsina, tornando-o potencialmente menos estável no intestino em comparação as outras enterotoxinas (Dinges et al., 2000).

Algumas estirpes de *S. aureus* produzem ainda as toxinas esfoliativas estafilocócicas, que são proteases da serina associadas ao desenvolvimento da síndrome da pele escaldada estafilocócica, resultando em bolhas na pele que posteriormente leva a descamação e eventualmente a infecções secundárias. Estas toxinas têm como alvo a molécula de adesão epidérmica conhecida como desmogleína 1. A sua ação resulta no enfraquecimento das interações da caderina nas junções desmossômicas. Esse enfraquecimento progressivo leva à perda de adesão entre os queratinócitos, culminando na separação celular (Algammal et al., 2020) (Pride, 2008)

### Enzimas extracelulares:

As estirpes de *S. aureus* produzem uma variedade de enzimas que são excretadas para o meio circundante que se pensa terem um papel na virulência da bactéria. A coagulase, a estafiloquinase, a hialuronidase, nucleases ou protéases, são enzimas que facilitam a disseminação bacteriana, a formação de biofilme e a evasão ao sistema imunitário (Algammal et al., 2020).

A coagulase estafilocócica é um polipéptido que ativa a protrombina, que por sua vez é responsável por converter o fibrinogénio em fibrina, promovendo a formação de um coágulo de fibrina em redor das células estafilocócicas que as protege da ação do sistema imunitário (Cheng et al., 2010). A estafiloquinase é uma proteína de 136 aminoácidos de comprimento, codificada por um gene presente num bacteriófago. Liga-se ao plasminogénio formando um complexo estafiloquinase-plasminogénio que se liga à rede de fibrina em redor e facilita a entrada do *S. aureus* em tecidos mais profundos (Bokarewa et al., 2006). A hialuronidase atua degradando a ligação glicosídica  $\beta$ -1,4 do ácido hialurônico, que é um polímero com várias funções estruturais, homeostáticas e imunes (Ibberson et al., 2014). As nucleases são enzimas responsáveis pela degradação de ácidos nucleicos (Trémillon et al., 2010). As proteases são responsáveis pela clivagem de proteínas de superfície estafilocócicas, degradam componentes dos tecidos do hospedeiro e contribuem para obtenção de nutrientes (Lehman et al., 2019).

### **3.2.2. Elementos genéticos móveis (MGEs)**

Microrganismos como *S. aureus* prosperam tanto como comensais quanto agentes patogénicos, em grande parte devido à sua habilidade de se adaptar de maneira ágil às pressões seletivas provenientes do hospedeiro humano. Essa capacidade adaptativa é influenciada de forma fundamental pela presença de MGEs (Malachowa & DeLeo, 2010).

Cerca de 15 a 20% do genoma de *S. aureus* é composto por MGEs, coletivamente conhecidos como “mobiloma” (You et al., 2018) (Malachowa & DeLeo, 2010). Este

conjunto inclui bacteriófagos, plasmídeos, ilhas de patogenicidade específicas de *S. aureus* (SaPIs), transposões ou a cassette cromossômica estafilocócica mec (“Staphylococcal Cassette Chromosome mec” – SCCmec) (Malachowa & DeLeo, 2010) (Alibayov et al., 2014). Tais elementos podem ser adquiridos ou perdidos do genoma de diferentes estirpes por meio de mecanismos de transferência horizontal de genes (HGT) (McCarthy et al., 2014). A transferência horizontal de DNA em bactérias envolve mecanismos como transformação, conjugação ou transdução (Lindsay, 2010). Em *S. aureus* há poucas evidências de que ocorra transformação, mas conjugação (mediada por plasmídeos) e transdução (envolvendo bacteriófagos) estão bem documentadas (Lindsay, 2010). Esta variedade de MGEs tem uma importância fulcral na evolução de *S. aureus* pois facilitam a transferência de genes entre genomas, genes esses que podem estar envolvidos na resistência a antibióticos, na colonização de novos hospedeiros ou na adaptação a novos ambientes (Lindsay, 2014).

Bacteriófagos: Os bacteriófagos são comumente encontrados em estirpes de *S. aureus*. Algumas das principais toxinas de *S. aureus* têm origem fágica, tais como a enterotoxina A (um superantígeno associado à intoxicação alimentar) ou a PVL (McCarthy et al., 2012).

Ilhas de patogenicidade (SaPI): As SaPIs são segmentos de DNA que dependem dos bacteriófagos para se mover. Alguns genes de enterotoxinas, incluindo o gene da TSST-1 associada à síndrome do choque tóxico, encontram-se em SaPIs (Deghorain & Van Melderen, 2012). É comum que a maioria das estirpes de *S. aureus* transporte pelo menos uma SaPI (Alibayov et al., 2014).

Plasmídeos: Os plasmídeos são moléculas de DNA com localização extra-cromossômica e auto-replicantes. Os plasmídeos de *S. aureus* foram categorizados em três classes distintas, I, II e III, de acordo com o tamanho e número de cópias (Alibayov et al., 2014) (McCarthy & Lindsay, 2012). Contêm genes relacionados a resistências a

várias classes de antibióticos, incluindo beta-lactâmicos e aminoglicosídeos (Alibayov 17 et al., 2014)

Transposões: Os transposões são MGEs que codificam predominantemente genes de resistência. Um exemplo destes elementos é o Tn552, no qual se localiza o gene *bla<sub>Z</sub>*, que codifica a beta-lactamase amplamente distribuída nas estirpes de *S. aureus* e responsável pela resistência à penicilina observada para a maioria das estirpes desta espécie (Alibayov et al., 2014).

Sequências de inserção: São elementos transponíveis que contêm apenas a informação genética essencial para o processo de transposição. Embora não carreguem genes de resistência, desempenham um papel crucial na recombinação e estabilização de certos genes de resistência (Alibayov et al., 2014).

Elemento SCCmec: Este elemento é um exemplo particularmente relevante pois nele está incluído o gene *mecA*, que codifica a resistência à meticilina e restantes antibióticos beta-lactâmicos (Jamrozy et al., 2017). A aquisição e inserção do elemento SCCmec no genoma de estirpes de *S. aureus* suscetíveis aos beta-lactâmicos está na origem de novas linhagens MRSA (Ito et al., 2009). Conforme as diretrizes do *International Working Group on Staphylococcal Cassette Chromosome elements*, os tipos SCCmec são identificados através de algarismos romanos seguidos pela combinação do complexo de genes *ccr* e *mec* (Saber et al., 2017). Atualmente é classificado em 13 tipos, entre os quais os 5 primeiros (I a V) são os mais prevalentes (Maree et al., 2024) (Figura 1).

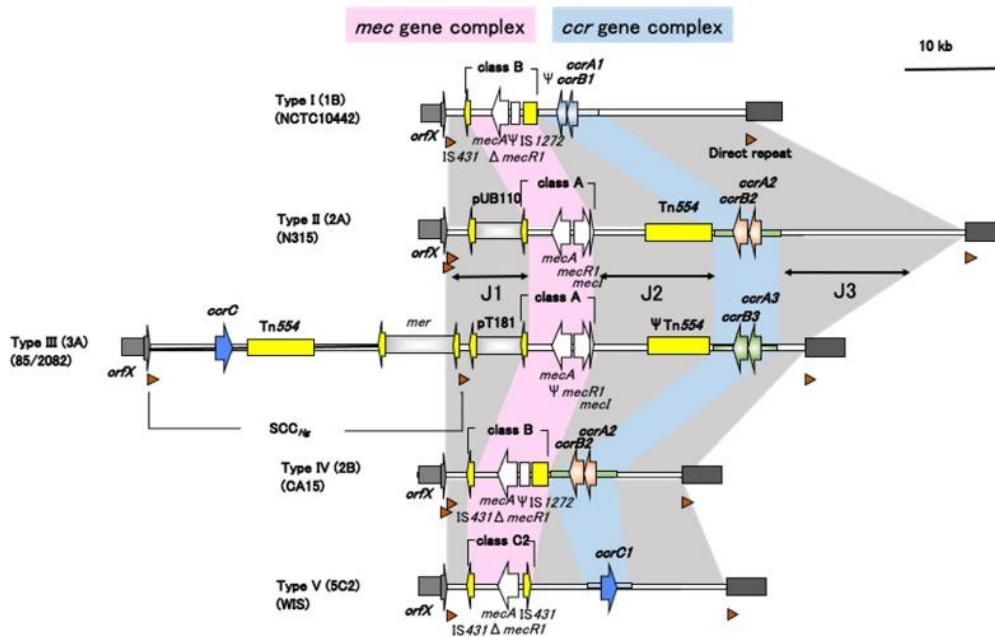


Figura 1 Comparação das estruturas de SCCmec I – V em *S. aureus* (“Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Mec (SCC Mec): Guidelines for Reporting Novel SCC Mec Elements,” 2009)

### 3.2.3. Formação de variantes de colônias pequenas e biofilmes

A capacidade do *S. aureus* de persistir no hospedeiro depende da adoção de estratégias de sobrevivência alternativas em resposta a ambientes adversos. Entre essas estratégias, destaca-se o fenótipo de variantes de colônias pequenas (SCVs, “small-colony variants”) (Loss et al., 2019) e a formação de biofilmes (Idrees et al., 2021).

As SCVs representam uma fração da população bacteriana que, de forma espontânea, entra em um estado quase latente com crescimento mais lento (Loss et al., 2019). Elas exibem características fenotípicas e patogênicas distintas, incluindo a formação de colônias menores em meios de cultura em agar, um metabolismo quiescente, uma redução nas atividades hemolíticas e coagulantes, uma diminuição no uso de carboidratos, um potencial de virulência reduzido e uma notável resistência a antibióticos. O fenótipo de SCVs, pode desempenhar um papel significativo na cronicidade das infecções (Loss et al., 2019).

Biofilmes são conglomerados bacterianos que aderem a uma superfície e/ou umas células às outras, envoltas por uma matriz produzida pelas mesmas (Vestby et al., 2020) e estão relacionados à uma maior capacidade de resistência a antibióticos (Dash et al., 2023). Assim como outros biofilmes bacterianos, um biofilme de *S. aureus* é composto principalmente por água (aproximadamente 97%) e matéria orgânica (que engloba a substância polimérica extracelular e microcolônias) (Idrees et al., 2021). Estirpes de *S. aureus* capazes de formar biofilmes tendem a exibir uma maior resistência a antibióticos em comparação com estirpes não formadoras (Dash et al., 2023), uma vez que o biofilme diminui a capacidade de penetração dos antibióticos na bactéria (Idrees et al., 2021). Constatou-se ainda que concentrações sub-inibitórias de beta-lactâmicos tendem a induzir a formação de biofilme (Lister & Horswill, 2014).

### **3.3. Colonização e origem da infecção**

Apesar de *S. aureus* ser um reconhecido agente patogénico humano e uma das bactérias mais frequentemente isoladas em variadas infeções, pode igualmente ser isolada a partir de portadores saudáveis (Parlet et al., 2019). A mucosa nasal é o local mais comumente colonizado por *S. aureus*, embora possa também ser encontrado na faringe, no trato gastrointestinal, vagina ou na pele (predominantemente no períneo ou nas axilas) (Piewngam & Otto, 2024).

Até 50% dos indivíduos podem ser portadores saudáveis de *S. aureus*, embora esta taxa varie entre estudos. A presença de *S. aureus* nas narinas anteriores ou na cavidade oral da população adulta apresenta uma variação significativa, situando-se entre 23% e 46%, enquanto a colonização em crianças nesses locais anatómicos pode exceder os 60% (Martin et al., 2014). Um estudo demonstrou que 65,5% dos adultos de uma amostra em Portugal eram portadores de *S. aureus* pelo menos uma vez durante o período de seis meses do estudo: 19,5% eram portadores persistentes e 46,0% eram portadores intermitentes (Almeida et al., 2021). Outro estudo realizado no norte de Portugal detetou que cerca de 49% das crianças eram portadoras de *S. aureus* (Schmid et al., 2012).

Certos grupos apresentam taxas mais elevadas de colonização por *S. aureus*, podendo chegar até 80%. Entre estes incluem-se profissionais de saúde, indivíduos que utilizam agulhas regularmente (por exemplo, diabéticos e usuários de drogas intravenosas), doentes hospitalizados e aqueles com o sistema imunológico comprometido (Tracey & Chandrashekar, 2023) (Yüksel et al., 2022). A transmissão de *S. aureus* de pessoa para pessoa pode ocorrer por contato direto ou por meio de objetos contaminados (fómites) (Tracey & Chandrashekar, 2023).

### **3.4. Infecções**

*S. aureus* é agente etiológico de uma ampla variedade de infecções tanto em contexto comunitário como hospitalar, sendo um dos agentes bacterianos de infecção mais prevalente em humanos (Cheung et al., 2021).

*S. aureus* é agente etiológico de uma grande variedade de infecções de pele e tecidos moles, incluindo impetigo, foliculite, furúnculos, carbúnculos, infecção de feridas cirúrgicas, celulite ou miosite, entre outras. Quando ganha acesso à corrente sanguínea ou aos tecidos internos, pode desencadear diversos tipos de infecções potencialmente graves. Estas incluem bacteriemia, infecções pulmonares (como pneumonia e empiema), osteomielite, artrite séptica, infecções relacionadas a dispositivos prostéticos, endocardite infecciosa ou meningite (Tracey & Chandrashekar, 2023). Pode causar igualmente infecções do trato urinário. As infecções mais frequentes em ambiente hospitalar são bacteriemia, pneumonias e infecções do trato urinário, pois estão frequentemente associadas a procedimentos invasivos, como inserção de cateteres venosos centrais e vesicais, ventilação mecânica ou monitorização invasiva da pressão arterial central (Lima et al., 2015). As infecções adquiridas na comunidade são mais frequentemente infecções da pele (Lee et al., 2013).

Para além das infecções listadas acima, *S. aureus* é também responsável por síndromes originados pela produção de toxinas específicas, nomeadamente a síndrome da pele escaldada (doença de Ritter), gastroenterite e a síndrome do choque tóxico.

A síndrome da pele escaldada é uma condição dermatológica caracterizada por bolhas na pele, causada por toxinas esfoliativas (epidermolíticas) produzidas por algumas estirpes de *S. aureus*. Anteriormente conhecida como doença de Ritter ou pênfigo neonatal, é mais comum em recém-nascidos e crianças pequenas. A gravidade da condição pode variar desde bolhas leves e localizadas até esfoliação generalizada da pele (Paller & Mancini, 2011).

A gastroenterite estafilocócica ocorre devido ao consumo de alimentos contaminados com quantidades suficientes de uma ou mais enterotoxinas. Os sintomas começam de forma rápida, geralmente entre 2 a 8 horas após a ingestão, e incluem náuseas, vômitos intensos, cólicas abdominais e, em alguns casos, diarreia (Argudín et al., 2010).

A síndrome do choque tóxico estafilocócico é uma condição com risco de vida, caracterizada por febre, erupção cutânea, descamação, disfunção de órgãos e choque (Sharma et al., 2018). As toxinas responsáveis compreendem mais frequentemente a toxina TSST-1 e outras enterotoxinas estafilocócicas, tendo também sido sugerido o envolvimento de outras toxinas (Silversides et al., 2010). Estas toxinas atuam como superantígenos, contornando os mecanismos regulares de apresentação e processamento de antígenos, estimulando os linfócitos T de forma não específica, assim promovendo a liberação desordenada de citocinas pró-inflamatórias, o que dá origem à apresentação desta síndrome (Silversides et al., 2010).

*S. aureus* é dos agentes patogênicos bacterianos mais frequente em infecções em doentes hospitalizados nos Estados Unidos, sendo também o segundo mais comum em infecções na comunidade (Naber, 2009). Segundo o Resumo dos dados relatados à Rede Nacional de Segurança em Saúde nos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (USA), entre 2009–2010, *S. aureus* foi identificado como o agente patogênico predominante em casos de pneumonia associada à ventilação mecânica e infecções em feridas cirúrgicas (Sievert et al., 2013).

De acordo com os dados do programa de monitorização antimicrobiano “SENTRY”, que analisou mais de 81.000 estirpes no período de 1997 a 2002, *S. aureus* foi

a principal agente de bacteriemia nosocomial na América do Norte (prevalência de 26,0%) e América Latina (prevalência de 21,6%), sendo o segundo agente patogénico mais frequente em casos de bacteriemia nosocomial na Europa (prevalência de 19,5%) (Naber, 2009). Neste continente, um levantamento recente da prevalência, conduzido em hospitais de cuidados intensivos em 33 países e coordenado pelo Centro Europeu de Controlo e Prevenção de Doenças (ECDC), revelou que *S. aureus* é o segundo microrganismo mais frequentemente isolado, sendo superado apenas por *Escherichia coli* (Monaco et al., 2016).

#### **4. Antimicrobianos e resistência em *S. aureus***

Na era anterior à descoberta dos antibióticos, a bacteriemia por *S. aureus* estava associada a uma taxa de mortalidade alarmante, superior a 80% (Abdelbary et al., 2017). Além disso, mais de 70% destes doentes desenvolviam “infeções metastáticas”, ou seja, resultantes de disseminação hematogénea (Fabio et al., 2011) (Lowy, 2003). O surgimento da penicilina no início da década de 1940 representou um ponto de viragem significativo no tratamento de infeções estafilocócicas, trazendo uma melhoria notável no prognóstico para indivíduos afetados por essas infeções (Lowy, 2003). No entanto, estas perspetivas positivas foram limitadas pelo desenvolvimento de resistência nos anos subsequentes.

##### **4.1. Beta-lactâmicos**

Os beta-lactâmicos são uma das principais classes de antibióticos atualmente em uso. O seu espectro de ação inclui atualmente muitos géneros de bactérias de Gram-negativo e Gram-positivo, são bem tolerados, apresentam baixa toxicidade para os seres

humanos, podem ser administrados por várias vias (oral, intramuscular ou intravenosa) e na sua maioria estão disponíveis a um baixo custo (Bush & Bradford, 2016).

Os beta-lactâmicos são antibióticos bactericidas que interferem na síntese de peptidoglicano ao ligar-se e inibir as proteínas de ligação à penicilina (PBPs), enzimas com ação de transpeptidase, responsáveis pela formação de ligações peptídicas que conectam as cadeias de peptidoglicano em formação (de Sousa Oliveira et al., 2016). Estas enzimas são essenciais na síntese da parede celular bacteriana e a sua inibição interrompe este processo, culminando na lise bacteriana (Castle, 2007) (Barberato-Filho et al., 2020) (Figura 2).

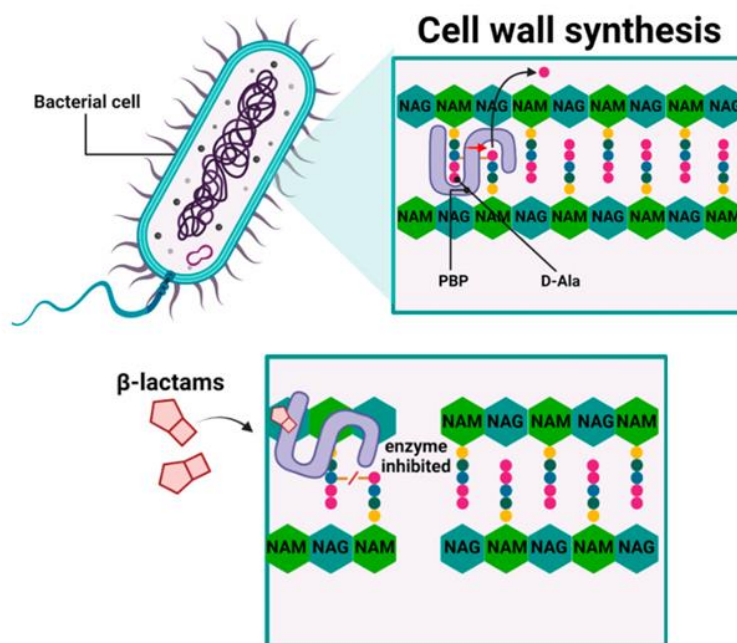
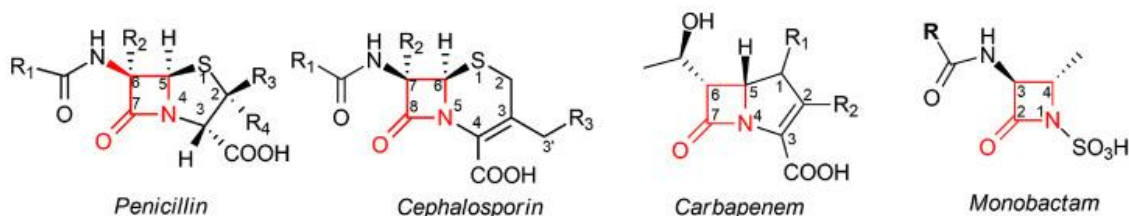


Figura 2 Mecanismo de ação dos beta-lactâmicos (Baran et al., 2023)

Esta classe inclui quatro grupos de antibióticos que compartilham a característica estrutural comum da presença de um anel beta-lactâmico: penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos e monobactamos (Kim et al., 2023).

O anel beta-lactâmico é composto por quatro membros contendo um grupo amida capaz de reagir com o sítio ativo das enzimas responsáveis pela síntese da parede bacteriana (Clark et al., 2019). Nas penicilinas o anel beta-lactâmico encontra-se fundido

à um anel de tiazolidina de cinco elementos. Nas cefalosporinas esse anel está fundido a um anel diidrotiazina de seis membros. Nos carbapenemos o anel beta-lactâmico está ligado a um anel pirrolina. Nos monobactamos, como o nome indica, o anel beta-lactâmico encontra-se sem conexão com nenhum outro anel (De Rosa et al., 2021) (Figura 3).



*Figura 3 Estruturas centrais de diferentes classes de antibióticos beta-lactâmicos (De Rosa et al., 2021).*

As penicilinas naturais possuem um espectro estreito de atividade. Elas são ativas principalmente contra bactérias de Gram-positivo com algumas exceções como *Enterococcus*. As penicilinas semi-sintéticas têm um espectro ligeiramente mais alargado. As cefalosporinas são agrupadas por gerações, possuindo incremento no espectro ação conforme se progride nas gerações (maior e mais estável é a cobertura a bactérias de Gram-positivo e Gram-negativo) (Kuriyama et al., 2014). Os carbapenemos por sua vez tem um espectro extremamente alargado cobrindo grande parte das bactérias multirresistentes (no entanto já existem resistências aos carbapenemos em bactérias de Gram-negativo como algumas *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas*). Os monobactamos, atuam apenas contra bactérias de Gram-negativo e não tem atividade contra bactérias de Gram-positivo nem anaeróbios (Kuriyama et al., 2014).

A utilização dos antibióticos beta-lactâmicos no tratamento das infecções estafilocócicas é amplamente condicionada pelas resistências adquiridas pelas bactérias deste género. Para escapar do impacto letal dos antibióticos beta-lactâmicos, *S. aureus* utiliza dois mecanismos distintos, nomeadamente a inativação enzimática do antibiótico via hidrólise pelas enzimas beta-lactamases ou a redução da afinidade aos beta-lactâmicos pela produção de uma nova PBP (Fuda et al., 2005).

#### 4.1.1. Produção de beta-lactamases

Em *S. aureus*, a produção de enzimas beta-lactamases é o mecanismo que mais comumente providencia resistência à penicilina (Lowy, 2003) (Kumar, 2017). Os primeiros casos de estafilococos resistentes à penicilina por produção de beta-lactamases foram observados em 1942 (Lacey, 1984). Inicialmente, estas estirpes resistentes foram detetadas principalmente em ambientes hospitalares, mas mais tarde espalharam-se pela comunidade em geral. Pelos finais de 1960, mais de 80% das estirpes, tanto adquiridos na comunidade como associados aos cuidados de saúde eram resistentes à penicilina (Lowy, 2003). No início dos anos 2000 cerca de 95% das estirpes de *S. aureus* já eram capazes de produzir beta-lactamase (Pence et al., 2015).

As enzimas beta-lactamases estafilocócicas são agrupadas em quatro categorias: A, B, C e D, classificadas de acordo com a sorotipagem e a especificidade do substrato. As  $\beta$ -lactamases do tipo A, que contêm serina (2a), são as encontradas em *S. aureus* (Lade & Kim, 2023). A produção de beta-lactamase em *S. aureus* é conferida pelo gene *blaZ* (Pence et al., 2015). A maioria dessas enzimas é codificada no cromossoma, embora algumas penicilinases estafilocócicas sejam codificadas por plasmídeos (Bush & Jacoby, 2010).

As penicilinases do subgrupo 2a formam um conjunto restrito de beta-lactamases com uma capacidade hidrolítica limitada. São suscetíveis à inibição por inibidores de beta-lactamases como o ácido clavulânico ou o tazobactam.

Para tratar as infecções causadas pelo *S. aureus* resistente à penicilina exclusivamente por ação das beta-lactamases, em 1959, foi introduzida a metilina, uma penicilina modificada (Chambers & DeLeo, 2009) contendo uma cadeia lateral acila que inibe a abertura do anel beta-lactâmico (Castle, 2007).

Embora tenha sido inicialmente amplamente empregada, a metilina (primeira penicilina semissintética/isoxazolilpenicilina resistente à ação das penicilinases) não é mais comercializada para aplicação em seres humanos devido à sua toxicidade. Ela foi

largamente substituída por isoxazolilpenicilinas mais seguras e estáveis, como a oxacilina, flucloxacilina, a dicloxacilina ou a nafcilina, principais alternativas terapêuticas para o tratamento de infecções causadas por estirpes MSSA produtoras de beta-lactamase, nomeadamente infecções da pele, osteomielite, infecções associadas à cateteres, pneumonia e bacteriemia (Li et al., 2014) (Bamberger et al., 2005). O seu espectro de ação é semelhante aos das penicilinas naturais de espectro estreito (apesar de serem menos potentes do que a penicilina G), exceto pelo fato de serem resistentes às beta-lactamases (Maddison et al., 2008).

A resistência mediada por beta-lactamases em *S. aureus* pode também ser superada com a associação do beta-lactâmicos com um inibidor de beta-lactamase, como o ácido clavulânico ou o tazobactam (Williams, 1999). Contrariamente às penicilinas antiestafilocócicas, que não apresentam atividade contra bactérias de Gram-negativo, as combinações beta-lactâmico/inibidor de beta-lactamases também são efetivas contra muitas destas bactérias, tendo assim um espectro mais alargado (Maddison et al., 2008).

#### **4.1.2. Produção de PBP2a**

As primeiras estirpes de *S. aureus* resistentes à meticilina (estirpes MRSA) foram descritas pela primeira vez em 1961, logo após a sua introdução no tratamento das infecções estafilocócicas (Myles & Datta, 2012). Embora a meticilina não seja mais utilizada no tratamento de infecções em humanos, a expressão “*S. aureus* resistente à meticilina” ainda é utilizado de forma convencional (Lee et al., 2018).

A resistência à meticilina é originada pela presença do gene *mecA*, o qual codifica a proteína de ligação à penicilina 2a (“penicillin-binding protein 2a”, PBP2a) (Humphreys, 2012). A generalidade dos antibióticos beta-lactâmicos apresenta uma baixa afinidade pela PBP2a, razão pela qual esta enzima não é inativada por estes antibióticos, permitindo que a síntese do peptidoglicano prossiga na sua presença (Ambade et al., 2023). Deste modo, as estirpes MRSA apresentam resistência à grande

maioria dos beta-lactâmicos, incluindo penicilinas, isoxazolilpenicilinas, cefalosporinas e carbapenemos (Dhungel et al., 2021).

O gene *mecA* está presente num elemento genético móvel denominado cassette cromossômica estafilocócica *mec* (*SCCmec*), o qual se encontra na mesma localização cromossômica em todas as estirpes MRSA anteriormente sequenciadas (Munita & Arias, 2016). Foi sugerido no passado que este elemento contendo o gene *mecA* foi provavelmente adquirido por HGT de uma outra espécie bacteriana, *Staphylococcus sciuri* (Munita & Arias, 2016), maioritariamente associada a infeções em espécies animais que não o Homem e que foi recentemente classificada num novo género, *Mammaliicoccus* (Madhaiyan et al., 2020).

No que diz respeito à origem e propagação desse gene em *S. aureus*, existem duas hipóteses propostas: a hipótese de um único clone, fundamentada em análises iniciais de polimorfismos de comprimento de fragmentos de restrição observados em estirpes de MRSA coletados globalmente, que sugeriu que a introdução do gene *mecA* na população de *S. aureus* ocorreu em num evento singular, culminando na formação de um único clone de MRSA que posteriormente se disseminou globalmente (Wielders et al., 2002). Em contrapartida, a segunda hipótese, fundamentada na deteção de *mecA* em distintos tipos de eletroforese enzimática multilocus de *S. aureus*, argumentou que as estirpes de MRSA evoluíram de forma múltipla por meio da aquisição por transferência horizontal do gene *mecA* por diferentes linhagens de *S. aureus* (Wielders et al., 2002). Estudos mais recentes apontam para esta segunda hipótese, na medida que foram, entretanto, identificadas inúmeras linhagens de *S. aureus* com a capacidade de adquirir o elemento *SCCmec*, estando a capacidade de disseminação destas linhagens dependente não só das suas características de resistência, mas também do conjunto de propriedades relacionadas com a virulência (Lee et al., 2018).

Os componentes estruturais do elemento *SCCmec* incluem dois complexos fundamentais: o complexo *mec* e o complexo *ccr* (Shore et al., 2005). O complexo *mec* contém não só o gene *mecA* que codifica a PBP2a, mas também genes que regulam a produção desta enzima, nomeadamente através de um repressor (*MecI*) e de um transdutor de sinal transmembranar (*MecR1*). Por outro lado, o complexo *ccr* inclui

um conjunto de genes que codificam a integração e a excisão do elemento *SCCmec*, permitindo que este elemento seja transferido entre diferentes estirpes. Para além destes dois complexos, o elemento contém ainda regiões variáveis nas quais podem estar presentes genes de resistência a metais pesados e a antibióticos de outras classes (Shore et al., 2005) (Arêde et al., 2013) (McKinney et al., 2001).

Como consequência direta da presença destes outros genes no elemento *SCCmec*, as estirpes MRSA apresentam com frequência resistência a outras classes antibióticas, embora esses genes de resistência também possam estar localizados noutras regiões do genoma (Lade & Kim, 2023). Deste modo, o tratamento das infeções causadas por estirpes MRSA é ainda mais dificultado.

## **4.2. Tratamento das infeções por estirpes MRSA**

### **4.2.1. Glicopéptideos**

Os glicopéptideos são uma classe de antimicrobianos eficazes no tratamento de infeções por muitas bactérias de Gram positivo que inclui a vancomicina ou a teicoplanina. A vancomicina em particular tem sido amplamente utilizada por mais de meio século, como tratamento de primeira linha das infeções causadas por estirpes MRSA (Nandhini et al, 2022).

Os antibióticos do grupo dos glicopéptideos inibem a síntese da parede celular bacteriana através da ligação aos dois aminoácidos terminais de alanina (terminal D-Ala-D-Ala) do precursor lipídico II do peptidoglicano, presentes na superfície da membrana citoplasmática, impedindo a sua integração nas cadeias de peptidoglicano a serem sintetizadas (Blaskovich et al., 2018).

Face à importância dos glicopéptideos, em particular da vancomicina, no tratamento das infeções por estirpes MRSA, a ocorrência de resistência nestas estirpes é extremamente preocupante. As primeiras estirpes conhecidas como *S. aureus* resistentes à vancomicina (VRSA) foram identificadas no início dos anos 2000

(Rossolini et al., 2017). A resistência à vancomicina nestas estirpes surge devido à produção de precursores pentapeptídicos de baixa afinidade, que contêm resíduos terminais D-Ala (D-alanina) D-Lac (D-lactato) integrados no peptidoglicano em substituição dos habituais resíduos D-Ala-D-Ala (Rossolini et al., 2017). A síntese desses precursores envolve novas vias biossintéticas, incluindo uma nova D-aminoácido ligase e enzimas que degradam os precursores normais do peptidoglicano. Os genes que controlam essas vias (conhecidos como genes *van*), juntamente com os genes reguladores, estão habitualmente agrupados em MGEs. As estirpes VRSA atualmente descritas adquirem o gene *vanA* a partir de plasmídeos de *Enterococcus faecalis* resistentes à vancomicina (Sung & Lindsay, 2007) (Li et al., 2022). No entanto, permaneceram relativamente infrequentes até o momento e não mostraram uma tendência significativa de disseminação, provavelmente devido a um notável ônus de adaptação associado ao mecanismo de resistência.

Para além das estirpes VRSA, associadas a concentrações inibitórias mínimas (CIM) à vancomicina  $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ ), foram também descritas resistências conducentes a CIMs menores. Vários estudos descreveram estirpes que adquiriram mutações cromossômicas que conduzem ao espessamento da parede, sendo estas denominadas de *S. aureus* com resistência intermédia à vancomicina (VISA) (Rossolini et al., 2017). Por outro lado, foram igualmente descritas estirpes com CIMs à vancomicina dentro da faixa suscetível (CIM  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ ) mas que também apresentam subpopulações de células com CIMs na gama 4–8  $\mu\text{g/ml}$ , ou seja, na faixa de resistência intermédia, sendo conhecidas como hVISA (*S. aureus* com resistência heterogénea à vancomicina) (Liu & Chambers, 2003).

Um estudo publicado em 2020 reportou prevalências globais de estirpes VRSA, VISA e hVISA de 1,5%, 1,7% e 4,6%, respetivamente, com tendência de aumento notada nos últimos anos (Shariati et al., 2020). A prevalência de VRSA na Ásia, Europa, América e África foi de 1,2%, 1,1%, 3,6% e 2,5%, respetivamente. Em termos de números absolutos, a maioria de estirpes VRSA isoladas até ao momento são provenientes da Ásia, com Índia e Irão a contribuírem com a grande maioria das estirpes isoladas neste continente (Shariati et al., 2020). Em contrapartida, um único caso de VRSA foi detetado em Portugal, no ano de 2013, tendo sido o primeiro a ser reportado na Europa (Melo-

Cristino et al., 2013). A prevalência de VISA na Ásia foi superior à observada nos demais continentes (Shariati et al., 2020).

As preocupações relacionadas a falhas terapêuticas relacionadas com a ocorrência das resistências acima descritas têm-se manifestado especialmente em casos de infecções graves que exigem tratamentos prolongados (Cosimi, 2017). Além destas preocupações, o uso de vancomicina implica que as concentrações séricas mínimas sejam monitorizadas cuidadosamente em todos os doentes (Ishii et al., 2018). Outra grande limitação à utilização da vancomicina é a nefrotoxicidade, com potencial ocorrência em até 43% dos doentes, particularmente quando administrada simultaneamente com outros agentes nefrotóxicos (Cosimi, 2017).

#### **4.2.2. Oxazolidinonas**

As oxazolidinonas são inibidores da síntese proteica que tem como alvo a subunidade 50S do ribossoma bacteriano (Rossolini et al., 2017) (Stefani et al., 2010). A linezolida é um antibiótico sintético pertencente a esta classe, que atua como um agente bacteriostático (Bloem, 2021). Este antimicrobiano recebeu aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) em 2000 e em 2001 pela *European Medicines Agency* (EMA), na altura *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMEA). para o tratamento de infecções causadas por MRSA (Watkins, 2012) (Pérez-Cebrián et al., 2015). A linezolida está indicada no tratamento de pneumonias, infecções da pele e tecidos moles (como celulite purulenta e não purulenta), e bacteriemia (Azzouz et al., 2023) (Vinh & Rubinstein, 2009).

A linezolida apresenta maior penetração pulmonar que a vancomicina, mostrando-se uma alternativa útil no tratamento das pneumonias por MRSA (Reveles et al., 2015). Embora tenha um preço unitário mais alto, alguns autores defendem um melhor custo-benefício da linezolida comparativamente à vancomicina uma vez que não necessita de monitorização de níveis séricos (Pettigrew et al., 2012).

Outra oxazolidinona, a tedizolida, também se enquadra na classe das oxazolidinonas e está disponível em uma formulação oral, possuindo um espectro de atividade comparável (Bloem, 2021). A tedizolida demonstra uma potência in vivo de

quatro a oito vezes superior à linezolida no combate a várias espécies bacterianas, incluindo estafilococos, enterococos e estreptococos (Zhanet, 2015). Foi aprovada para o tratamento de infecções da pele Bassetti et al., 2019).

A resistência às oxalidinas ocorre por modificação do alvo. A primeira mutação associada à resistência, identificada em várias espécies, envolve a substituição de G por U no centro da peptidil transferase do rRNA 23S, especificamente na posição 2576 (Bozdogan & Appelbaum, 2004). Posteriormente, foi descrita uma metiltransferase codificada por um gene transferível (gene *cfr*), aumentando o risco da perda de eficácia deste antimicrobiano (Gu et al., 2012).

As resistências à linezolida têm permanecido extremamente baixas. Por exemplo, a taxa de resistência à linezolida documentada pelo estudo realizado nos EUA entre os períodos de 2002 a 2010 foi de 0,05% em estirpes MRSA, sendo que 100% das estirpes MSSA eram suscetíveis (Rafique et al., 2022). Num estudo mais recente com dados de 2014 a 2018 recolhidos na base de dados da rede Europeia de Vigilância de Resistência Antimicrobiana esse valor chegou a 1% (Markwart et al., 2021). Em cursos terapêuticos que excedam 2 semanas, existe uma associação com toxicidade medular, que inclui mielossupressão reversível (desde anemia, leucopenia a pancitopenia) (Brickner, 2007). Há também alguns casos de acidose láctica e neuropatia associados ao tratamento com linezolida (Brickner, 2007).

#### **4.2.3. Lipopeptídeos**

A daptomicina é um antibiótico lipopeptídico cíclico reconhecido por ter uma excelente atividade contra estirpes MRSA (Bloem, 2021). Estudos *in vitro* comprovaram que a daptomicina possui atividade bacteriana equivalente ou até superior à vancomicina e linezolida (Nandhini et al., 2022). A daptomicina está indicada no tratamento de infecções da pele complicadas, bacteriemia e endocardite (Beiras-Fernandez et al., 2010).

O mecanismo de ação da daptomicina não está completamente definido. Apesar do alvo inicial da daptomicina ser a membrana celular, estrutura que tem a sua função

perturbada por ação da daptomicina, há indícios que esta interfere igualmente em vários processos celulares, inibindo a síntese de proteínas, DNA e RNA (Bloem, 2021).

A resistência à daptomicina em *S. aureus* é multifacetada e decorre de alterações genéticas em diversos genes sendo que a maioria apresenta mutações no gene *mprF*, resultando em modificações no perfil de fosfolipídeos da membrana celular (Sabat et al., 2018). A prevalência de estirpes MRSA resistentes a daptomicina na Europa em 2021, rondava os 1.1% (Markwart et al., 2021).

A daptomicina não é indicada para o tratamento de pneumonias (Carpenter & Chambers, 2004) uma vez que é inativada pelo surfactante pulmonar (Silverman et al., 2005).

#### **4.2.4. Lipoglicopeptídeos**

Os lipoglicopeptídeos são derivados semissintéticos de glicopéptídeos e incluem a telavancina, a dalbavancina e a oritavancina.

A telavancina foi desenvolvida com a finalidade de oferecer uma alternativa em relação aos antibióticos glicopéptídeos já existentes, como a vancomicina ou a teicoplanina. Este composto demonstrou eficácia *in vitro* contra vários agentes patogênicos de Gram-positivo incluindo estirpes MRSA (Bloem, 2021). Em comparação com tratamentos tradicionais, a telavancina pode oferecer vantagens consideráveis, tais como a conveniência de uma única dose diária, a ausência da necessidade de monitorização da medicação, a ação dependente da concentração e a capacidade de ser bactericida (Plotkin et al., 2011).

A dalbavancina demonstra atividade *in vitro* contra microrganismos de Gram-positivo, incluindo estirpes MSSA e MRSA (Bloem, 2021). Estudos mostraram que os valores de CIM (CIM50 e CIM90) da dalbavancina se mantiveram consistentes ao longo do tempo (quer para estirpes MRSA como outras bactérias de Gram positivo) e aparenta ter uma baixa probabilidade de promover o desenvolvimento de resistência (Riccobono et al., 2022).

A oritavancina possui um espectro de atividade amplamente comparável ao da dalbavancina (Bloem, 2021). Este lipoglicopeptídeo de segunda geração é um derivado da cloroeremomicina, que, por sua vez, é um análogo da vancomicina. Estudos laboratoriais revelaram que a oritavancina apresenta uma notável capacidade de acumulação em macrófagos, o que pode potencialmente intensificar a erradicação de agentes patogénicos que conseguem sobreviver nos lisossomas (Rosenthal, 2018).

O mecanismo de ação destes antimicrobianos difere ligeiramente entre si. Enquanto a dalbavancina inibe as fases finais da síntese de peptidoglicanos, a oritavancina e a telavancina ligam-se à membrana bacteriana pela cadeia lateral lipofílica ligada à sua porção dissacarídica, interrompendo a integridade da membrana e causando lise bacteriana (Van Bambeke, 2015).

Os antibióticos deste grupo estão indicados no tratamento de infeções complicadas da pele. Obtiveram a sua aprovação em anos diferentes sendo a telavancina a primeira a ser aprovada pela FDA em 2009 e pela EMA em 2011. A oritavancina foi aprovada por ambas as agências em 2014 e a dalbavancina pela FDA no mesmo ano e pela EMA no ano seguinte (Van Bambeke, 2015).

Uma limitação comum a estes antimicrobianos é o facto de só existirem formulações intravenosas uma vez que não são absorvidos quando administrados pela via oral (Werth, 2022).

#### **4.2.5. Glicilciclinas**

A tigeciclina é um antibiótico derivado da minociclina aprovado pela FDA em 2005 e pela EMA em 2006 (Barrantes-González et al., 2022) (Batista, 2015).

A tigeciclina atua inibindo a síntese proteica ao ligar-se à subunidade 30S do ribossoma. Atinge elevadas concentrações no pulmão e no colón, porém baixas concentrações no soro. Está aprovada para o tratamento de infeções intra-abdominais e de tecidos moles (Batista, 2015).

#### 4.2.6. Cefalosporinas anti-MRSA

As cefalosporinas com ação anti-MRSA representam um grupo de usualmente classificadas como pertencentes à quinta geração de cefalosporinas e têm um mecanismo de ação idêntico ao de outros beta-lactâmicos.

A ceftarolina recebeu aprovação tanto da FDA quanto da EMA, principalmente devido à sua notável eficácia contra as estirpes MRSA. Essa eficácia é atribuída à sua alta afinidade com a PBP2a (Bloem, 2021). Ao contrário de outras cefalosporinas, a ceftarolina demonstra uma eficácia notável contra uma variedade de estirpes resistentes, incluindo estirpes MRSA, VISA, hVISA, VRSA e *S. aureus* resistente tanto à linezolida quanto à daptomicina (Duplessis & Crum-Cianflone, 2011). Está aprovada no tratamento de infecções da pele e tecidos moles e pneumonia adquirida na comunidade (PAC) (Mpenge & MacGowan, 2015).

O ceftobiprole demonstrou atividade contra bactérias de Gram-positivo clinicamente importantes, incluindo estirpes MRSA, VISA e VRSA (Kisgen et al., 2008). Foi aprovada para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade (PAC), pneumonias associadas aos cuidados de saúde não associadas ao ventilador e infecções da pele e tecidos moles (Barberán, 2019) (Lupia et al., 2021).

O ceftobiprole além de ser eficaz contra estirpes MRSA, também atua contra bactérias de Gram negativo e outras bactérias de Gram positivo multirresistentes, como exemplo *Enterococcus spp.* (Batista, 2015). Ao contrário do ceftobiprole, a ceftarolina demonstrou sinergismos (com a daptomicina e vancomicina) e há evidências de que é mais eficaz contra estirpes *S. aureus* não suscetíveis à daptomicina e a estirpes VISA. No entanto não apresentou eficácia contra *P. aeruginosa* ao contrário do ceftobiprole (Batista, 2015) (Iyer, 2022). Em termos práticos, estes dois antimicrobianos têm eficácia, segurança e tolerabilidade similares, no entanto a ceftarolina é a mais usada em casos de pacientes com comorbidades (Zampino et al., 2023).

#### 4.2.7. Atualidade terapêutica

A utilização da vancomicina, historicamente considerada como o tratamento de primeira linha para o tratamento de infecções graves por estirpes MRSA, enfrenta desafios devido a resultados clínicos menos eficazes, a emergência de estirpes com menor suscetibilidade e a nefrotoxicidade associada à utilização de doses mais elevadas (Hashemian et al., 2018). Alternativas como a linezolida são sugeridas para tratamento oral e intravenoso de infecções de pele e tecidos moles causadas por MRSA, bem como para casos de pneumonia causada por estas estirpes. A daptomicina intravenosa é recomendada para casos complicados de infecções de pele e tecidos moles, além de endocardite e bacteriemia por MRSA, mas não está indicada para os casos de pneumonia causados por estas estirpes. Embora a telavancina ou a tigeciclina sejam alternativas intravenosas viáveis para infecções de pele e tecidos moles causadas por MRSA, preocupações de segurança limitaram sua utilização (Hashemian et al., 2018). A ceftarolina, a mais recente terapia parentérica aprovada, é uma opção para o tratamento de infecções da pele e tecidos moles causadas por MRSA. Além disso, várias abordagens de pesquisa estão sendo desenvolvidas para tratar infecções causadas por bactérias de Gram-positivo resistentes a antimicrobianos, incluindo as estirpes MRSA (Hashemian et al., 2018).

#### 5. Epidemiologia da resistência aos beta-lactâmicos em *S. aureus*

A história de infecções causadas por MRSA pode ser rastreada até o ano de 1961, quando a presença destas estirpes foi documentada pela primeira vez, logo após a introdução das primeiras penicilinas semissintéticas resistentes à ação das beta-lactamases. Nas décadas seguintes observou-se um acentuado aumento tanto na incidência como na prevalência das infecções por MRSA (Siddiqui & Koirala, 2023). No final do século XX, cerca de 25% a 50% das estirpes isoladas de infecções na América do Norte, Europa e Ásia eram MRSA (Fuda et al., 2005).

Após o surgimento das primeiras infecções por estirpes MRSA estas tornaram-se uma causa comum de infecções hospitalares, com as suas características de resistência a facilitar a sua disseminação neste ambiente (Lee et al., 2018). A associação quase exclusiva das estirpes MRSA ao ambiente hospitalar alterou-se nas décadas de 1980 e 1990 com o reconhecimento de infecções por estirpes MRSA na comunidade, afetando indivíduos sem contacto com o ambiente hospitalar (Lee et al., 2018). As estirpes CA-MRSA foram distinguidas das hospitalares por possuírem predominantemente o elemento *SCCmec* do tipo IV, considerado o elemento mais simples e menor (Deurenberg et al., 2007), ocasionalmente, o elemento *SCCmec* do tipo V e os genes da PVL (Stryjewski & Corey, 2013). As estirpes CA-MRSA, em geral, demonstravam suscetibilidade a diversos antibióticos que não pertencem à classe dos beta-lactâmicos (Stryjewski & Corey, 2013). Já a maioria das estirpes HA-MRSA transportava elementos *SCCmec* dos tipos I, II ou III e apresentavam frequentemente resistências a outros antimicrobianos (Asghar, 2014).

De modo geral, as estirpes CA-MRSA e as HA-MRSA podem também apresentar diferenças com base nos tipos de infecções que geralmente desencadeiam. As estirpes CA-MRSA têm maior propensão para causar infecções na pele e tecidos moles, como abscessos e celulite. Em contraste, as estirpes HA-MRSA estão associadas a infecções como pneumonia, bacteriemia ou osteomielite (Watkins et al., 2012).

Além das estirpes CA-MRSA e HA-MRSA, outra variante específica e preocupante é a estirpe *S. aureus* resistente a meticilina associada a animais de criação/produção ou “livestock-associated methicillin-resistant *S. aureus*” (LA-MRSA) detetado pela primeira vez em humanos em 2005 na Holanda (Khairullah et al., 2023). Os principais reservatórios animais identificados para estas estirpes são suínos e pensa-se que a transmissão para humanos ocorra através do contacto direto com os animais ou indireto, por via aérea ou através de fómites contaminados (Kasela et al., 2023) (Khairullah et al., 2023). Geralmente a incidência de infecções em humanos por estas estirpes é menor em relação ao CA-MRSA e HA-MRSA (Khairullah et al., 2023) representando cerca de 3,9% de estirpes MRSA em humanos na União Europeia (Crespo-Piazuelo et al., 2021) em comparação ao CA-MRSA e HA-MRSA que chegaram aos 43% e 68% respetivamente (Junnila et al., 2020).

As estirpes MRSA representam uma séria ameaça para a saúde global, contribuindo para uma variedade de infeções. Esta bactéria está frequentemente relacionada a níveis significativos de morbilidade, mortalidade hospitalar, extensos períodos de internação e considerável impacto económico. Em todas as regiões monitoradas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a proporção de estirpes MRSA ultrapassou consistentemente os 20%, chegando a superar os 80% em alguns relatórios (Zhen et al., 2020).

Recentemente, tem sido observado que a prevalência de estirpes MRSA se encaminha para a estabilização ou diminuição na maioria dos países europeus. Contudo, as estirpes MRSA ainda são agentes patogénicos significativos, sendo um dos principais causadores de bacteriemia. Destaca-se que Portugal continua a registar taxas particularmente altas desta infeção (34,8%) (“BOLETIM CIRA,” 2021).

Ao longo dos anos, as linhagens clonais de MRSA predominantes em humanos em Portugal mudaram, tal como aconteceu noutros países. Se até ao ano 2000 predominavam os clones ibéricos, estes foram posteriormente substituídos pelo clone brasileiro e mais recentemente pelos clones Nova Iorque/Japão (Silva et al., 2022) (Figura 4).

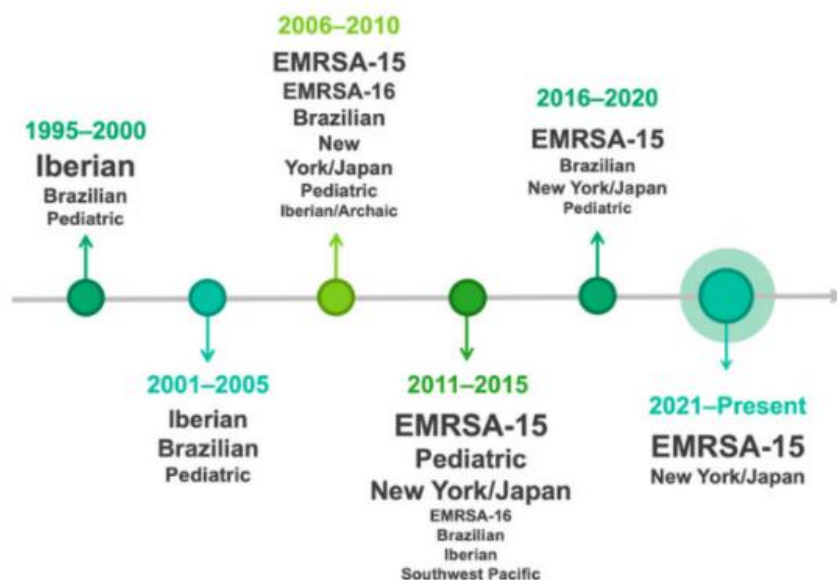


Figura 4 A mudança da prevalência de estirpes clonais MRSA ao longo dos anos em humanos em Portugal (Silva et al., 2022).

A incidência de estirpes MRSA em estabelecimentos hospitalares em Portugal é motivo de preocupação, sendo uma das mais elevadas na Europa (Almeida et al., 2022) Em 2008, Portugal destacou-se como o único país da União Europeia em que a taxa de prevalência de MRSA ultrapassou os 50% (Nazareth et al., 2012) e um estudo detetou uma taxa de MRSA de 60%, com uma incidência de 1,66 casos por mil dias de internamento (Peres et al., 2011).

### **5.1. Fatores risco para infeções por MRSA**

Os fatores de risco frequentemente associados à infeção por MRSA incluem hospitalização prolongada, admissão em unidades de cuidados intensivos, recente estadia hospitalar, uso recente de antibióticos, presença de colonização prévia por MRSA, realização de procedimentos invasivos, infeção por HIV, admissão em instituições de cuidados de longa duração, feridas abertas, necessidade de hemodiálise e alta hospitalar com acesso venoso central de longa permanência ou sonda vesical de longa duração. Além disso, profissionais de saúde que têm contacto direto com doentes infetados por MRSA apresentam um risco aumentado de colonização (Siddiqui & Koirala, 2023) (Turner et al., 2019)

Quando consideradas unicamente as estirpes CA-MRSA os fatores de risco incluem homens que tem relações sexuais com outros homens, contacto próximo com pessoas que tenham MRSA, utilizadores de drogas injetáveis, militares e atletas de desportos de contacto, pele não intacta e baixas condições de higiene (Khawcharoenporn et al., 2010) (Como-Sabeti et al., 2010).

### **5.2. Implicações financeiras**

O encargo financeiro associado às infeções por estirpes MRSA é significativo, especialmente se for considerada a carga adicional de problemas clínicos que daí derivam. Este aspeto engloba os custos diretos relacionados à prestação de cuidados a doentes afetados pelas estirpes MRSA, os custos de tratamento com antibióticos para

terapia ou cobertura empírica contra as estirpes MRSA, não esquecendo que o tratamento destas infecções frequentemente exige hospitalizações e tratamentos prolongados e procedimentos adicionais. Em termos de custos indiretos, deverá ser referida a morbidade e a redução na qualidade de vida (que podem ser substanciais em casos que exigem a remoção de próteses articulares ou amputação de membros devido à infecção) (Gould, 2005). Além disso, também é necessário levar em conta os custos associados à infraestrutura de vigilância e controle, que englobam despesas com instalações de isolamento, adoção de precauções de contato, medidas adicionais de limpeza, desinfecção e descontaminação (Gould, 2005).

## 6. CONCLUSÃO

Em suma, *S. aureus* é um agente patogénico de elevadíssima importância clínica, apresentando uma ampla gama de características genotípicas e fenotípicas que contribuem para a sua virulência e resistência antimicrobiana.

A análise dos fatores responsáveis pelas resistências observadas, em particular aos beta-lactâmicos, revela a complexidade e a importância dos MGEs na disseminação desses genes de resistência.

O tratamento das infeções estafilocócicas enfrenta desafios significativos devido à emergência e evolução de estirpes resistentes, particularmente de estirpes MRSA. Esta constante evolução ressalta a importância de estudos dirigidos à epidemiologia das resistências uma vez que só assim é possível delimitar programas específicos para cada país, de modo a aplicar medidas de controlo e prevenção e potenciar o uso racional de antibióticos.

## 7. BIBLIOGRAFIA

Alawam, K., & Donev, R. (2015). *Advances in protein chemistry and Structural Biology* (1st ed., Vol. 101). Elsevier.

A. J., & Lindsay, J. A. (2012). The distribution of plasmids that carry virulence and resistance genes in *Staphylococcus aureus* is lineage associated. *BMC Microbiology*, 12(1), 104. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-12-104>

Deghorain, M., & Van Melderen, L. (2012). The Staphylococci Phages Family: An Overview. *Viruses*, 4(12), 3316–3335. <https://doi.org/10.3390/v4123316>

Abdelbary, M., Basset, P., Blanc, D., & Feil, E. (2017). The Evolution and Dynamics of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Genetics and Evolution of Infectious Diseases*, 553–572. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-799942-5.00024-x>

Abebe, A., & Birhanu, A. (2023). Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Mechanisms Underlying Drug Resistance Development and Novel Strategies to Combat. *Infection and Drug Resistance*, Volume 16, 7641–7662. <https://doi.org/10.2147/idr.s428103>

Ahmad-Mansour, N., Loubet, P., Pouget, C., Dunyach-Remy, C., Sotto, A., Lavigne, J. P., & Molle, V. (2021). *Staphylococcus aureus* Toxins: An Update on Their Pathogenic Properties and Potential Treatments. *Toxins*, 13(10), 677. <https://doi.org/10.3390/toxins13100677>

Algammal AM, Hetta HF, Elkelish A, Alkhalifah DHH, Hozzein WN, Batiha GE, El Nahhas N, Mabrok MA. (2020) Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): One Health Perspective Approach to the Bacterium Epidemiology, Virulence Factors, Antibiotic-Resistance, and Zoonotic Impact. *Infect Drug Resist.* 2020 Sep 22; 13:3255-3265. doi: 10.2147/IDR.S272733. PMID: 33061472; PMCID: PMC7519829.

Alibayov, B., Baba-Moussa, L., Sina, H., Zdeňková, K., & Demnerová, K. (2014). *Staphylococcus aureus* mobile genetic elements. *Molecular Biology Reports*, 41(8), 5005–5018. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3367-3>

Almeida, S. T., Paulo, A. C., Babo, J., Borralho, J., Figueiredo, C., Gonçalves, B., Lança, J., Louro, M., Morais, H., Queiroz, J., de Lencastre, H., & Sá-Leão, R. (2021). Absence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization among immunocompetent healthy adults: Insights from a longitudinal study. *PLOS ONE*, *16*(6), e0253739. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253739>

Almeida, S. T., Paulo, A. C., de Lencastre, H., & Sá-Leão, R. (2022). Evaluation of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Carriage in the Elderly in Portugal Using Selective Enrichment Followed by Quantitative Real-Time PCR. *Microbial Drug Resistance*, *28*(5), 585–592. <https://doi.org/10.1089/mdr.2021.0383>

Ambade, S. S., Gupta, V. K., Bhole, R. P., Khedekar, P. B., & Chikhale, R. V. (2023). A Review on Five and Six-Membered Heterocyclic Compounds Targeting the Penicillin-Binding Protein 2 (PBP2A) of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Molecules*, *28*(20), 7008. <https://doi.org/10.3390/molecules28207008>

Arêde, P., Botelho, T., Guevara, T., Usón, I., Oliveira, D. C., & Gomis-Rüth, F. X. (2013). Structure-Function Studies of the *Staphylococcal* Methicillin Resistance Antirepressor MecR2. *Journal of Biological Chemistry*, *288*(29), 21267–21278. <https://doi.org/10.1074/jbc.m112.448134>

Argudín, M. N., Mendoza, M. C., & Rodicio, M. R. (2010). Food Poisoning and *Staphylococcus aureus* Enterotoxins. *Toxins*, *2*(7), 1751–1773. <https://doi.org/10.3390/toxins2071751>

Asghar, A. H. (2014). Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Makkah hospitals. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, *30*(4). <https://doi.org/10.12669/pjms.304.4946>

Azzouz A, Preuss CV. Linezolid. [Updated 2024 Mar 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539793/>

Bamberger DM, Boyd SE. (2005) Management of *Staphylococcus aureus* infections. *Am Fam Physician*. 2005 Dec 15;72(12):2474-81. PMID: 16370403

Baran, A., Kwiatkowska, A., & Potocki, L. (2023). Antibiotics and Bacterial Resistance—A Short Story of an Endless Arms Race. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5777. <https://doi.org/10.3390/ijms24065777>

Barberán J. (2019) Possible clinical indications of ceftobiprole. *Rev Esp Quimioter*. 2019 Sep;32 Suppl 3(Suppl 3):29-33. PMID: 31364339; PMCID: PMC6755344.

Barberato-Filho, S., Bergamaschi, C. D. C., Del Fiol, F. D. S., Antoniazzi, F. B., Stievano, J. M., Justo, A. C., Souza, C. D. P., & Silva, M. T. (2020). *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina nas Américas: revisão sistemática e metanálise da prevalência na pecuária. *Revista Panamericana De Salud Pública*, 44, 1. <https://doi.org/10.26633/rpsp.2020.48>

Barrantes-González, M., Grau, S., & Conde-Estévez, D. (2022). Impact of drug safety warnings and antimicrobial stewardship programme implementation on tigecycline prescribing: a prospective quasi-experimental interrupted time series analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 77(5), 1476–1480. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac040>

Bassetti, M., Castaldo, N., Cernelutti, A., Peghin, M., & Giacobbe, D. R. (2019). Tedizolid phosphate for the treatment of acute bacterial skin and skin-structure infections: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evidence*, Volume 14, 31–40. <https://doi.org/10.2147/ce.s187499>

Batista, B. G. (2015). Novas cefalosporinas como alternativa no tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). *Revista De Epidemiologia E Controle De Infecção*, 5(2). <https://doi.org/10.17058/reci.v5i2.4821>

Beiras-Fernandez A, Vogt F, Sodian R, Weis F. (2010). Daptomycin: a novel lipopeptide antibiotic against Gram-positive pathogens. *Infect Drug Resist*. 3:95-101 <https://doi.org/10.2147/IDR.S6961>

Blaskovich, M. A. T., Hansford, K. A., Butler, M. S., Jia, Z., Mark, A. E., & Cooper, M. A. (2018). Developments in Glycopeptide Antibiotics. *ACS Infectious Diseases*, 4(5), 715–735. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.7b00258>

Bloem, A., Bax, H. I., Yusuf, E., & Verkaik, N. J. (2021). New-Generation Antibiotics for Treatment of Gram-Positive Infections: A Review with Focus on Endocarditis and

Osteomyelitis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(8), 1743.  
<https://doi.org/10.3390/jcm10081743>

Bokarewa, M., Jin, T., & Tarkowski, A. (2006). *Staphylococcus aureus*: Staphylokinase. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 38(4), 504–509.  
<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2005.07.005>

Bozdogan, B., & Appelbaum, P. C. (2004). Oxazolidinones: activity, mode of action, and mechanism of resistance. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 23(2), 113–119.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2003.11.003>

Brickner, S. (2007). Oxazolidinone Antibiotics. *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, 673–698. <https://doi.org/10.1016/b0-08-045044-x/00223-6>

Bush, K., & Bradford, P. A. (2016).  $\beta$ -Lactams and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(8), a025247.  
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025247>

Bush, K., & Jacoby, G. A. (2010). Updated Functional Classification of  $\beta$ -Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(3), 969–976.  
<https://doi.org/10.1128/aac.01009-09>

Carpenter, C., & Chambers, H. (2004). Daptomycin: Another Novel Agent for Treating Infections Due to Drug-Resistant Gram-Positive Pathogens. *Clinical Infectious Diseases*, 38(7), 994–1000. <https://doi.org/10.1086/383472>

Castellazzi, M. L., Bosis, S., Borzani, I., Tagliabue, C., Pinzani, R., Marchisio, P., & di Pietro, G. M. (2021). Panton-valentine leukocidin *Staphylococcus aureus* severe infection in an infant: a case report and a review of the literature. *Italian Journal of Pediatrics*, 47(1).  
<https://doi.org/10.1186/s13052-021-01105-5>

Castle, S. S. (2007). Methicillin. *XPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 1–4. <https://doi.org/10.1016/b978-008055232-3.62147-6>

Chambers, H. F. (1997, October). Methicillin resistance in *staphylococci*: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clinical Microbiology Reviews*, 10(4), 781–791. <https://doi.org/10.1128/cmr.10.4.781>

Chambers, H. F., & DeLeo, F. R. (2009, September). Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nature Reviews Microbiology*, 7(9), 629–641. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2200>

Cheng, A. G., McAdow, M., Kim, H. K., Bae, T., Missiakas, D. M., & Schneewind, O. (2010). Contribution of Coagulases towards *Staphylococcus aureus* Disease and Protective Immunity. *PLoS Pathogens*, 6(8), e1001036. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001036>

Cheung, G. Y. C., Bae, J. S., & Otto, M. (2021). Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence*, 12(1), 547–569. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1878688>

Chua, K. Y. L., Stinear, T. P., & Howden, B. P. (2013). Functional genomics of *Staphylococcus aureus*. *Briefings in Functional Genomics*, 12(4), 305–315. <https://doi.org/10.1093/bfgp/elt006>

Clark, D. P., Pazdernik, N. J., & McGehee, M. R. (2019). Plasmids. *Molecular Biology*, 712–748. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813288-3.00023-9>

Como-sabetti, K. J., Harriman, K. H., Fridkin, S. K., Jawahir, S. L., & Lynfield, R. (2010). Risk factors for community-associated *Staphylococcus aureus* infections: results from parallel studies including methicillin-resistant and methicillin-sensitive *S. aureus* compared to uninfected controls. *Epidemiology and Infection*, 139(3), 419–429. <https://doi.org/10.1017/s0950268810001111>

Cosimi, R. A., Beik, N., Kubiak, D. W., & Johnson, J. A. (2017). Ceftaroline for Severe Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Systematic Review. *Open Forum Infectious Diseases*, 4(2). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx084>

Crespo-Piazuelo, D., Lawlor, P.G. (2021) Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) prevalence in humans in close contact with animals and measures to reduce on-farm colonisation. *Irish veterinary journal Ir Vet J* 74, 21 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13620-021-00200-7>

Dash, P., Rana, K., Turuk, J., Palo, S. K., & Pati, S. (2023). Antimicrobial Resistance and Biofilm Formation of *Staphylococcus aureus* Isolates from Febrile Cases: Findings from a Rural Cohort of Odisha, India. *Polish Journal of Microbiology*, 72(2), 209–214. <https://doi.org/10.33073/pjm-2023-005>

De Rosa, M., Verdino, A., Soriente, A., & Marabotti, A. (2021). The Odd Couple(s): An Overview of Beta-Lactam Antibiotics Bearing More Than One Pharmacophoric Group. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), 617. <https://doi.org/10.3390/ijms22020617>

de Sousa Oliveira, K., de Lima, L., Cobacho, N., Dias, S., & Franco, O. (2016). Mechanisms of Antibacterial Resistance. *Antibiotic Resistance*, 19–35. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-803642-6.00002-2>

Deghorain, M., & Van Melderen, L. (2012). The *Staphylococci* Phages Family: An Overview. *Viruses*, 4(12), 3316–3335. <https://doi.org/10.3390/v4123316>

Deurenberg, R., Vink, C., Kalenic, S., Friedrich, A., Bruggeman, C., & Stobberingh, E. (2007). The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology and Infection*, 13(3), 222–235. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01573.x>

Dhungel, S., Rijal, K. R., Yadav, B., Dhungel, B., Adhikari, N., Shrestha, U. T., Adhikari, B., Banjara, M. R., & Ghimire, P. (2021). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Prevalence, Antimicrobial Susceptibility Pattern, and Detection of *mecA* Gene among Cardiac Patients from a Tertiary Care Heart Center in Kathmandu, Nepal. *Infectious Diseases: Research and Treatment*, 14, 117863372110373. <https://doi.org/10.1177/11786337211037355>

Dinges, M. M., Orwin, P. M., & Schlievert, P. M. (2000). Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology Reviews*, 13(1), 16–34. <https://doi.org/10.1128/cmr.13.1.16-34.2000>

- Duplessis, C., & Crum-Cianflone, N. F. (2011). Ceftaroline: A New Cephalosporin with Activity Against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Clinical Medicine Reviews in Therapeutics; SAGE Publishing*. <https://doi.org/10.4137/cmrt.s1637>
- Fabio, G., Carrabba, M., Mellace, L., Hu, C., Spagnoli, D., & Cappellini, M. D. (2011). Metastatic Spreading of Community Acquired *Staphylococcus aureus* Bacteraemia. *Case Reports in Infectious Diseases*, 2011, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2011/234018>
- Foster, T. J. (2005). Immune evasion by *staphylococci*. *Nature Reviews Microbiology*, 3(12), 948–958. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1289>
- Fuda, C. C. S., Fisher, J. F., & Mobashery, S. (2005).  $\beta$ -Lactam resistance in *Staphylococcus aureus*: the adaptive resistance of a plastic genome. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 62(22), 2617–2633. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5148-6>
- Genestier, A. L., Michallet, M. C., Prévost, G., Bellot, G., Chalabreysse, L., Peyrol, S., Thivolet, F., Etienne, J., Lina, G., Vallette, F. M., Vandenesch, F., & Genestier, L. (2005). *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin directly targets mitochondria and induces Bax-independent apoptosis of human neutrophils. *Journal of Clinical Investigation*, 115(11), 3117–3127. <https://doi.org/10.1172/jci22684>
- Gherardi, G. (2023). *Staphylococcus aureus* Infection: Pathogenesis and Antimicrobial Resistance. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9), 8182. <https://doi.org/10.3390/ijms24098182>
- Gould, I. (2005). The clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Hospital Infection*, 61(4), 277–282. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2005.06.014>
- Gu, B., Kelesidis, T., Tsiodras, S., Hindler, J., & Humphries, R. M. (2012). The emerging problem of linezolid-resistant *Staphylococcus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(1), 4–11. <https://doi.org/10.1093/jac/dks354>
- Hashemian, S. M., Farhadi, T., & Ganjparvar, M. (2018). Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Design, Development and Therapy*, Volume 12, 1759–1767. <https://doi.org/10.2147/dddt.s164515>

- Hudson, J. (2014). Microbiological safety of meat | *Staphylococcus aureus*. *Encyclopedia of Meat Sciences*, 376–381. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-384731-7.00041-6>
- Humphreys, H. (2012). *Staphylococcus*. *Medical Microbiology*, 176–182. <https://doi.org/10.1016/b978-0-7020-4089-4.00030-5>
- Ibberson, C. B., Jones, C. L., Singh, S., Wise, M. C., Hart, M. E., Zurawski, D. V., & Horswill, A. R. (2014). *Staphylococcus aureus* Hyaluronidase Is a CodY-Regulated Virulence Factor. *Infection and Immunity*, 82(10), 4253–4264. <https://doi.org/10.1128/iai.01710-14>
- Idrees, M., Sawant, S., Karodia, N., & Rahman, A. (2021). *Staphylococcus aureus* Biofilm: Morphology, Genetics, Pathogenesis and Treatment Strategies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(14), 7602. <https://doi.org/10.3390/ijerph18147602>
- Ilie, M. I., Marandiuc, I. M., Velescu, B. T., Udeanu, D. I., & Arsene, A. L. (2023). *Staphylococcus aureus* toxicity. *Reference Module in Biomedical Sciences*. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-824315-2.00600-x>
- Ishii, H., Hirai, K., Sugiyama, K., Nakatani, E., Kimura, M., & Itoh, K. (2018). Validation of a Nomogram for Achieving Target Trough Concentration of Vancomycin: Accuracy in Patients with augmented renal function. *Therapeutic Drug Monitoring*, 40(6), 693–698. <https://doi.org/10.1097/ftd.0000000000000562>
- Ito, T., Hiramatsu, K., Oliviera, D., De Lencastre, H., Zhang, K., Westh, H., O'Brien, F., Giffard, P. M., Coleman, D. C., Tenover, F. C., Boyle-Vavra, S., Skov, R., Enright, M. C., Kreiswirth, B. N., Ko, K. S., Grundmann, H., Laurent, F., Sollid, J. U. E., Kearns, A., . . . Söderquist, B. (2009). Classification of *Staphylococcal Cassette Chromosome mec* (SCC mec): Guidelines for Reporting Novel SCC mec Elements. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. <https://doi.org/10.1128/aac.00579-09>
- Iyer, R. N. (2022). Beta lactam. *Comprehensive Pharmacology*, 3–63. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-820472-6.00212-7>

Jaiswal, R., Garg, A., Tripathi, P., & Venkatesh, V. (2022). Epidemiology of Panton Valentine Leukocidin in clinical *Staphylococcus aureus* isolates - A prospective study at a tertiary care centre in North India. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 15, 101006. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2022.101006>

Jamrozny, D., Coll, F., Mather, A. E., Harris, S. R., Harrison, E. M., MacGowan, A., Karas, A., Elston, T., Estée Török, M., Parkhill, J., & Peacock, S. J. (2017). Evolution of mobile genetic element composition in an epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: temporal changes correlated with frequent loss and gain events. *BMC Genomics*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4065-z>

Junnila, J., Hirvioja, T., Rintala, E. et al. (2020) Changing epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a low endemicity area—new challenges for MRSA control. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 39, 2299–2307. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03824-9>

Kasela, M., Ossowski, M., Dzikoń, E., Ignatiuk, K., Wlazło, U., & Malm, A. (2023). The Epidemiology of Animal-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics*, 12(6), 1079. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12061079>

Kateete, D. P., Kimani, C. N., Katabazi, F. A., Okeng, A., Okee, M. S., Nanteza, A., Joloba, M. L., & Najjuka, F. C. (2010). Identification of *Staphylococcus aureus*: DNase and Mannitol salt agar improve the efficiency of the tube coagulase test. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/1476-0711-9-23>

Khairullah, A. R., Kurniawan, S. C., Effendi, M. H., Sudjarwo, S. A., Ramandinianto, S. C., Widodo, A., Riwu, K. H. P., Silaen, O. S. M., & Rehman, S. (2023). A review of new emerging livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from pig farms. *Veterinary World*, 46–58. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2023.46-58>

Khawcharoenporn T, Tice AD, Grandinetti A, Chow D. (2010) Risk factors for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* cellulitis--and the value of recognition. *Hawaii Med J*;69(10):232-6. PMID: 21229486; PMCID: PMC3071185.

Kim, D., Kim, S., Kwon, Y., Kim, Y., Park, H., Kwak, K., Lee, H., Lee, J. H., Jang, K. M., Kim, D., Lee, S. H., & Kang, L. W. (2023). Structural Insights for  $\beta$ -Lactam Antibiotics. *Biomolecules & Therapeutics*, 31(2), 141–147. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2023.008>

Kisgen J, Whitney D. (2008) Ceftobiprole, a Broad-Spectrum Cephalosporin with Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *P T*. 33(11):631-41. PMID: 19750059; PMCID: PMC2730812.

Kumar, A., & Kaushal, M. (2021). Progression of beta-Lactam Resistance in *S. aureus*. *Insights Into Drug Resistance in Staphylococcus Aureus*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.100622>

Kumar, P. (2017). Pharmacology of Specific Drug Groups. *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*, 457–487. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-39307-2.00033-3>

Kuriyama, T., Karasawa, T., & Williams, D. W. (2014). Antimicrobial Chemotherapy. Biofilms in Infection Prevention and Control, *Academic Press*, 209–244. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-397043-5.00013-x>

Lacey, R. W. (1984). Antibiotic resistance in *Sstaphylococcus aureus* and *Sstreptococci*. *British Medical Bulletin*, 40(1), 77–83. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a071951>

Lade, H., & Kim, J. S. (2023). Molecular Determinants of  $\beta$ -Lactam Resistance in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): An Updated Review. *Antibiotics*, 12(9), 1362. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12091362>

Lee, A. S., de Lencastre, H., Garau, J., Kluytmans, J., Malhotra-Kumar, S., Peschel, A., & Harbarth, S. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.33>

Lee, B., Singh, A., David, M., Bartsch, S., Slayton, R., Huang, S., Zimmer, S., Potter, M., Macal, C., Lauderdale, D., Miller, L., & Daum, R. (2013). The economic burden of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *Clinical*

*Microbiology and Infection*, 19(6), 528–536. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03914.x>

Lehman, M. K., Nuxoll, A. S., Yamada, K. J., Kielian, T., Carson, S. D., & Fey, P. D. (2019). Protease-Mediated Growth of *Staphylococcus aureus* on Host Proteins Is opp3 Dependent. *MBio*, 10(2). <https://doi.org/10.1128/mbio.02553-18>

Li, G., Walker, M. J., & De Oliveira, D. M. P. (2022). Vancomycin Resistance in *Enterococcus* and *Staphylococcus aureus*. *Microorganisms*, 11(1), 24. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11010024>

Li, J., Echevarria, K. L., Hughes, D. W., Cadena, J. A., Bowling, J. E., & Lewis, J. S. (2014). Comparison of Cefazolin versus Oxacillin for Treatment of Complicated Bacteremia Caused by Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(9), 5117–5124. <https://doi.org/10.1128/aac.02800-14>

Licitra, G. (2013). Etymologia: *Staphylococcus*. *Emerging Infectious Diseases*, 19(9). <https://doi.org/10.3201/eid1909.et1909>

Lima, M., Borges, M., Parente, R., Júnior, R., & Oliveira, M. (2015). *Staphylococcus aureus* and nosocomial infections - literature review. *Revista UNINGÁ Review*, 21, pp.32-39.

Lindsay, J. A. (2010). Genomic variation and evolution of *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Medical Microbiology*, 300(2–3), 98–103. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2009.08.013>

Lindsay, J. A. (2014, March). *Staphylococcus aureus* genomics and the impact of horizontal gene transfer. *International Journal of Medical Microbiology*, 304(2), 103–109. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.11.010>

Lister, J. L., & Horswill, A. R. (2014). *Staphylococcus aureus* biofilms: recent developments in biofilm dispersal. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00178>

Liu, C., & Chambers, H. F. (2003). *Staphylococcus aureus* with Heterogeneous Resistance to Vancomycin: Epidemiology, Clinical Significance, and Critical Assessment of Diagnostic

Methods. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(10), 3040–3045.  
<https://doi.org/10.1128/aac.47.10.3040-3045.2003>

Loss, G., Simões, P. M., Valour, F., Cortês, M. F., Gonzaga, L., Bergot, M., Trouillet-Assant, S., Josse, J., Diot, A., Ricci, E., Vasconcelos, A. T., & Laurent, F. (2019). *Staphylococcus aureus* Small Colony Variants (SCVs): News from a Chronic Prosthetic Joint Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9.  
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00363>

Lowy, F. D. (2003). Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Clinical Investigation*, 111(9), 1265–1273. <https://doi.org/10.1172/jci18535>

Lupia, T., Pallotto, C., Corcione, S., Boglione, L., & De Rosa, F. G. (2021). Ceftobiprole Perspective: Current and Potential Future Indications. *Antibiotics*, 10(2), 170.  
<https://doi.org/10.3390/antibiotics10020170>

Maddison, J. E., Watson, A. D. J., & Elliott, J. (2008). Antibacterial drugs. *Small Animal Clinical Pharmacology*, 148–185. <https://doi.org/10.1016/b978-070202858-8.50010-5>

Madhaiyan, M., Wirth, J. S., & Saravanan, V. S. (2020). Phylogenomic analyses of the *Staphylococcaceae* family suggest the reclassification of five species within the genus *Staphylococcus* as heterotypic synonyms, the promotion of five subspecies to novel species, the taxonomic reassignment of five *Staphylococcus* species to *Mammaliococcus* gen. nov., and the formal assignment of *Nosocomiicoccus* to the family *Staphylococcaceae*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 70(11), 5926–5936. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.004498>

Malachowa, N., & DeLeo, F. R. (2010). Mobile genetic elements of *Staphylococcus aureus*. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 67(18), 3057–3071.  
<https://doi.org/10.1007/s00018-010-0389-4>

Maree, M., Ushijima, Y., Fernandes, P. B., Higashide, M., & Morikawa, K. (2024). SCCmec transformation requires living donor cells in mixed biofilms. *Biofilm*, 7, 100184.  
<https://doi.org/10.1016/j.bioflm.2024.100184>

Markwart, R., Willrich, N., Eckmanns, T., Werner, G., & Ayobami, O. (2021). Low Proportion of Linezolid and Daptomycin Resistance Among Bloodborne Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Europe. *Frontiers in Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.664199>

Martin, E., Lina, G., & Dumitrescu, O. (2014). *Staphylococcus* | *Staphylococcus aureus*. *Encyclopedia of Food Microbiology*, 501–507. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-384730-0.00317-7>

Masalha, M., Borovok, I., Schreiber, R., Aharonowitz, Y., & Cohen, G. (2001). Analysis of Transcription of the *Staphylococcus aureus* Aerobic Class Ib and Anaerobic Class III Ribonucleotide Reductase Genes in Response to Oxygen. *Journal of Bacteriology*, 183(24), 7260–7272. <https://doi.org/10.1128/jb.183.24.7260-7272.2001>

Mazharul Islam, M., Thomas, V. C., Van Beek, M., Ahn, J. S., Alqarzaee, A. A., Zhou, C., Fey, P. D., Bayles, K. W., & Saha, R. (2020). An integrated computational and experimental study to investigate *Staphylococcus aureus* metabolism. *Npj Systems Biology and Applications*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41540-019-0122-3>McCarthy,

McCarthy, A. J., Loeffler, A., Witney, A. A., Gould, K. A., Lloyd, D. H., & Lindsay, J. A. (2014). Extensive Horizontal Gene Transfer during *Staphylococcus aureus* Co-colonization In Vivo. *Genome Biology and Evolution*, 6(10), 2697–2708. <https://doi.org/10.1093/gbe/evu214>

McCarthy, A. J., Witney, A. A., & Lindsay, J. A. (2012). *Staphylococcus aureus* Temperate Bacteriophage: Carriage and Horizontal Gene Transfer is Lineage Associated. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00006>

McCarthy, A.J., Lindsay, J.A. (2012) The distribution of plasmids that carry virulence and resistance genes in *Staphylococcus aureus* is lineage associated. *BMC Microbiol* 12, 104 (2012). <https://doi.org/10.1186/1471-2180-12-104>

McKinney, T. K., Sharma, V. K., Craig, W. A., & Archer, G. L. (2001). Transcription of the Gene Mediating Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus* (*mecA*) Is Corepressed

but Not Coinduced by Cognate *mecA* and  $\beta$ -Lactamase Regulators. *Journal of Bacteriology*, 183(23), 6862–6868. <https://doi.org/10.1128/jb.183.23.6862-6868.2001>

Melo-Cristino, J., Resina, C., Manuel, V., Lito, L., & Ramirez, M. (2013). First case of infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *The Lancet*, 382(9888), 205. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61219-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61219-2)

Młynarczyk, A., Młynarczyk, G., & Jeljaszewicz, J. (1998). The Genome of *Staphylococcus aureus*: A Review. *Zentralblatt Für Bakteriologie*, 287(4), 277–314. [https://doi.org/10.1016/s0934-8840\(98\)80165-5](https://doi.org/10.1016/s0934-8840(98)80165-5)

Monaco, M., Pimentel de Araujo, F., Cruciani, M., Coccia, E. M., & Pantosti, A. (2016). Worldwide Epidemiology and Antibiotic Resistance of *Staphylococcus aureus*. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 21–56. [https://doi.org/10.1007/82\\_2016\\_3](https://doi.org/10.1007/82_2016_3)

Mpenge, M. A., & MacGowan, A. P. (2015). Ceftaroline in the management of complicated skin and soft tissue infections and community acquired pneumonia. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s75412>

Mrochen, D. M., Fernandes de Oliveira, L. M., Raafat, D., & Holtfreter, S. (2020). *Staphylococcus aureus* Host Tropism and Its Implications for Murine Infection Models. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(19), 7061. <https://doi.org/10.3390/ijms21197061>

Munita, J. M., & Arias, C. A. (2016). Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology Spectrum*, 4(2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.vmbf-0016-2015>

Myles, I. A., & Datta, S. K. (2012). *Staphylococcus aureus*: an introduction. *Seminars in Immunopathology*, 34(2), 181–184. <https://doi.org/10.1007/s00281-011-0301-9>

Naber, C. (2009). *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Epidemiology, Pathophysiology, and Management Strategies. *Clinical Infectious Diseases*, 48(s4), S231–S237. <https://doi.org/10.1086/598189>

Nandhini, P., Kumar, P., Mickymaray, S., Alothaim, A. S., Somasundaram, J., & Rajan, M. (2022). Recent Developments in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Treatment: A Review. *Antibiotics*, 11(5), 606.  
<https://doi.org/10.3390/antibiotics11050606>

Nazareth, R., Gonçalves-Pereira, J., Tavares, A., Miragaia, M., de Lencastre, H., Silvestre, J., Freitas, P., Gonçalves, E., Martins, F., Mendes, V., Tapadinhas, C., & Póvoa, P. (2012). Infecção por *sStaphylococcus aureus* metilicina-resistente da comunidade em Portugal. *Revista Portuguesa De Pneumologia*, 18(1), 34–38.  
<https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2011.05.007>

Nilsson, I. M., Hartford, O., Foster, T., & Tarkowski, A. (1999). Alpha-Toxin and Gamma-Toxin Jointly Promote *Staphylococcus aureus* Virulence in Murine Septic Arthritis. *Infection and Immunity*, 67(3), 1045–1049. <https://doi.org/10.1128/iai.67.3.1045-1049.1999>

Paller, A. S., & Mancini, A. J. (2011). Bacterial, Mycobacterial, and Protozoal Infections of the Skin. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*, 321–347.  
<https://doi.org/10.1016/b978-1-4377-0412-9.00014-9>

Parlet, C. P., Brown, M. M., & Horswill, A. R. (2019). Commensal *Staphylococci* Influence *Staphylococcus aureus* Skin Colonization and Disease. *Trends in Microbiology*, 27(6), 497–507. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.01.008>

Pence, M. A., Haste, N. M., Meharena, H. S., Olson, J., Gallo, R. L., Nizet, V., & Kristian, S. A. (2015). Beta-Lactamase Repressor Blal Modulates *Staphylococcus aureus* Cathelicidin Antimicrobial Peptide Resistance and Virulence. *PLOS ONE*, 10(8), e0136605.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136605>

Peres, D., Pina, E., & Fonseca Cardoso, M. (2011). Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA) in a Portuguese hospital and its risk perception by health care professionals. *Revista Portuguesa De Saúde Pública*, 29(2), 132–139.  
[https://doi.org/10.1016/s0870-9025\(11\)70017-7](https://doi.org/10.1016/s0870-9025(11)70017-7)

Pérez-Cebrián M, Suárez-Varela MM, Font-Noguera I, Monte-Boquet E, Poveda-Andrés JL, Martín-Moreno JM, Rubio-López N, Ruiz-Rojo E, Llopis-González A. (2015) Study on

the Linezolid Prescription According to the Approval of Indication in a University Hospital. *Iran J Pharm Res.* 2015 Summer; 14(3):857-64. PMID: 26330874; PMCID: PMC4518114.

Pettigrew, M., Thirion, D. J., Libman, M., & Zanotti, G. (2012). Cost Comparison of Linezolid Versus Vancomycin for Treatment of Complicated Skin and Skin-Structure Infection Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Quebec. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 23(4), 187–195. <https://doi.org/10.1155/2012/585603>

Piewngam, P., & Otto, M. (2024). *Staphylococcus aureus* colonisation and strategies for decolonisation. *The Lancet Microbe*. [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(24\)00040-5](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(24)00040-5)

Pinchuk, I. V., Beswick, E. J., & Reyes, V. E. (2010). *Staphylococcal* Enterotoxins. *Toxins*, 2(8), 2177–2197. <https://doi.org/10.3390/toxins2082177>

Plotkin P, Patel K, Uminski A, Marzella N. (2011) Telavancin (vibativ), a new option for the treatment of gram-positive infections. *P T* 36(3):127-38. PMID: 21572764; PMCID: PMC3086107.

PPCIRA – Centro Hospitalar Lisboa Central (2021) BOLETIM CIRA: MRSA. Retrieved October 2023, from <https://www.chlc.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/3/2021/03/CIRA-Marco.pdf>.

Pride. H.B (2008) Infections and infestations. *Pediatric Dermatology*, 43-75. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-3022-2.10004-0>. Pride, H. B., Yan, A. C., & Zaenglein, A. L. (2008, January 1). *Pediatric Dermatology*. Saunders.

Rafique, H., Hussain, N., Saeed, M. U., Iqbal, H. M., Azim, G., & Bilal, M. (2022). Linezolid-resistance *Staphylococcus aureus* – Prevalence, Emerging Resistance Mechanisms, Challenges and Perspectives. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 16(3), 1492–1505. <https://doi.org/10.22207/jpam.16.3.44>

Raineri, E. J. M., Maaß, S., Wang, M., Brushett, S., Palma Medina, L. M., Sampol Escandell, N., Altulea, D., Raangs, E., de Jong, A., Vera Murguia, E., Feil, E. J., Friedrich, A. W., Buist, G., Becher, D., García-Cobos, S., Couto, N., & van Dijk, J. M. (2022). *Staphylococcus aureus* populations from the gut and the blood are not distinguished by virulence traits—a

critical role of host barrier integrity. *Microbiome*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s40168-022-01419-4>

Reveles, K. R., Mortensen, E. M., Attridge, R. T., & Frei, C. R. (2015). Comparative-effectiveness of vancomycin and linezolid as part of guideline-recommended empiric therapy for healthcare-associated pneumonia. *BMC Research Notes*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1396-1>

Riccobono, E., Giani, T., Baldi, G., Arcangeli, S., Antonelli, A., Tellone, V., Del Vecchio, A., De Joannon, A. C., & Rossolini, G. M. (2022). Update on activity of dalbavancin and comparators against clinical isolates of Gram-positive pathogens from Europe and Russia (2017–2018), and on clonal distribution of MRSA. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 59(2), 106503. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106503>

Richardson, A. R. (2019). Virulence and Metabolism. *Microbiology Spectrum*, 7(2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0011-2018>

Rosenthal S, Decano AG, Bandali A, Lai D, Malat GE, Bias TE. (2018) Oritavancin (Orbactiv): A New-Generation Lipoglycopeptide for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *P T* 43(3):143-179. PMID: 29491695; PMCID: PMC5821239.

Rossolini, G. M., Arena, F., & Giani, T. (2017). Mechanisms of Antibacterial Resistance. *Infectious Diseases*, 1181-1196.e1. <https://doi.org/10.1016/b978-0-7020-6285-8.00138-6>

Sabat, A. J., Tinelli, M., Grundmann, H., Akkerboom, V., Monaco, M., Del Grosso, M., Errico, G., Pantosti, A., & Friedrich, A. W. (2018). Daptomycin Resistant *Staphylococcus aureus* Clinical Strain with Novel Non-synonymous Mutations in the mprF and vraS Genes: A New Insight into Daptomycin Resistance. *Frontiers in Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02705>

Saber, H., Jasni, A. S., Tengku Jamaluddin, T. Z. M., & Ibrahim, R. (2017). A Review of *Staphylococcal Cassette Chromosome mec* (SCCmec) Types in Coagulase-Negative *Staphylococci* (CoNS) Species. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 24(5), 7–18. <https://doi.org/10.21315/mjms2017.24.5.2>

Schmid, H., Lôpo, N., Castro, A., Silva, J., & Teixeira, P. (2012). Characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from healthy children in Portugal. *Microbes in Applied Research*. [https://doi.org/10.1142/9789814405041\\_0103](https://doi.org/10.1142/9789814405041_0103)

Shallcross, L. J., Fragaszy, E., Johnson, A. M., & Hayward, A. C. (2013). The role of the Panton-Valentine leucocidin toxin in staphylococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, *13*(1), 43–54. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(12\)70238-4](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(12)70238-4)

Shariati, A., Dadashi, M., Moghadam, M. T., van Belkum, A., Yaslianifard, S., & Darban-Sarokhalil, D. (2020, July 29). Global prevalence and distribution of vancomycin resistant, vancomycin intermediate and heterogeneously vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* clinical isolates: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, *10*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69058-z>

Sharma, H., Smith, D., Turner, C. E., Game, L., Pichon, B., Hope, R., Hill, R., Kearns, A., & Sriskandan, S. (2018). Clinical and Molecular Epidemiology of Staphylococcal Toxic Shock Syndrome in the United Kingdom. *Emerging Infectious Diseases*, *24*(2). <https://doi.org/10.3201/eid2402.170606>

Shore, A., Rossney, A. S., Keane, C. T., Enright, M. C., & Coleman, D. C. (2005). Seven Novel Variants of the *Staphylococcal Chromosomal Cassette mec* in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates from Ireland. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *49*(5), 2070–2083. <https://doi.org/10.1128/aac.49.5.2070-2083.2005>

Siddiqui AH, Koirala J. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. [Updated 2023 Apr 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482221/>

Sievert, D. M., Ricks, P., Edwards, J. R., Schneider, A., Patel, J., Srinivasan, A., Kallen, A., Limbago, B., & Fridkin, S. (2013). Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, *34*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1086/668770>

- Silva, V., Monteiro, A., Pereira, J. E., Maltez, L., Igrejas, G., & Poeta, P. (2022). MRSA in Humans, Pets and Livestock in Portugal: Where We Came from and Where We Are Going. *Pathogens*, *11*(10), 1110. <https://doi.org/10.3390/pathogens11101110>
- Silverman, J., Mortin, L., VanPraagh, A., Li, T., & Alder, J. (2005). Inhibition of Daptomycin by Pulmonary Surfactant: In Vitro Modeling and Clinical Impact. *The Journal of Infectious Diseases*, *191*(12), 2149–2152. <https://doi.org/10.1086/430352>
- Silversides, J. A., Lappin, E., & Ferguson, A. J. (2010). Staphylococcal Toxic Shock Syndrome: Mechanisms and Management. *Current Infectious Disease Reports*, *12*(5), 392–400. <https://doi.org/10.1007/s11908-010-0119-y>
- Sobral, R., & Tomasz, A. (2019). The Staphylococcal Cell Wall. *Microbiology Spectrum*, *7*(4). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0068-2019>
- Stefani, S., Bongiorno, D., Mongelli, G., & Campanile, F. (2010). Linezolid Resistance in *Staphylococci*. *Pharmaceuticals*, *3*(7), 1988–2006. <https://doi.org/10.3390/ph3071988>
- Stryjewski, M. E., & Corey, G. R. (2013). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An Evolving Pathogen. *Clinical Infectious Diseases*, *58*(suppl 1), S10–S19. <https://doi.org/10.1093/cid/cit613>
- Sung, J. M. L., & Lindsay, J. A. (2007). *Staphylococcus aureus* Strains That are Hypersusceptible to Resistance Gene Transfer from *Enterococci*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *51*(6), 2189–2191. <https://doi.org/10.1128/aac.01442-06>
- Taylor TA, Unakal CG. *Staphylococcus aureus* Infection. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441868/>
- Tong, S. Y. C., Davis, J. S., Eichenberger, E., Holland, T. L., & Fowler, V. G. (2015). *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clinical Microbiology Reviews*, *28*(3), 603–661. <https://doi.org/10.1128/cmr.00134-14>
- Trémillon, N., Issaly, N., Mozo, J., Duvignau, T., Ginisty, H., Devic, E., & Poquet, I. (2010). Production and purification of *Sstaphylococcal* nuclease in *Lactococcus lactis* using a new

expression-secretion system and a pH-regulated mini-reactor. *Microbial Cell Factories*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/1475-2859-9-37>

Tsouklidis N, Kumar R, Heindl S E, et al. (2020) Understanding the Fight Against Resistance: Hospital-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* vs. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Cureus* 12(6): e8867. doi:10.7759/cureus.8867

Turner, N. A., Sharma-Kuinkel, B. K., Maskarinec, S. A., Eichenberger, E. M., Shah, P. P., Carugati, M., Holland, T. L., & Fowler, V. G. (2019). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nature Reviews Microbiology*, 17(4), 203–218. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0147-4>

Van Bambeke, F. (2015). Lipoglycopeptide Antibacterial Agents in Gram-Positive Infections: A Comparative Review. *Drugs*, 75(18), 2073–2095. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0505-8>

Vestby, L. K., Grønseth, T., Simm, R., & Nesse, L. L. (2020). Bacterial Biofilm and its Role in the Pathogenesis of Disease. *Antibiotics*, 9(2), 59. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9020059>

Vinh, D. C., & Rubinstein, E. (2009). Linezolid: a review of safety and tolerability. *Journal of Infection*, 59, S59–S74. [https://doi.org/10.1016/s0163-4453\(09\)60009-8](https://doi.org/10.1016/s0163-4453(09)60009-8)

Watkins, R., Lemonovich, & File, T. (2012). An evidence-based review of linezolid for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): place in therapy. *Core Evidence*, 131. <https://doi.org/10.2147/ce.s33430>

Werth, B. J. (2022). Lipoglycopeptides. *MSD Manual Professional Edition*. <https://www.msmanuals.com/en-pt/professional/infectious-diseases/bacteria-and-antibacterial-drugs/lipoglycopeptides>

Wielders, C. L. C., Fluit, A. C., Brisse, S., Verhoef, J., & Schmitz, F. J. (2002). *mecA* Gene Is Widely Disseminated in *Staphylococcus aureus* Population. *Journal of Clinical Microbiology*, 40(11), 3970–3975. <https://doi.org/10.1128/jcm.40.11.3970-3975.2002>

Williams, J. (1999).  $\beta$ -Lactamases and  $\beta$ -lactamase inhibitors. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 12, S3–S7. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(99\)00085-0](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(99)00085-0)

Yildirim, F., Sudagidan, M., Aydin, A., Akyazi, I., Bayrakal, G. M., Yavuz, O., & Gurel, A. (2022). In Vivo Pathogenicity of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Strains Carrying Panton–Valentine Leukocidin Gene. *Life*, 12(12), 2126. <https://doi.org/10.3390/life12122126>

You, Y., Song, L., Nonyane, B. A. S., Price, L. B., & Silbergeld, E. K. (2018). Genomic differences between nasal *Staphylococcus aureus* from hog slaughterhouse workers and their communities. *PLOS ONE*, 13(3), e0193820. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193820>

Yüksel, Y. T., Edslev, S. M., Janstrup, A. K., Goldeman, M. S., Nørreslet, L. B., Andersen, P. S., & Agner, T. (2022). Colonization with *Staphylococcus aureus* in healthcare workers: consequences of hand eczema. *British Journal of Dermatology*, 187(4), 609–611. <https://doi.org/10.1111/bjd.21679>

Zampino, R., Gallo, R., Salemme, A., Marrazzo, T., Iossa, D., Karruli, A., Andini, R., Esitini, D., Moretto, S. M., De Gregorio, F., & Durante-Mangoni, E. (2023). Clinical results with the use of ceftaroline and ceftobiprole: real-life experience in a tertiary care hospital. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 62(2), 106883. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106883>

Zhanel, G. G., Love, R., Adam, H., Golden, A., Zelenitsky, S., Schweizer, F., Gorityala, B., Lagacé-Wiens, P. R. S., Rubinstein, E., Walkty, A., Gin, A. S., Gilmour, M., Hoban, D. J., Lynch, J. P., & Karlowsky, J. A. (2015). Tedizolid: A Novel Oxazolidinone with Potent Activity Against Multidrug-Resistant Gram-Positive Pathogens. *Drugs*, 75(3), 253–270. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0352-7>

Zhen, X., Lundborg, C. S., Zhang, M., Sun, X., Li, Y., Hu, X., Gu, S., Gu, Y., Wei, J., & Dong, H. (2020). Clinical and economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicentre study in China. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60825-6>

Zhou, X., & Li, Y. (2015). Oral Mucosal Microbes. *Atlas of Oral Microbiology*, 95-107  
<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-802234-4.00005-7>.