

# Resistências de impacto clínico e epidemiologia de enterococos

Paula Gagetti, PhD

Serviço Antimicrobianos

Instituto Nacional de Doenças Infecciosas

ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”

Laboratório Nacional/Regional de Referência em RAM

TRABAJANDO  
JUNTOS  
PARA COMBATIR  
LA RESISTENCIA  
A LOS ANTIMICROBIANOS



# ENTEROCOCOS

## Importantes patógenos hospitalares

- Bactérias Gram positivas ubíquas
- Comensais do trato gastrointestinal
- Fatores de virulência
- Resistência aos antibióticos

Resistência intrínseca

Facilidade para adquirir determinantes de resistência

- Podem causar infecções graves

ITU

Infecções intra-abdominais e ginecológicas

Bacteremia

Sepse (4.º EUA e 5.º EU)

Endocardite infecciosa (5 a 20% das EI)

Em 1899 foram descritos como entérocoque  
Até 1984 eram considerados como parte do gênero *Streptococcus*

## Existem 59 espécies descritas

### Clinicamente relevantes em humanos *E. faecalis* e *E. faecium*

*E. faecalis* Causa a maioria das infecções  
70-80%

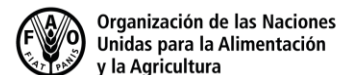
*E. faecium* Mais resistente aos antimicrobianos.  
Importante causa de infecção hospitalar  
**Sua incidência está aumentando**

#### **Enterococcus** Hide species list

<i>Enterococcus alcedinis</i>	<i>Enterococcus durans</i>	" <i>Enterococcus mediterraneensis</i> "	<i>Enterococcus saccharominimus</i>	<i>Enterococcus xinjiangensis</i>
<i>Enterococcus aquimarinus</i>	<i>Enterococcus eurekaensis</i>	<i>Enterococcus moraviensis</i>	<i>Enterococcus saigonensis</i>	
<i>Enterococcus asini</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus mundtii</i>	" <i>Enterococcus sanguinicola</i> "	
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Enterococcus nangangensis</i>	<i>Enterococcus seriolicida</i>	
<i>Enterococcus bulliens</i>	<i>Enterococcus flavescens</i>	<i>Enterococcus olivae</i>	<i>Enterococcus silesiacus</i>	
" <i>Enterococcus burkinafasensis</i> "	<i>Enterococcus florum</i>	<i>Enterococcus pallens</i>	<i>Enterococcus solitarius</i>	
<i>Enterococcus caccae</i>	<i>Enterococcus gallinarum</i>	<i>Enterococcus phoeniculicola</i>	<i>Enterococcus songbeiensis</i>	
<i>Enterococcus camelliae</i>	<i>Enterococcus gilvus</i>	<i>Enterococcus pingfangensis</i>	<i>Enterococcus sulfureus</i>	
<i>Enterococcus canintestini</i>	<i>Enterococcus haemoperoxidus</i>	<i>Enterococcus plantarum</i>	<i>Enterococcus termitis</i>	
<i>Enterococcus canis</i>	<i>Enterococcus hermanniensis</i>	<i>Enterococcus porcinus</i>	<i>Enterococcus thailandicus</i>	
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	<i>Enterococcus hirae</i>	<i>Enterococcus pseudoavium</i>	" <i>Enterococcus timonensis</i> "	
<i>Enterococcus cecorum</i>	<i>Enterococcus hulanensis</i>	<i>Enterococcus quebecensis</i>	" <i>Enterococcus timonensis</i> "	
<i>Enterococcus columbae</i>	<i>Enterococcus italicus</i>	<i>Enterococcus raffinosus</i>	<i>Enterococcus ureasiticus</i>	
<i>Enterococcus crotali</i>	" <i>Enterococcus lacertideformus</i> "	<i>Enterococcus ratti</i>	<i>Enterococcus ureilyticus</i>	
<i>Enterococcus devriesei</i>	<i>Enterococcus lactis</i>	" <i>Enterococcus rattus</i> "	<i>Enterococcus viikkiensis</i>	
<i>Enterococcus diestrammenae</i>	<i>Enterococcus lemanii</i>	<i>Enterococcus rivorum</i>	<i>Enterococcus villorum</i>	
<i>Enterococcus dispar</i>	<i>Enterococcus malodoratus</i>	<i>Enterococcus rotai</i>	<i>Enterococcus wangshanyuanii</i>	
<i>Enterococcus dongliensis</i>	" <i>Enterococcus massiliensis</i> "	<i>Enterococcus saccharolyticus</i>	<i>Enterococcus xiangfangensis</i>	

TRABAJANDO  
JUNTOS  
PARA COMBATIR  
LA RESISTENCIA  
A LOS ANTIMICROBIANOS

Oskar Nilsson. Infection Ecology and Epidemiology. 2012 2:16959; Guzman Prieto MA, et al.; Front. Microbiol. 7:788. doi: 10.3389/fmicb.2016.00788



## Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE

Louis B. Rice

Louis Stokes Cleveland VA Medical Center and Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio

Clinical Infectious Diseases 2009;48:1–12

## Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America

Helen W. Boucher,<sup>1</sup> George H. Talbot,<sup>2</sup> John S. Bradley,<sup>3,4</sup> John E. Edwards, Jr.,<sup>5,6,7</sup> David Gilbert,<sup>8</sup> Louis B. Rice,<sup>9,10</sup> Michael Scheld,<sup>11</sup> Brad Spellberg,<sup>5,6,7</sup> and John Bartlett<sup>12</sup>

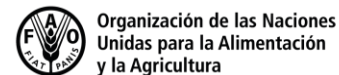
# No ESKAPE

Causam infecções graves potencialmente mortais

Tratamento muito difícil ou impossível

*Enterococcus faecium* (VRE)  
*Staphylococcus aureus* (MRSA)  
*Klebsiella pneumoniae* (BLEE)  
*Acinetobacter baumannii*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Enterobacter spp.*

TRABAJANDO  
 JUNTOS  
 PARA COMBATIR  
 LA RESISTENCIA  
 A LOS ANTIMICROBIANOS



## Patógenos multirresistentes que são prioritários para a OMS

### Prioridade 1: CRÍTICA

- *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos
- *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos
- *Enterobacterales* resistentes a carbapenêmicos

### Prioridade 2: ALTA


- *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina
- *Staphylococcus aureus* resistente à metilina e com sensibilidade diminuída à vancomicina
- *Helicobacter pylori* resistente à claritromicina
- *Campylobacter spp.* resistente a fluoroquinolonas
- *Salmonella spp.* resistente a fluoroquinolonas
- *Neisseria gonorrhoeae* resistente a cefalosporinas e fluoroquinolonas

### Prioridade 3: MÉDIA

- *Streptococcus pneumoniae* com susceptibilidade diminuída à penicilina
- *Shigella spp.* resistente a fluoroquinolonas

## Distribuição de espécies de enterococos em amostras clínicas de humanos (excluídos fezes e swabs de vigilância)

Rede WHONET Argentina 2018 - 2021 (n: 16445)

<i>E. faecalis</i>	11725	71,3%		<b>97%</b>
<i>E. faecium</i>	4175	25,4%		
<i>E. avium</i>	197			
<i>E. gallinarum</i>	87			
<i>E. raffinosus</i>	87			
<i>E. hirae</i>	75			
<i>E. casseliflavus</i>	54			
<i>E. durans</i>	42			
<i>E. cecorum</i>	1			
<i>E. mundtii</i>	1			
<i>E. solitarius</i>	1			

# IMPORTÂNCIA CLÍNICA $\Rightarrow$ RESISTÊNCIA

## RESISTÊNCIA NATURAL

- Limita a escolha de antibióticos para o tratamento e obriga a usar terapia combinada em infecções severas

## RESISTÊNCIA ADQUIRIDA

- Capacidade de adquirir resistência a praticamente todos os antimicrobianos de uso clínico
  - Por transferência horizontal de MGE
  - Seleção depois da exposição aos antibióticos

## TOLERÂNCIA

- Tolerantes à atividade bactericida dos agentes que atuam sobre a parede celular ( $\beta$ -lactâmicos e VAN)

Concentrações clinicamente alcançáveis de ATB podem inibir o crescimento das bactérias, mas para matá-las é preciso concentrações muito acima da CIM



# RESISTÊNCIA NATURAL ou INTRÍNSECA

## Resistências próprias do gênero

- **β-LACTÂMICOS** Cefalosporinas, oxacilina. Baixa afinidade das PBPs
- **AMINOGLICOSÍDEOS (BNR)** Entrada deficiente do antibiótico, não pode atingir seu sítio-alvo
- **TRIMETOPRIMA/SULFAMETOXAZOL**
- **CLINDAMICINA**



# RESISTÊNCIA NATURAL ou INTRÍNSECA

## Resistências próprias da espécie

- **β-LACTÂMICOS** R PEN >>> *E. faecium* E *E. raffinosus* do que em *E. faecalis*  
CIM PEN (µg/ml) 4-32 *E. faecium* vs. 1-8 *E. faecalis*
- **AMINOGLICOSÍDEOS** *E. faecium aac(6')-II*. Alto nível de R a TOB, KAN e AKN
- **VANCOMICINA (BNR)** *E. gallinarum (vanC1)*. *E. casseliflavus/flavescens (vanC2/3)*
- **ESTREPTOGRAMINAS** *E. faecalis (gene Isa)* R Quinupristina/Dalfopristina

# RESISTÊNCIA ADQUIRIDA

Por mutação de genes intrínsecos ou por transmissão horizontal de genes de R (MGE)

- $\beta$ -lactâmicos
- Glicopeptídeos
- Aminoglicosídeos
- Macrolídeos
- Estreptograminas
- Quinolonas
- Tetraciclina
- Glicilciclinas
- Oxazolidinonas
- Lipopeptídeos

Hollenbeck & Rice, Virulence. 2012;3(5):421-569

TRABAJANDO  
JUNTOS  
PARA COMBATIR  
LA RESISTENCIA  
A LOS ANTIMICROBIANOS



Organización de las Naciones  
Unidas para la Alimentación  
y la Agricultura



ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL  
Proteger a los animales, preservar nuestro futuro



Unión Europea

# Resistência a $\beta$ -lactâmicos

TRABAJANDO  
JUNTOS  
PARA COMBATIR  
LA RESISTENCIA  
A LOS ANTIMICROBIANOS



# Resistência a $\beta$ -lactâmicos

## RESISTÊNCIA ADQUIRIDA

- Alteração / hiperprodução das PBPs
- Produção de  $\beta$ -lactamases

TRABAJANDO  
JUNTOS  
PARA COMBATIR  
LA RESISTENCIA  
A LOS ANTIMICROBIANOS



Organización de las Naciones  
Unidas para la Alimentación  
y la Agricultura



ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL  
Proteger a los animales, preservar nuestro futuro



Unión Europea

# Alteração / hiperprodução de PBPs

## Alto nível de resistência à ampicilina

## A maioria de *E. faecium* hospitalares

- Começou a ser observada a partir da década de 1970 - 80
- *E. faecium* > *E. raffinosus* >>>> *E. faecalis*
- Em *E. faecium* aumentou ao longo do tempo, atualmente 90% dos isolados (87,7% Argentina, 2021)
- O alto nível de R a ampicilina em *E. faecium* explicou-se originalmente pela hiperprodução de PBP5 e/ou por polimorfismos na PBP5
- Aquisição sequencial de mutações em sítios específicos da PBP5 resistência progressiva à ampicilina a partir da década de 1980 (Substituições aminoacídicas em 21 posições específicas da proteína)

**Hiperprodução PBP5 CIMs AMP 16-128 µg/ml**

**Mutações em PBP5 CIM AMP > 128 µg/ml**

Arias C. e col. Nat Rev Microbiol. 2012;10:266 - Gagetti P. e col. Rev Arg Microbiol, 2019;51(2):179-83

# Produção de $\beta$ -lactamases

Muito pouco frequente. Incidência mundial < 1%

- **1981 Texas** *E. faecalis* produtores de  $\beta$ -lactamase  
Vários surtos em hospitais dos EUA
- **1992 Líbano e Argentina**  
6 cepas de um mesmo clone diferente daquele dos EUA
- **1992 Richmond** *E. faecium* produtor de  $\beta$ -lactamase
- **2010 Módena** 8 cepas *E. faecium* de diversos clones
- **2014 Argentina** 5 cepas *E. faecalis* produtores de  $\beta$ -lactamase (ST9)

Murray BE *et al.* J Clin Invest 1983;72:1168-71; Murray BE *et al.* 1991 JID 163:780-85; Murray BE *et al.* 1992 AAC 36:230-32; Murray BE 1992 AAC 36:2355-2359; Sarti M *et al.* JCM 2012;50:169-72; Schell CM Pathogens 2020.

# Produção de $\beta$ -lactamases

## Resistência plasmídica

- Idêntica à  $\beta$ -lactamase de estafilococos
- Expressa-se constitutivamente em nível muito mais baixo do que em estafilococos, o que resulta em um efeito inóculo patente
- Não é detectada por métodos de rotina
- Associada a R a GEN de alto nível
- Inibível por inibidores de  $\beta$ -lactamase Sulbactam e Ac. clavulânico

Disco AMP e AMS

$\Delta > 4$  mm

Nitrocefin

Murray BE *et al.* J Clin Invest 1983;72:1168-71; Murray BE *et al.* 1991 JID 163:780-85; Murray BE *et al.* 1992 AAC 36:230-32; Murray BE 1992 AAC 36:2355-2359; Coudron P *et al.* AAC 1992; 36:1125-26; Miller WR, *et al.* Expert Rev Anti Infect Ther. 2014; 12:1221-36



# Perfis de resistência a $\beta$ -LACTÂMICOS

AMP, PEN, PIP

+ Inibidor  $\beta$ -lactamase

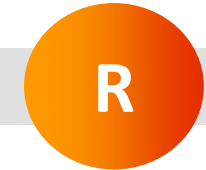
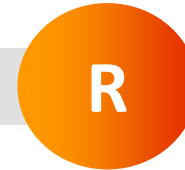
*E. faecalis* WILD-TYPE



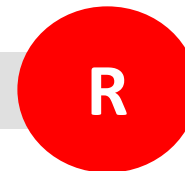
*E. faecalis*  $\beta$ -LACTAMASE +



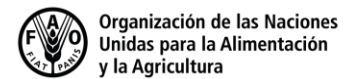
*E. faecium* WILD-TYPE



*E. faecium* PBP ALTERADAS



TRABAJANDO  
JUNTOS  
PARA COMBATIR  
LA RESISTENCIA  
A LOS ANTIMICROBIANOS



# Resistência a aminoglicosídeos

TRABAJANDO  
JUNTOS  
PARA COMBATIR  
LA RESISTENCIA  
A LOS ANTIMICROBIANOS



Organización de las Naciones  
Unidas para la Alimentación  
y la Agricultura



ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL  
*Proteger a los animales, preservar nuestro futuro*



Unión Europea

# Alto nível de resistência a aminoglicosídeos

## RESISTÊNCIA ADQUIRIDA

### Alteração do sítio-alvo

### Inativação enzimática

Acetilases, nucleotidases ou fosforilases

Enzimas plasmídicas ou constitutivas, que alteram os aminoglicosídeos e conferem alto nível de resistência STR > 2000 ug/ml e GEN > 500 ug/ml

TRABAJANDO  
JUNTOS  
PARA COMBATIR  
LA RESISTENCIA  
A LOS ANTIMICROBIANOS



Organización de las Naciones  
Unidas para la Alimentación  
y la Agricultura



ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL  
Proteger a los animales, preservar nuestro futuro



# Alto nível de resistência a aminoglicosídeos

**Aac (6')-Ie - Aph (2'')-Ia**

Menos frequentes: Aph(2'')-Ic, Aph(2'')-Id, Aph(2'')-Ib

**R GEN, AKN, KAN**   **S STR**

**Ant (3'')-Ia e Ant (6')-Ia**

Mutações subunidade 30S ribossomal

**R STR**

**S GEN, AKN, KAN**

**Aph (3')-IIIa**

**R KAN, AKN**

**S GEN, STR**

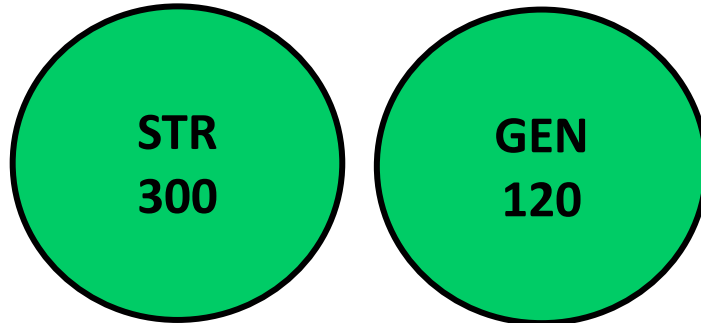
**Ant(4'')-Ia**

**R TOB, AKN, NEO, KAN**

**S GEN, STR**

# Detecção de alto nível de resistência a aminoglicosídeos

DISCOS de ALTA CARGA



Controle de qualidade *E. faecalis* ATCC® 29212

Halo  $\geq 10$  mm  
Halo 6 mm  
Halo 7-9 mm

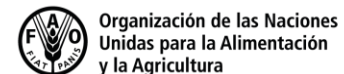
BNR  
ANR  
Indeterminado. Confirmar por CIM

Alto nível de resistência prediz falta de sinergia

**Se não houver alto nível de resistência prediz sinergia**

CIMs PEN ou AMP 16-32  $\mu\text{g}/\text{ml}$  se forem utilizadas altas doses de PEN ou AMP

TRABAJANDO  
JUNTOS  
PARA COMBATIR  
LA RESISTENCIA  
A LOS ANTIMICROBIANOS



# Resistência a glicopeptídeos

TRABAJANDO  
JUNTOS  
PARA COMBATIR  
LA RESISTENCIA  
A LOS ANTIMICROBIANOS



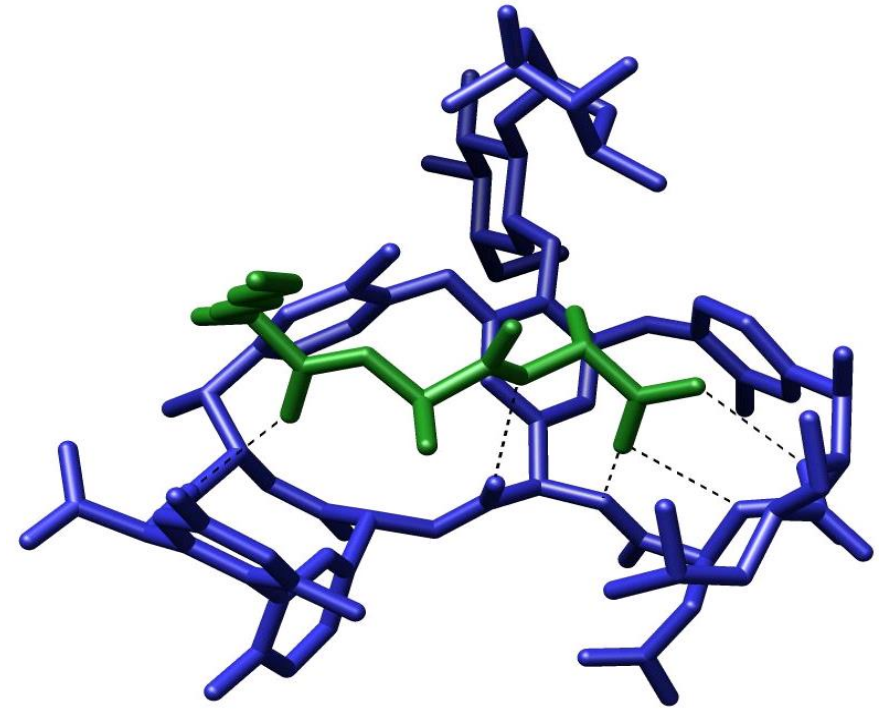
1954

AMOSTRA SOLO BORNÉU

*Streptomyces orientalis*

“MISSISSIPPI MUD”

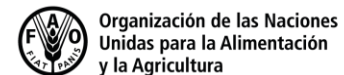
**VANCOMICINA**



1984

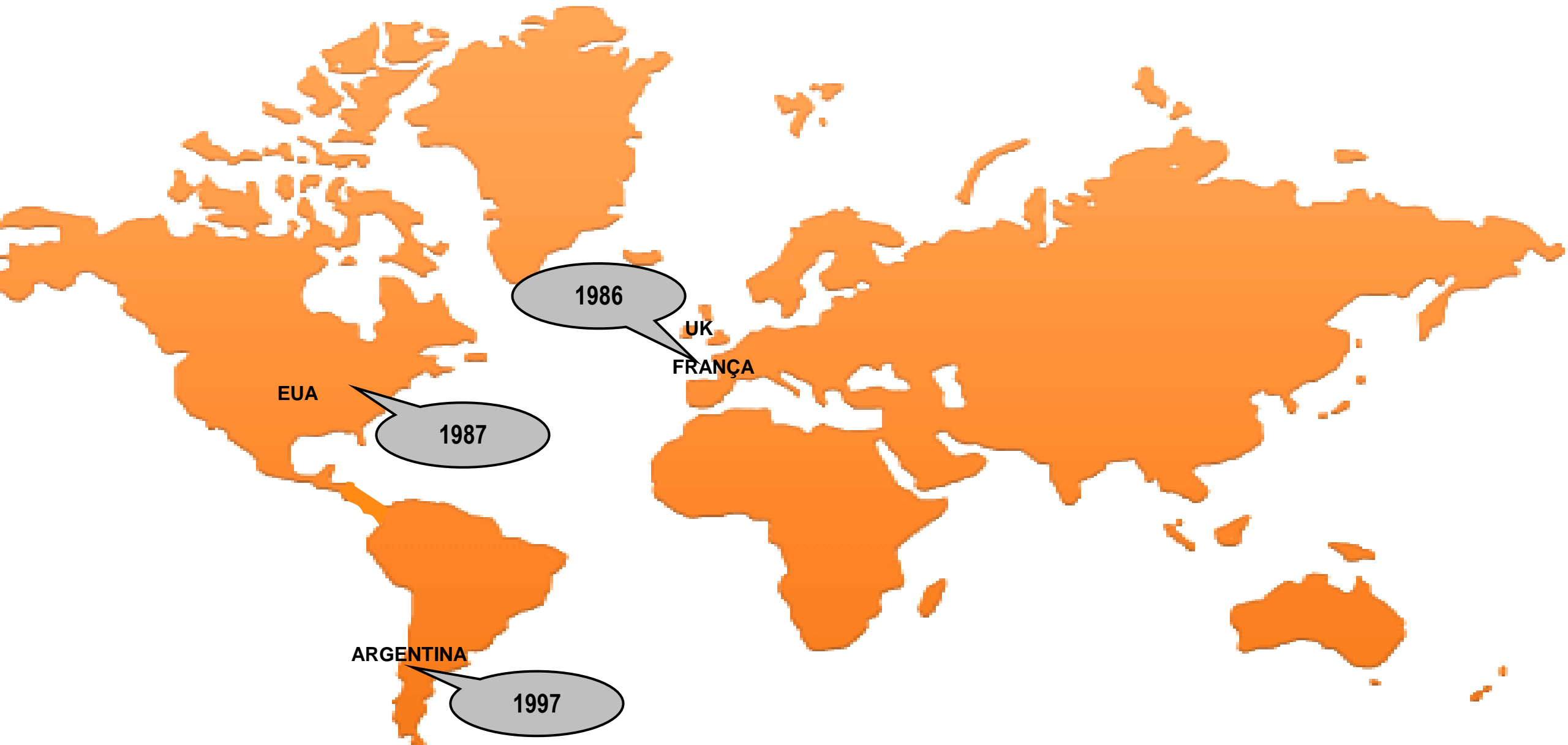
**TEICOPLANINA**

TRABAJANDO  
JUNTOS  
PARA COMBATIR  
LA RESISTENCIA  
A LOS ANTIMICROBIANOS



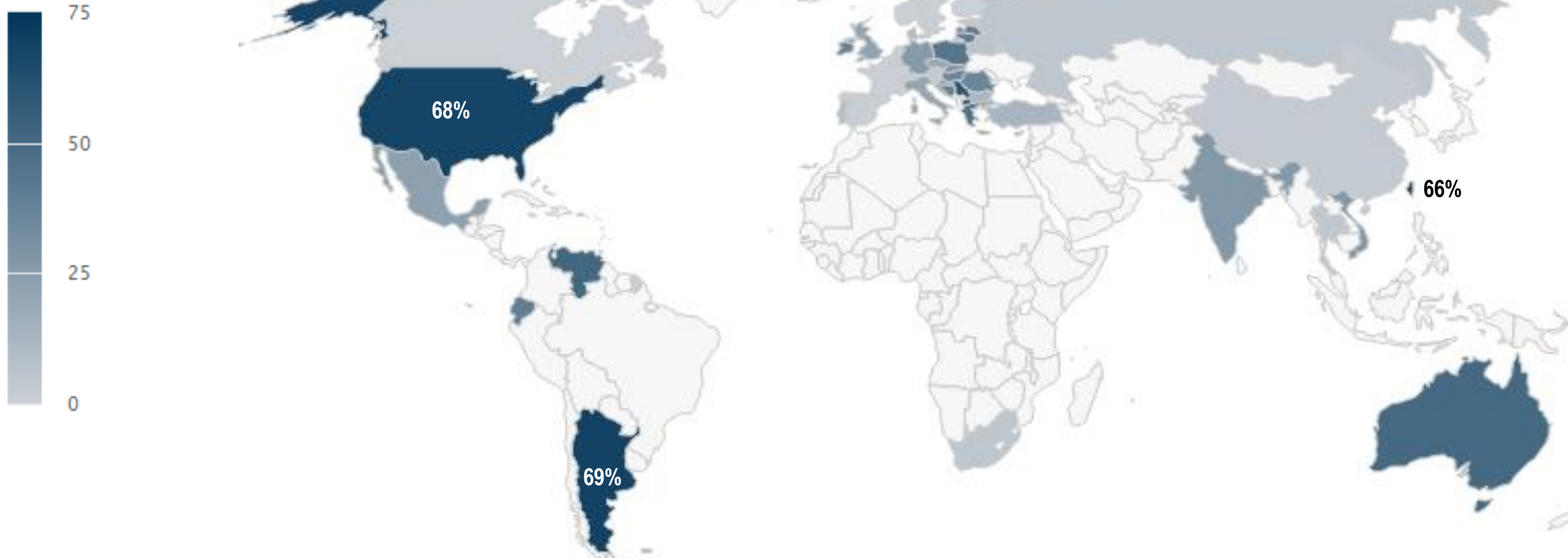


# VRE



# Resistance of *Enterococcus faecium* to Vancomycin

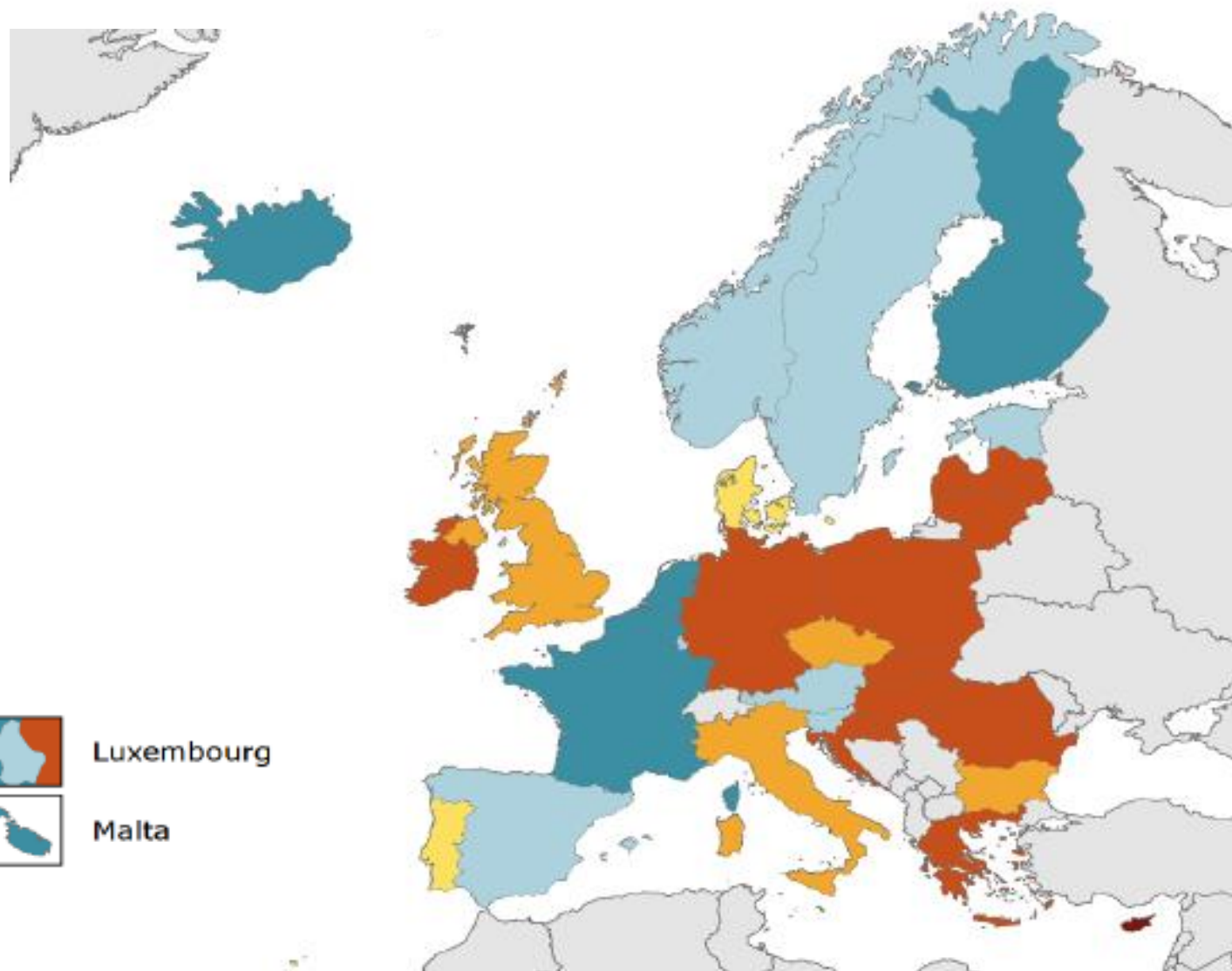
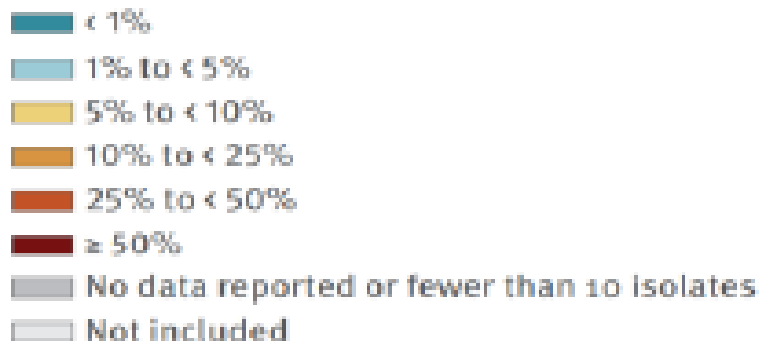
**% Resistant  
(invasive isolates)**



TRABAJANDO  
JUNTOS  
PARA COMBATIR  
LA RESISTENCIA  
A LOS ANTIMICROBIANOS

# *E. faecium*: percentagem de isolados invasivos resistentes à vancomicina

30 países, OMS - Região europeia, 2019

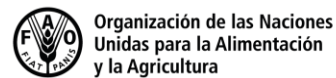


Entre 0% e 50%,

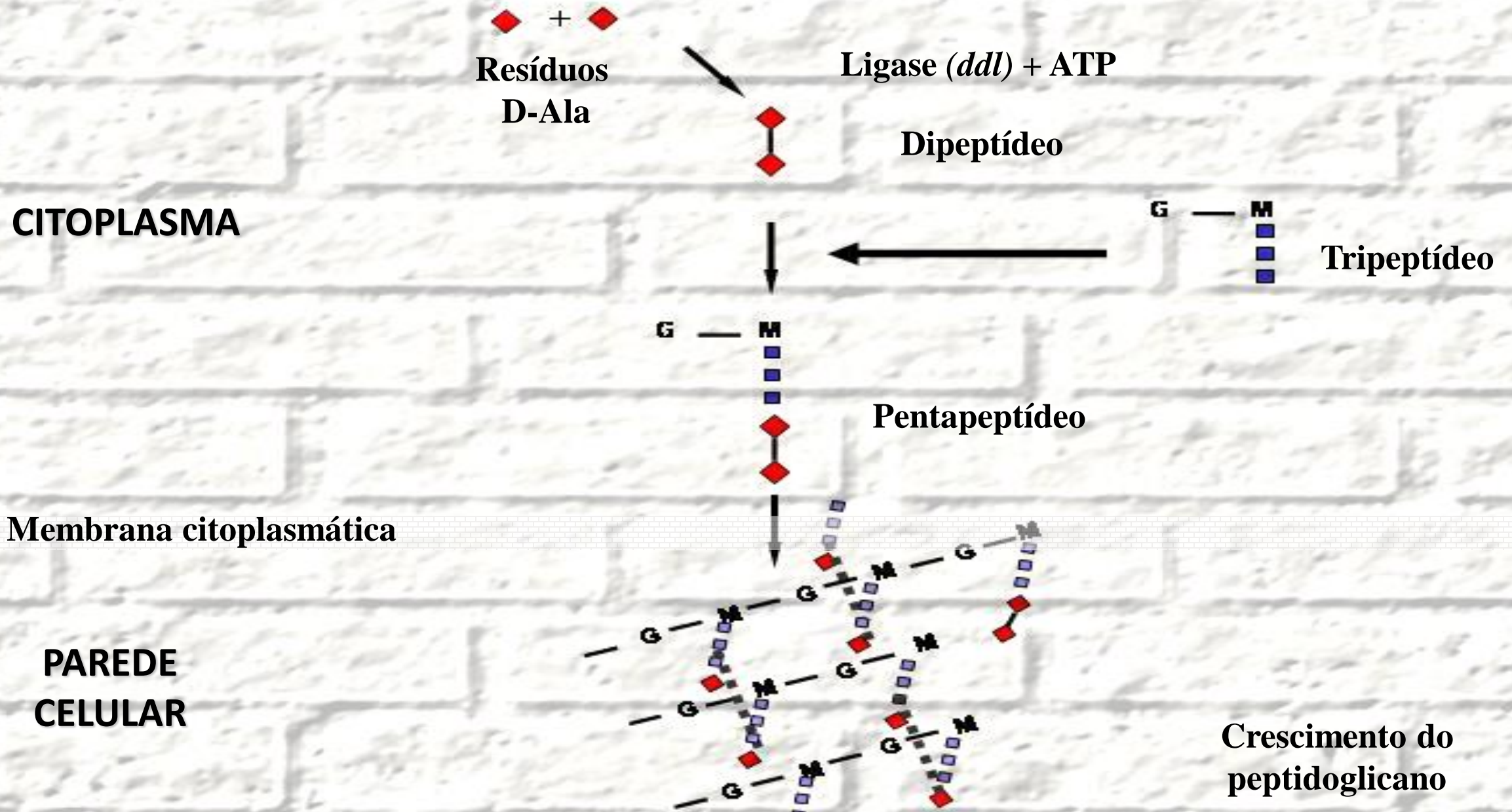
<b>Média:</b>	<b>18,3% (2019)</b>
	<b>10,5% (2015)</b>
	<b>5,6% (2010)</b>



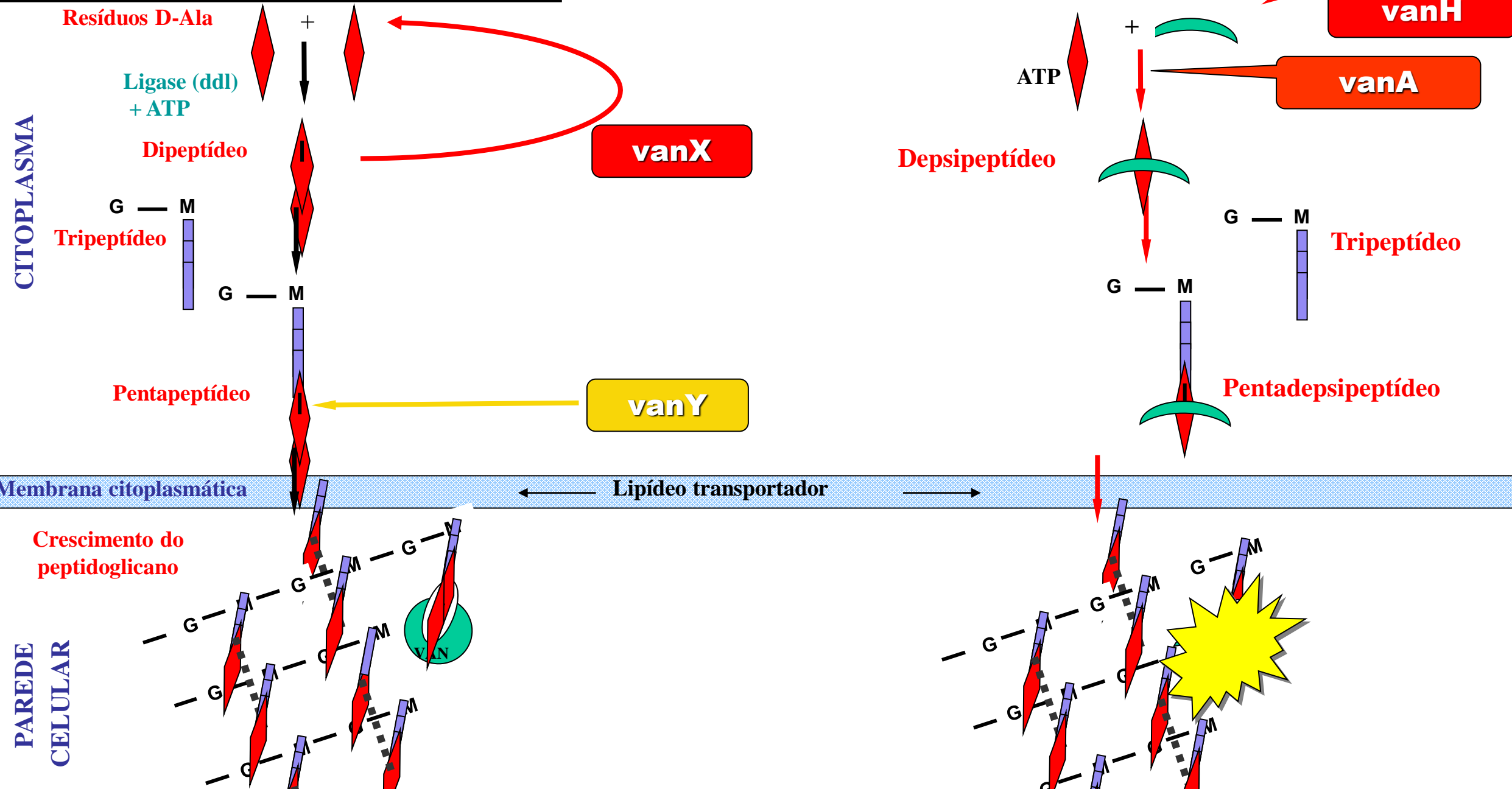
TRABAJANDO  
JUNTOS  
PARA COMBATIR  
LA RESISTENCIA  
A LOS ANTIMICROBIANOS



# MECANISMO DE AÇÃO DOS GLICOPEPTÍDEOS

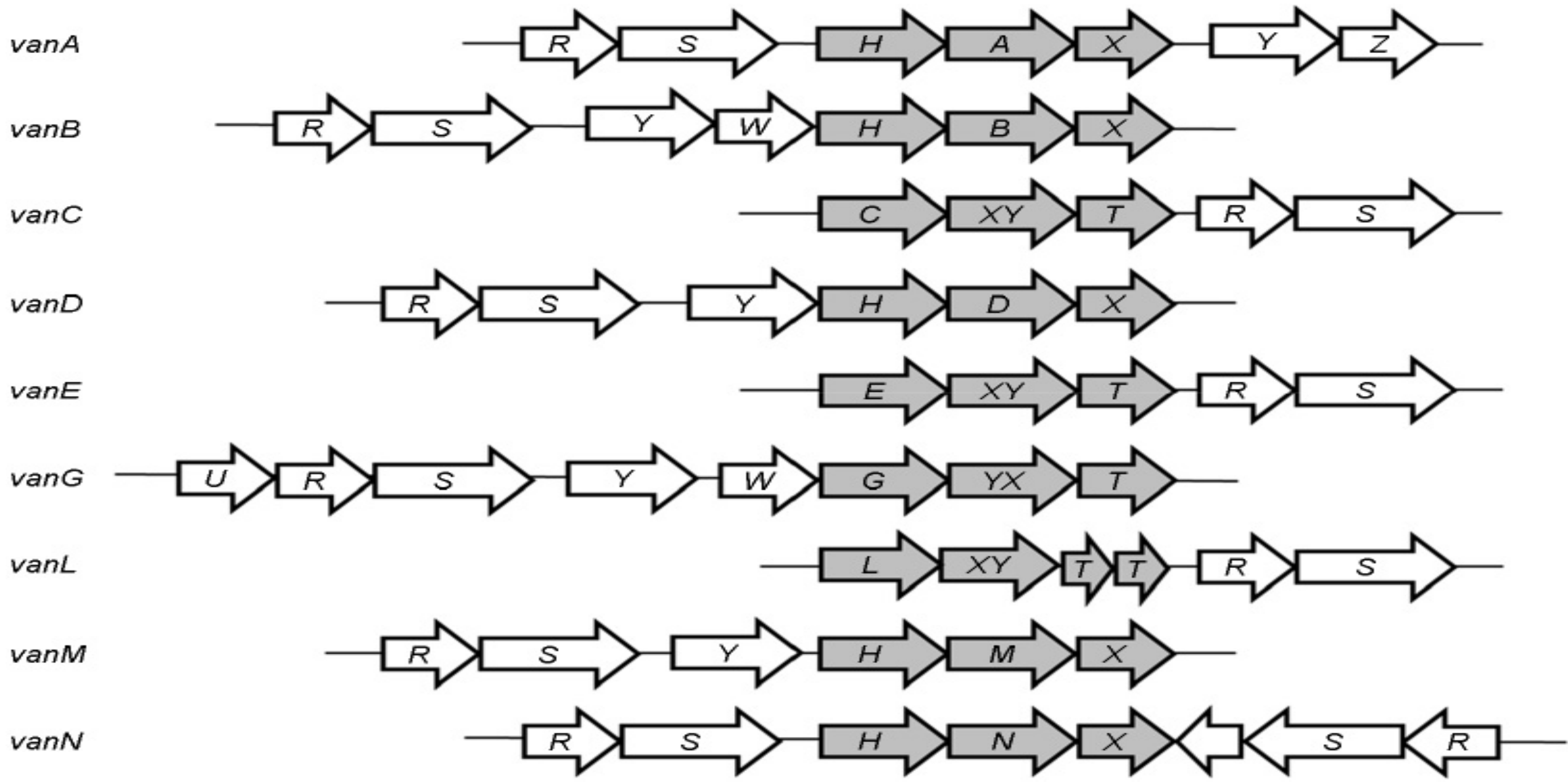


# MECANISMO DE RESISTÊNCIA





# VRE - CLUSTER DE GENES



# O ALFABETO VAN

vanA

vanB

vanC

vanD

vanE

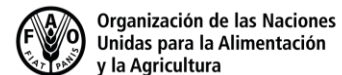
vanG

vanL

vanM

vanN

TRABAJANDO  
JUNTOS  
PARA COMBATIR  
LA RESISTENCIA  
A LOS ANTIMICROBIANOS





## Resistência adquirida

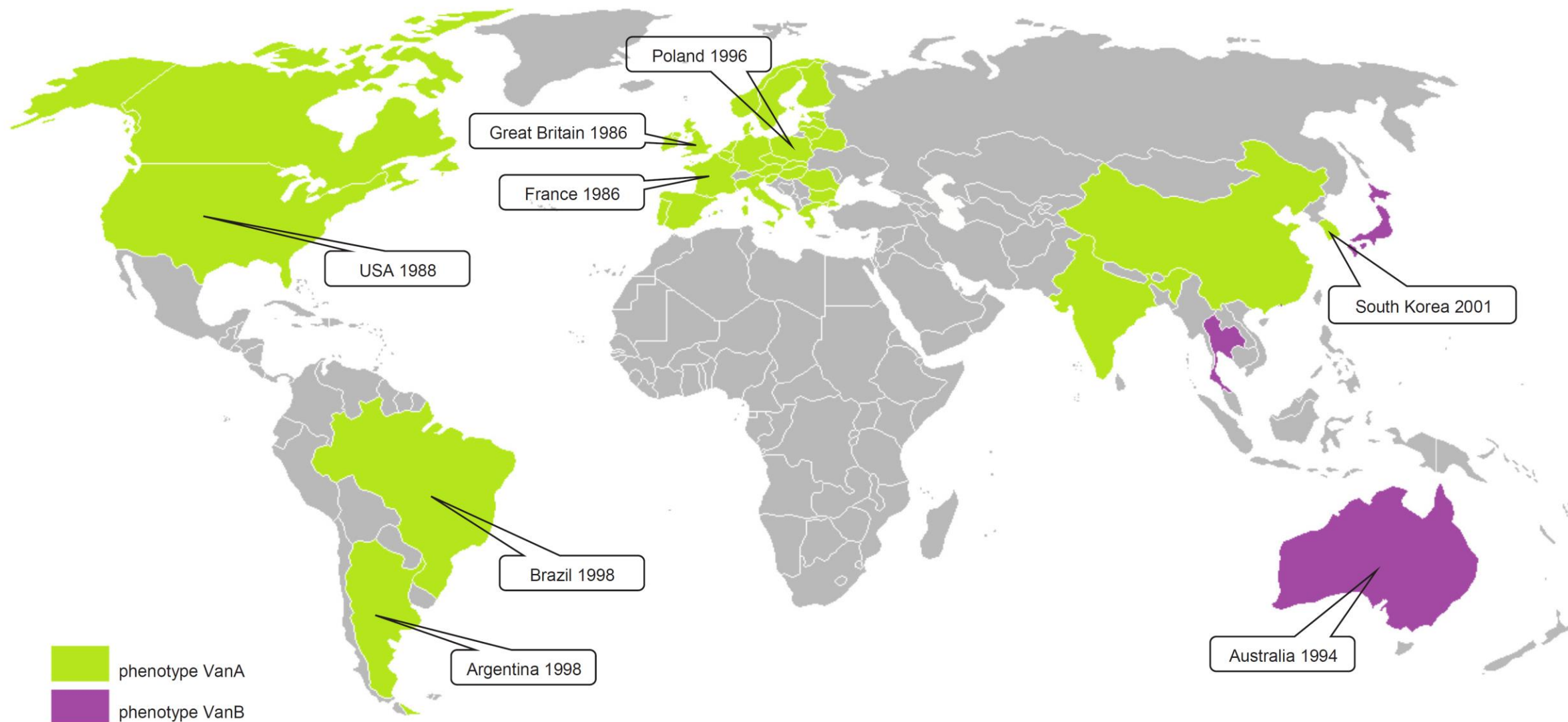
## Intrínseca

Nível de resistência

	Alta			Variável	Moderada	Baixa			Baixa
	vanA	vanM	vanB	vanD	vanE	vanG	vanL	vanN	vanC
Vancomicina	R	R	r - R	R	r	r	r	r	r
Teicoplanina	R	R	S	r - R	S	S	S	S	S
Transferibilidade	+	+	+		+		+		
Expressão	I	I	I	C/I	I	I	I	C	C/I
Localização	PI/Cr	PI/Cr	Cr/PI	Cr/PI	Cr	Cr	Cr	Cr/PI	Cr
Precursor		Dala/Dlac				Dala/Dser			

R alto nível de resistência CIM &gt; 16 ug/ml; r baixo nível de resistência CIM 8 - 16 ug/ml; S sensível

# VRE





# FENOTÍPICOS

DIFUSÃO

DILUIÇÃO

E-TEST

ÁGAR *SCREENING*

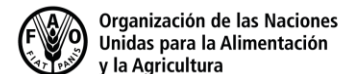
AUTOMATIZADOS

# MÉTODOS DE DETECÇÃO

# MOLECULARES

PCR e/ou HIBRIDIZAÇÃO

TRABAJANDO  
JUNTOS  
PARA COMBATIR  
LA RESISTENCIA  
A LOS ANTIMICROBIANOS



Test/Report Group	Antimicrobial Agent	Disk Content	Interpretive Categories and Zone Diameter Breakpoints, nearest whole mm			Interpretive Categories and MIC Breakpoints, µg/mL			Comments	
			S	I	R	S	SDD	I		R
<b>GLYCOPEPTIDES</b>										
B	Vancomycin	30 µg	≥ 17	15-16	≤ 14	≤ 4	-	8-16	≥ 32	(10) When testing vancomycin against enterococci, plates should be held a full 24 hours for accurate detection of resistance. Zones should be examined using transmitted light; the presence of a haze or any growth within the zone of inhibition indicates resistance. Organisms with intermediate zones should be tested by an MIC method as described in M07. <sup>3</sup> For isolates for which the vancomycin MICs are 8-16 µg/mL, perform biochemical tests for identification as listed under the "Vancomycin MIC ≥ 8 µg/mL" test found in Table 3H.  See general comment (4) and comment (8).
<b>LIPOGLYCOPEPTIDES</b>										
C	Dalbavancin	-	-	-	-	≤ 0.25	-	-	-	(11) For reporting against vancomycin-susceptible <i>E. faecalis</i> .
C	Oritavancin	-	-	-	-	≤ 0.12	-	-	-	See comment (11).
C	Telavancin	-	-	-	-	≤ 0.25	-	-	-	See comment (11).
Inv.	Teicoplanin	30 µg	≥ 14	11-13	≤ 10	≤ 8	-	16	≥ 32	
<b>LIPOPEPTIDES</b>										
B	Daptomycin <i>E. faecium</i> only	-	-	-	-	-	≤ 4	-	≥ 8	(12) Daptomycin should not be reported for isolates from the respiratory tract.  (13) The breakpoint for SDD is based on a dosage regimen of 8-12 mg/kg administered every 24 h and is intended for serious infections due to <i>E. faecium</i> . Consultation with an infectious diseases specialist is recommended.
B	Daptomycin <i>Enterococcus</i> spp. other than <i>E. faecium</i>	-	-	-	-	≤ 2	-	4	≥ 8	(14) The breakpoint for susceptible is based on a dosage regimen of 6 mg/kg administered every 24 h.  See comment (12).

24 HORAS COMPLETAS DE INCUBAÇÃO  
CONFERIR PRESENÇA DE PÁTINA OU COLÔNIAS DENTRO DO HALO

# Resistência à linezolida

TRABAJANDO  
JUNTOS  
PARA COMBATIR  
LA RESISTENCIA  
A LOS ANTIMICROBIANOS



Organización de las Naciones  
Unidas para la Alimentación  
y la Agricultura



ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL  
*Proteger a los animales, preservar nuestro futuro*



Unión Europea

## Linezolida (Oxazolidinona)

Inibe a síntese de proteínas

Liga-se à subunidade 50S ribossomal e inibe a elongação da cadeia polipeptídica

Bacteriostático

Ativo contra *E. faecium* e *E. faecalis*

É utilizado para tratar pneumonia hospitalar e adquirida na comunidade, infecção complicada de pele e partes moles, incluindo as causadas por VRE

Sugerido para tratar IE por enterococos MDR, mas há muito pouca evidência

Efeitos adversos em tratamentos prolongados

Usar quando não existirem outras opções ou combinado com outras drogas

# RESISTÊNCIA À LINEZOLIDA

Baixa incidência mundial (< 1%)

## Alteração nos sítios de ligação

- Mutação no 23S rRNA (G2576T) e proteínas ribossomais L3 e L4

## Resistência transferível

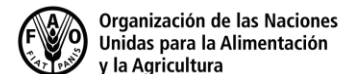
- **Gene *cfr*** metiltransferase que modifica o resíduo de adenina 2503 no domínio V do 23S rRNA e confere R a fenicóis, lincosamidas, oxazolidinonas, pleuromutilinas e estreptogramina A. Fenótipo PhLOPS<sub>A</sub>. Variantes *cfr(B)*, *cfr(D)*.
- **Gene *optrA*** proteína transportadora tipo ATP-binding cassette (ABC-F) que confere resistência a oxazolidinonas e fenicóis por proteção ribossomal.
- **Gene *poxTA*** proteína transportadora tipo ABC-F, que confere resistência a oxazolidinonas, fenicóis e tetraciclina

Estes genes estão localizados em plasmídeos que têm outros genes de R.

Outros ATBs exercem pressão seletiva na disseminação destes plasmídeos.

Jones *et al.* 2008; Chen *et al.* 2013; Diaz *et al.* 2012; Wang *et al.* 2012 54:S233-38; Torres C *et al.* Microbiol Spectrum 2018; 6(4):ARBA-0032; Bi R, *et al.*

TRABAJANDO  
JUNTOS  
PARA COMBATIR  
LA RESISTENCIA  
A LOS ANTIMICROBIANOS





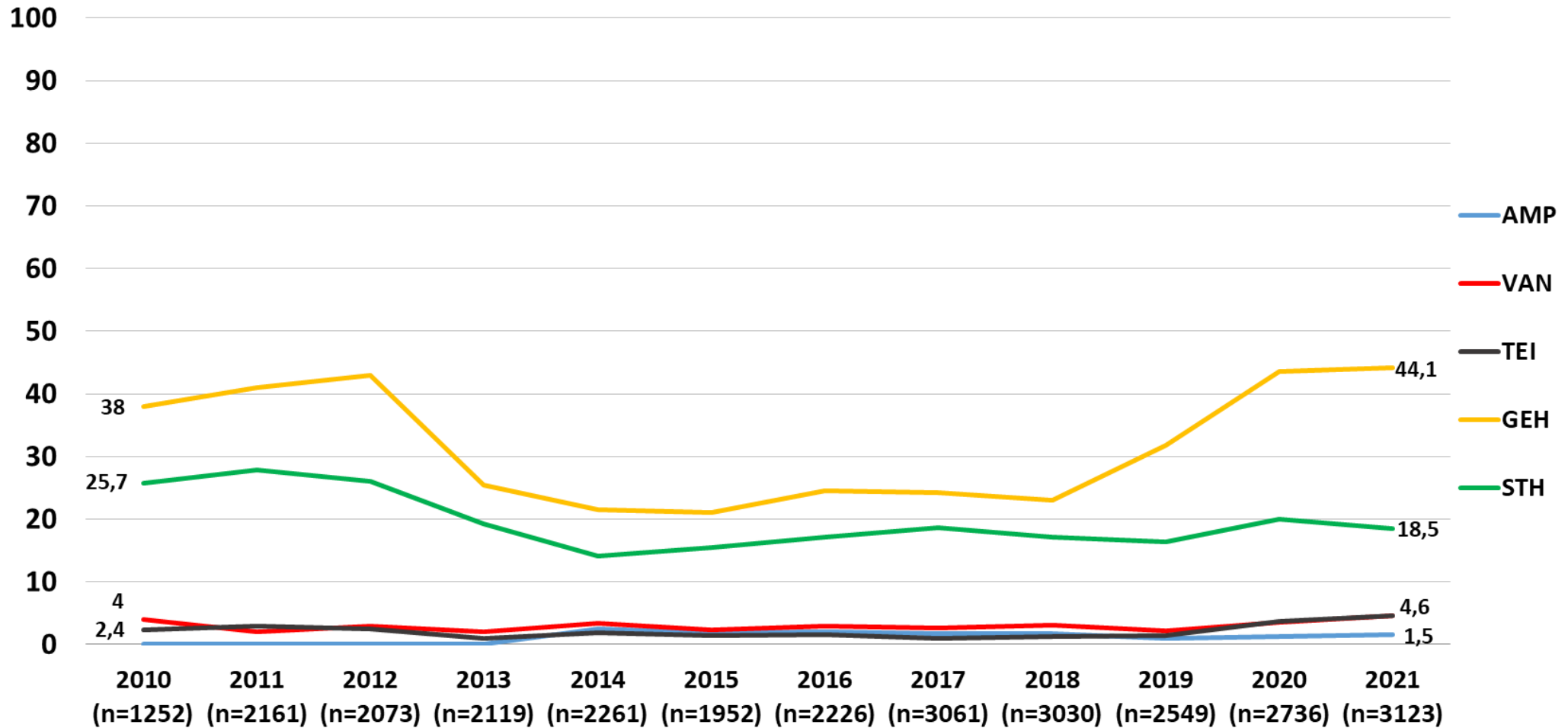
# Vigilância da resistência

TRABAJANDO  
JUNTOS  
PARA COMBATIR  
LA RESISTENCIA  
A LOS ANTIMICROBIANOS

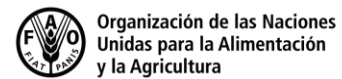


***Enterococcus faecalis***  
**Infecciones de origen hospitalar (n: 28543)**  
**Rede WHONET Argentina 2010-2021**

**R Van 4,6%**

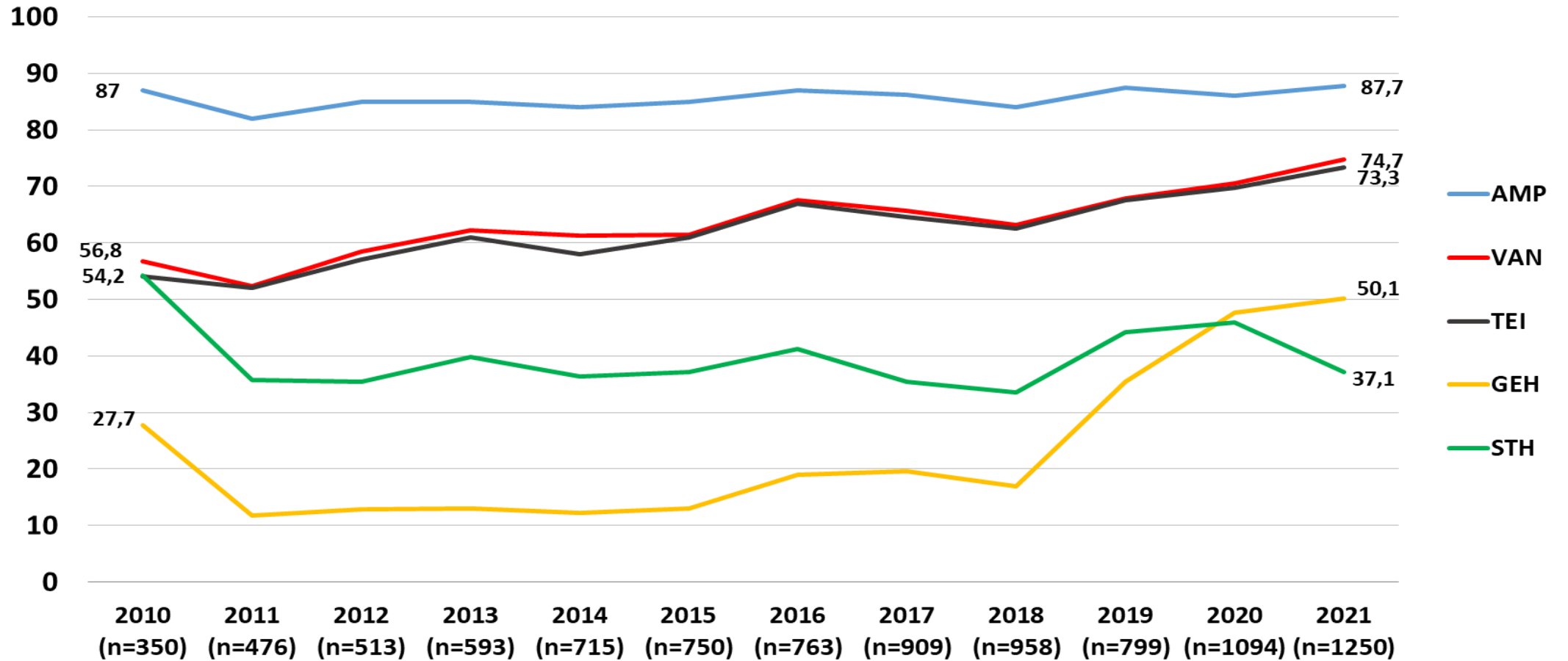


**TRABAJANDO  
 JUNTOS  
 PARA COMBATIR  
 LA RESISTENCIA  
 A LOS ANTIMICROBIANOS**

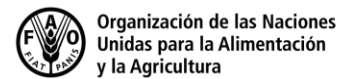


***Enterococcus faecium***  
**Infecções de origem hospitalar (n: 9170)**  
**Rede WHONET Argentina 2010-2021**

**R Van 74,7%**

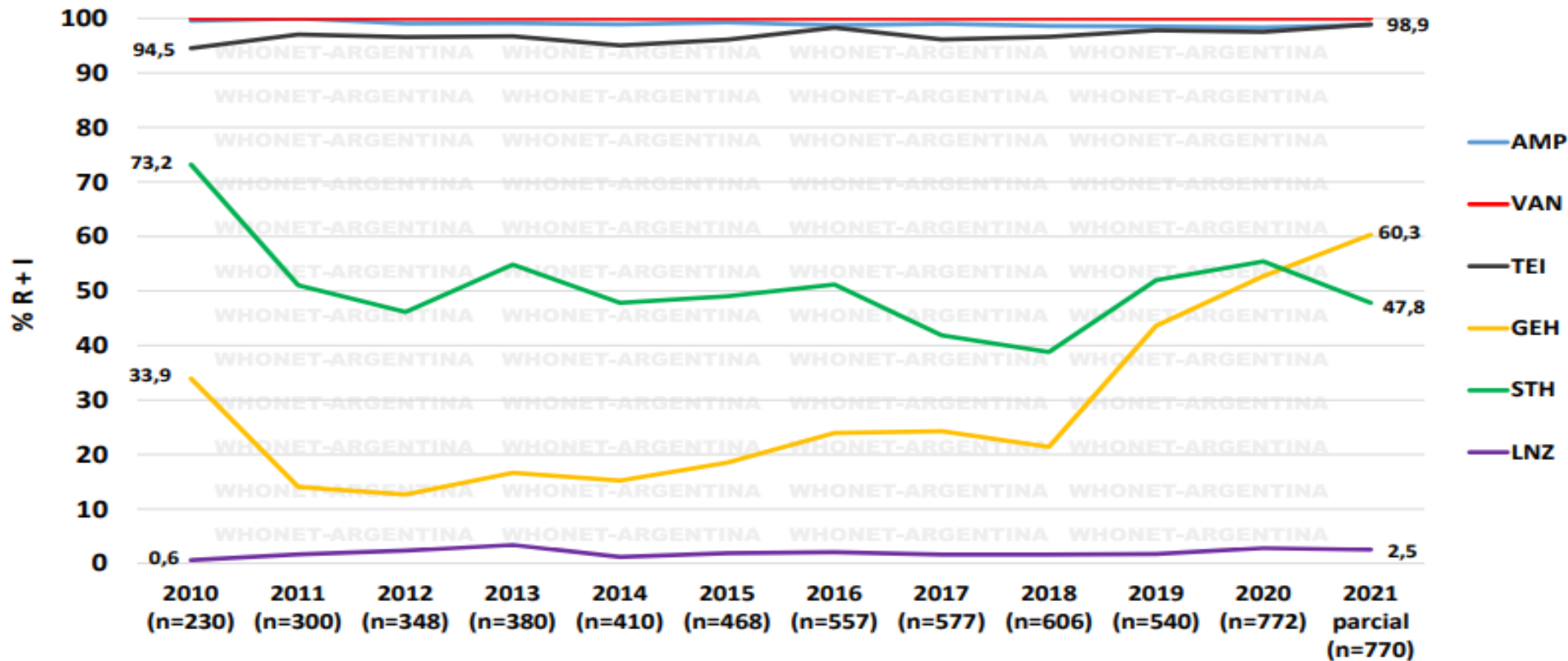


TRABAJANDO  
 JUNTOS  
 PARA COMBATIR  
 LA RESISTENCIA  
 A LOS ANTIMICROBIANOS



# Enterococcus faecium Vancomicina Resistente

n= 5.958



Servicio Antimicrobianos - Laboratorio Nacional y Regional de Referencia en Resistencia a los Antimicrobianos  
INEI ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán"

TRABAJANDO  
JUNTOS  
PARA COMBATIR  
LA RESISTENCIA  
A LOS ANTIMICROBIANOS

# Epidemiología molecular

TRABAJANDO  
JUNTOS  
PARA COMBATIR  
LA RESISTENCIA  
A LOS ANTIMICROBIANOS





# EPIDEMIOLOGIA DE VRE

## AMÉRICA

Origem hospitalar

Uso de VAN, cefalos 3ra.,  
antianaeróbios

VRE: Efm 87%  
Efa 14%

## EUROPA

Origem na comunidade

Uso de avoparcina (até 1997)  
em animais de granja

VRE: Efm 74%  
Efa 26%

# 2002 MLST *E. faecium*

A MAIORIA DE INFECÇÕES CLÍNICAS E SURTOS HOSPITALARES

## COMPLEXO CLONAL 17 (CC17)

Resistência a AMP e CIP

Possível ILHA DE PATOGENICIDADE  
gene *esp* (ESP proteína de superfície)  
Outros fatores de virulência

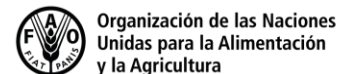
DISTRIBUÍDO EM TODO O MUNDO

*Willems*. Lancet 2001. 357:853-855

*Shankar*. Nature 2002. 417:746-750

Leavis. J. Bacteriol. 2004. 186: 672-682

TRABAJANDO  
JUNTOS  
PARA COMBATIR  
LA RESISTENCIA  
A LOS ANTIMICROBIANOS



***Efm* ST17 (precursor do CC17)**

**Proceso de adaptação em vários passos**



**Adquiriu genes de R AMP e genes de virulência  
Eventos de transferência horizontal e recombinação**

**Genes de R CIP**

**Incremento em frequência**

**Facilitando suas possibilidades adaptativas  
e diversificação genética**



**COMPLEXO CLONAL 17 (CC17)**

**CAPITALISMO GENÉTICO: O rico tende a se tornar cada vez mais rico**



# Identification of high-risk enterococcal clonal complexes (Leavis, Bonten e Willems)

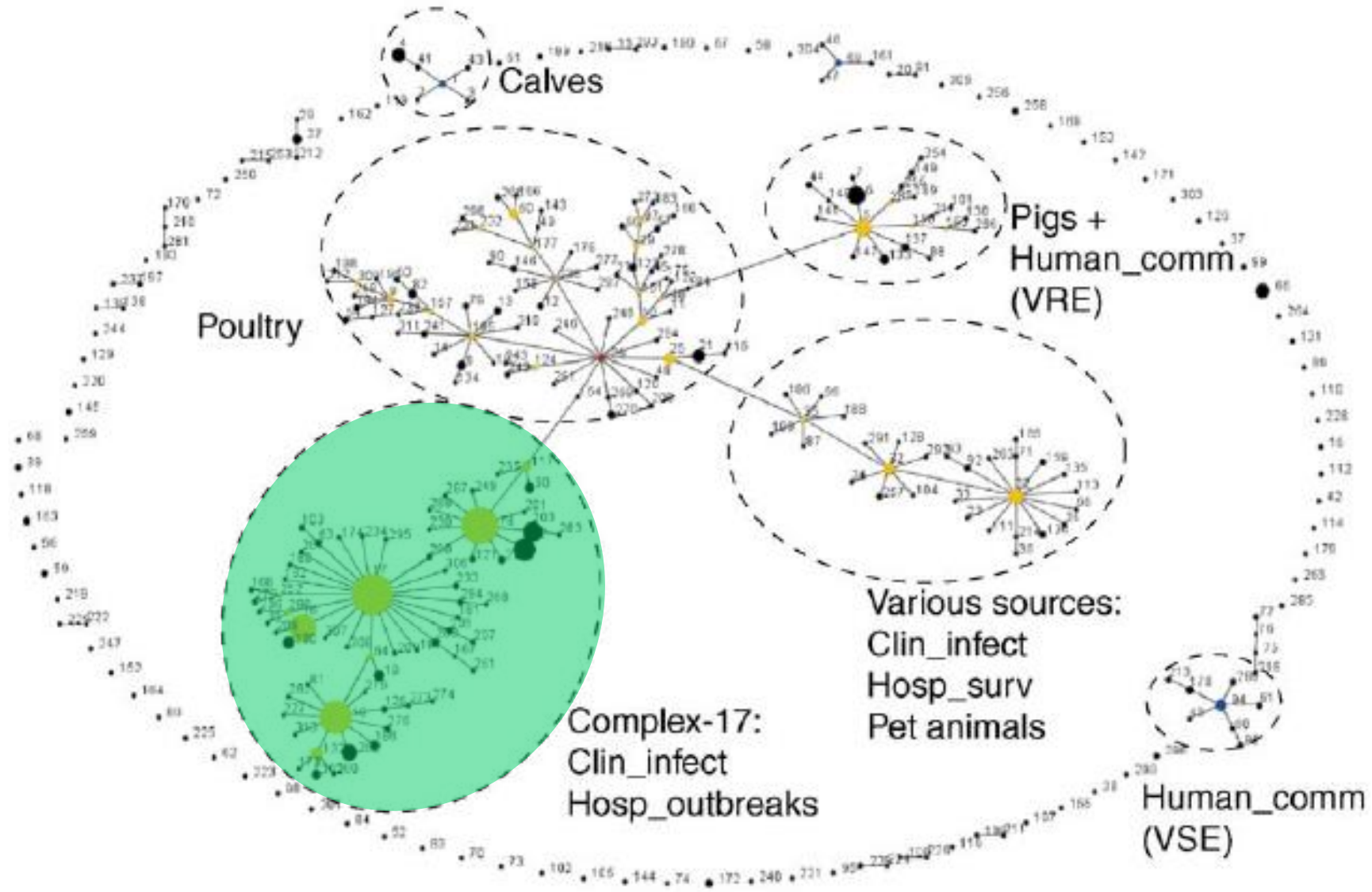


Diagrama de eBURST de 855 *E. faecium*

Os N.º correspondem aos ST (*sequence types*), as linhas conectam SLV (*single locus variants*): STs que diferem em um único alelo

**COMPLEXO CLONAL 17 (CC17): isolados de infecções clínicas e surtos hospitalares**

# A população de Efm está dominada por dois grupos filogenéticos ou clados

## Clado A

“clado hospitalar”  
> isolados AMP R

## Clado B

“associado à comunidade”  
indivíduos sadios, não hospitalizados

### A1

- Enriquecido em elementos genéticos móveis, genes de virulência e R ATB.
- Mais capacidade para colonizar e persistir em hospedeiros humanos

### A2

animais de granja

Galloway-Peña, *et al.* JID 2009 200:1566-73; W van Schaik, *et al.* CMI 2010 16:527-32; Werner G, *et al.* BMC Inf Dis 2011 11:80; Galloway-Peña, *et al.* 2012 Plos ONE 7:e30187.; Lebreton *et al.* 2013 mBio 4:e00534-13; Palmer KL, *et al.* 2012 mBio 3:1 e00318-11; Mikalsen T, *et al.* BMC Genomics 2015.16:282.

Clado B comensais humanos

Há 3000 anos  
Urbanização dos seres humanos  
Domesticação dos animais

Clado A ou "clado hospitalar"

A1 isolados clínicos

Há 75 anos  
Introdução dos antibióticos na  
medicina e na agricultura

A2 animais de granja

2776 ya (+/- 818 y)

- Infection
- Hospital fecal
- Human commensal fecal
- Animal
- Household pet (canine)
- Other

- Clade A1
- Clade A2
- Clade B
- Hybrid A1/B
- Bootstrap >85
- Bootstrap >70
- Bootstrap >55
- Bootstrap <55

- 1 Infection
- 10 Infections

Infectivity

74 ya (+/- 30 y)












B

A1

A2

Árvore de SNP baseado em alinhamentos concatenados de sequências de DNA de 1.344 genes core de cópia única em genomas 73 *E. faecium*.

# Apparent nosocomial adaptation of *Enterococcus faecalis* predates the modern hospital era

Anna K. Pöntinen <sup>1</sup>✉, Janetta Top<sup>2</sup>, Sergio Arredondo-Alonso<sup>1,2</sup>, Gerry Tonkin-Hill<sup>3</sup>, Ana R. Freitas <sup>4</sup>,  
Carla Novais<sup>4</sup>, Rebecca A. Gladstone<sup>1</sup>, Maiju Pesonen <sup>5</sup>, Rodrigo Meneses <sup>2</sup>, Henri Pesonen<sup>1</sup>,  
John A. Lees <sup>6</sup>, Dorota Jamrozyc <sup>3</sup>, Stephen D. Bentley <sup>3</sup>, Val F. Lanza<sup>7</sup>, Carmen Torres <sup>8</sup>, Luisa Peixe<sup>4</sup>,  
Teresa M. Coque<sup>9,10</sup>, Julian Parkhill <sup>11,12</sup>, Anita C. Schürch <sup>2,14</sup>, Rob J. L. Willems<sup>2,14</sup> &  
Jukka Corander <sup>1,3,13,14</sup>✉

2027 *E. faecalis*

isolados entre 1936 (era pré-antibiótica) e 2018,

Aves silvestres, mamíferos, humanos saudáveis e pacientes hospitalizados

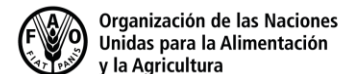
WGS

335 *long reads*

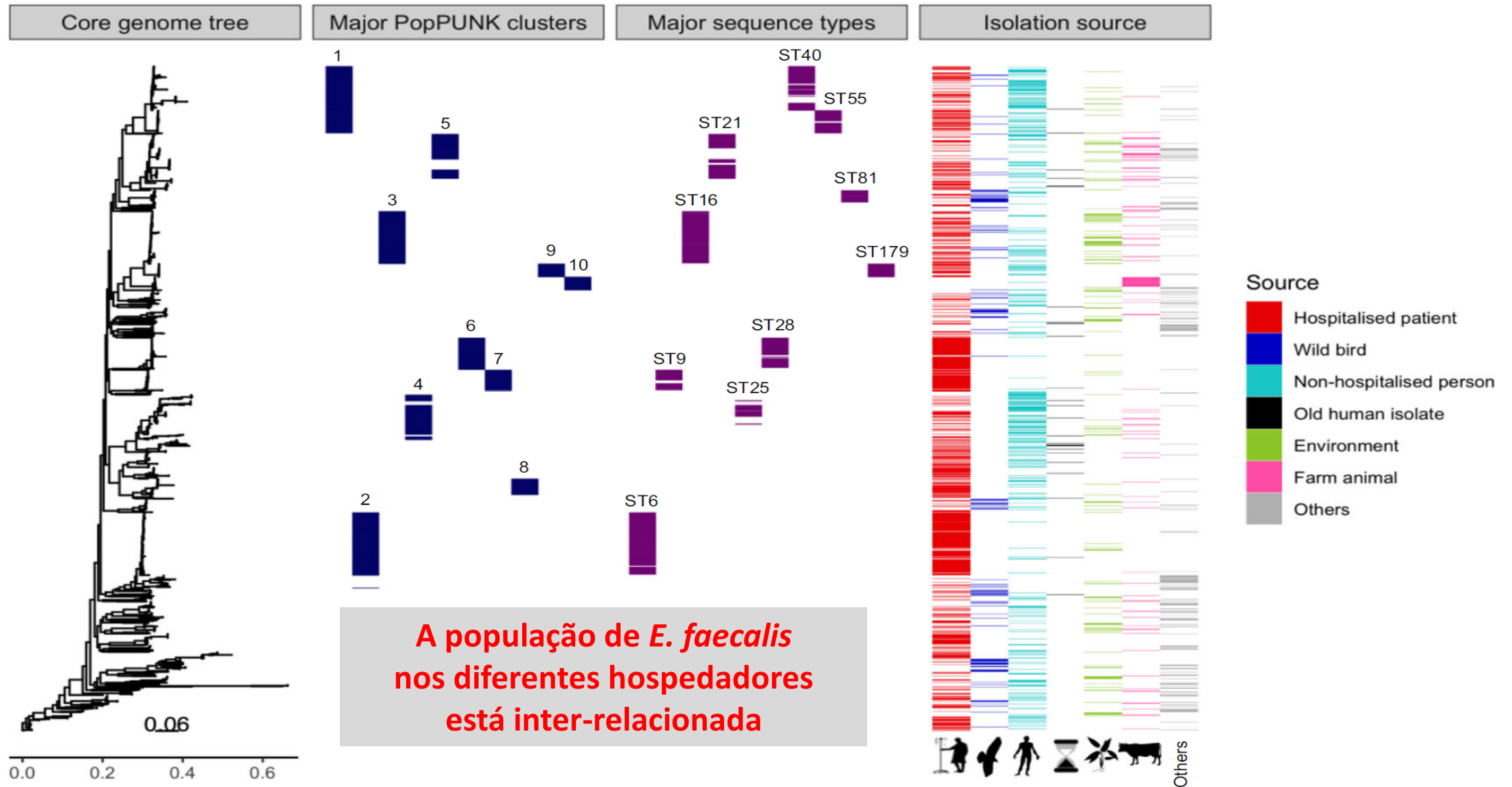
**Avaliar mudanças do genoma que permitem sua adaptação a diversos nichos ecológicos bem como o ganho e a perda de plasmídeos na população**

Pöntinen AK, *et al.* Nature Commun 2021

TRABAJANDO  
JUNTOS  
PARA COMBATIR  
LA RESISTENCIA  
A LOS ANTIMICROBIANOS



# *E. faecalis*: Diversidade de linhagens para cada uma das fontes



# Estructura populacional de ENTEROCOCOS

## ***E. faecium* muestra una linhagem fortemente asociada a infección hospitalar**

Subpoblaciones específicas do hospedeiro

Maior tamanho do genoma em isolados hospitalares

*E. faecium* é ecologicamente especialista

## **Os isolados hospitalares de *E. faecalis* não se associam a uma determinada linhagem**

Agrupamento pangenômico

Dispersão de genótipos individuais de diferentes origens e sítios de amostragem

Tamanhos de genoma estáveis em diversas fontes e anos de isolamento

*E. faecalis* é ecologicamente generalista

MUITO OBRIGADA!!!

TRABAJANDO  
JUNTOS  
PARA COMBATIR  
LA RESISTENCIA  
A LOS ANTIMICROBIANOS

