RPDI
Maio > Agosto 2014 / Vol. 10 > N.º 2

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Análise retrospetiva de infeções em doentes submetidos a colocação de prótese do joelho e da anca do Hospital da Prelada

Retrospective analysis of infections in patients submitted to hip and knee replacement admitted to Hospital da Prelada

/ A. Santos / J. Saavedra / H. Ferreira
Hospital da Prelada; Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:
Helena Ferreira
Faculdade de Farmácia Universidade do Porto
Microbiologia – Departamento de Ciências Biológicas
e-mail: hferr@ff.up.pt

Artigo recebido em
09/05/2014
Artigo aceite para publicação em
28/07/2014

/ Resumo

O agente patogénico que causa, mais frequentemente, infeções nosocomiais continua a ser *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. Contudo, maior importância deve ser dada a *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina, pois *Staphylococcus epidermidis* é responsável por 40% a 90% das infeções associadas a dispositivos médicos, como cateteres e próteses. *Staphylococcus epidermidis* é, também, capaz de acumular múltiplos determinantes de resistência a antibióticos.

Durante um estudo realizado no Hospital da Prelada (HP), em pacientes submetidos a colocação ou revisão de prótese do joelho e da anca, verificou-se que o agente etiológico de infeção mais comum no período pós-operatório é *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina (20,5%). Este microrganismo é um agente importante de infeção nesta instituição, contando com 5,5% das infeções em 2011, uma incidência semelhante à de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina nesse ano (6,2%). Assim, sugere-se, tal como já foi referido na literatura, que maior atenção seja dada a *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina, podendo mesmo justificar-se a realização da pesquisa de reservatórios ou de um protocolo de despiste de colonização, em pacientes com previsão de colocação ou revisão de prótese do joelho e da anca, já que *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina é considerado um importante agente de infeção em cirurgias ortopédicas, nomeadamente de colocação de próteses da anca.

Palavras-chave: *Staphylococcus epidermidis*; MRSE; cirurgia ortopédica.

/ Abstract

The most frequent multiresistant nosocomial pathogen continues to be Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA). However, more relevance should be given to Methicillin-Resistant Staphylococcus epidermidis (MRSE). Staphylococcus epidermidis (S. epidermidis) is responsible for 40% to 90% of the hospital infections associated to medical devices, such as catheters and orthopedic prosthesis. S. epidermidis can also accumulate several antibiotic resistance determinants. During this study we found that the most prevalent agent causing infection in the post-operative period, in patients submitted to hip and knee replacement, was MRSE (20,5%). This microorganism is an important cause of infection in this health-care institution being responsible for 5,5% of the infections in 2011, similar to MRSA in that year (6,2%). Thus, it is suggested, as it has already been done by others, that more attention should be given to MRSE, and that it may be justified to carry out a screening for MRSE colonization in patients eligible to hip and knee replacement, once it is a frequent cause of infection in orthopedic surgeries, particularly in hip replacement surgeries.

Keywords: Staphylococcus epidermidis; MRSE; orthopedic surgery.

/ Introdução

Staphylococcus epidermidis (*S. epidermidis*) é um dos principais colonizadores da pele do ser humano, podendo tornar-se patogénico em casos de lesão cutânea ou de vulnerabilidade do hospedeiro[1].

No ambiente hospitalar, *S. epidermidis* é dos microrganismos patogénicos mais importantes em cirurgia ortopédica, nomeadamente associada à colocação de próteses, sendo responsável por 40% a 90% das infeções associadas a dispositivos médicos, como os cateteres[1]. Também na cirurgia ortopédica este é um agente de infeção importante, uma vez que, os agentes etiológicos mais comuns, nomeadamente na infeção da prótese da anca, são *S. epidermidis* e *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)[2].

A capacidade de formar biofilmes é responsável pelo sucesso de *S. epidermidis* como agente de infeção[1] e é apontado como o principal fator de virulência deste microrganismo. Os biofilmes protegem as bactérias da ação dos antibióticos e evitam a quimiotaxia e a fagocitose, protegendo-as, assim, do sistema imunitário do hospedeiro[3]. *S. epidermidis* é, também, capaz de acumular múltiplos determinantes de resistência a antibióticos. De particular relevância são as estirpes de *S. epidermidis* resistentes à meticilina (MRSE; *methicillin-resistant S. epidermidis*)[4]. Em *S. epidermidis*, a resistência à meticilina é conferida, tal como nas estirpes de MRSA, pelo gene *mecA*, localizado no elemento genético móvel *SCCmec* (Staphylococcal Cassette chromosome *mec*)[5,6]. A informação disponível sugere que o elemento SCC*mec* em *S. epidermidis* se insere, tal como em *S. aureus*, num local específico do cromossoma (orfX) e que tem uma estrutura semelhante àquela descrita para *S. aureus*[7,8]. Contudo, existe uma grande variedade de tipos de SCC*mec* em *S. epidermidis*, e em outros *Staphylococcus* coagulase negativa, ainda por caracterizar[9,10].

A epidemiologia de MRSE começa a merecer maior atenção, talvez por ser um agente patogénico emergente ou por ser típico de determinado nicho – as cirurgias ortopédicas. Num estudo conduzido em Portugal, a prevalência de colonização nasal por *S. epidermidis*, em indivíduos saudáveis, foi de 54%. Já a prevalência encontrada para a colonização por MRSE foi de apenas 7%, no mesmo grupo de indivíduos. Contudo, no ambiente hospitalar a prevalência de colonização nasal por MRSE mostrou-se mais elevada, chegando aos 30%[1].

Apesar de haver conhecimento de surtos clonais ou clones dominantes, particularmente em ambientes hospitalares[11,12], estudos sugerem que as estirpes de MRSE são muito diversas[13]. Num estudo de Rolo e colaboradores, verificou-se que a frequência e a diversidade genética dos SCC*mec* são mais elevadas no ambiente hospitalar que na comunidade[1]. Por outro lado, nas estirpes de MRSE da comunidade (CA-MRSE; *community-acquired/associated* MRSE) foi encontrada uma baixa frequência

de multirresistência, o que contrasta com os isolados encontrados em ambiente hospitalar em que a multirresistência era frequente. Estes dados sugerem que as estirpes de CA-MRSE não funcionam, provavelmente, como um reservatório primário de elementos SCC*mec* e de determinantes de resistência a antibióticos para outras espécies patogénicas, como, por exemplo, *S. aureus*[1].

As diferenças observadas em relação à frequência de elementos SCC*mec* entre o ambiente hospitalar e a comunidade sugerem que o ambiente hospitalar promove, de alguma forma, a excisão/aquisição de elementos SCC*mec* e disseminação dos mesmos na flora hospitalar[1]. Contudo, não se pode deixar de considerar a hipótese de que a frequência elevada de elementos SCC*mec* no ambiente hospitalar se possa dever à seleção de estirpes de MRSE, que podem ter ocorrido quer no ambiente hospitalar, quer na comunidade[1]. Também o facto de o hospital poder possuir um vasto reservatório de vários tipos de SCC*mec* presentes em outras espécies coagulase negativa, poderá contribuir para a diversidade observada em *S. epidermidis*[1]. Por outro lado, este elevado número de tipos de SCC*mec* presentes em *S. epidermidis*, bem como em outras espécies coagulase negativa, constitui um vasto reservatório de novos tipos de SCC*mec* para outras estirpes de *Staphylococcus*, nomeadamente de *S. aureus*[1], podendo contribuir para a complexidade da ecologia bacteriana hospitalar dos isolados multirresistentes aos antibióticos. Assim, torna-se relevante que as unidades de cuidados de saúde, especialmente aquelas com unidades ortopédicas, reconheçam a importância das estirpes MRSE na ecologia hospitalar e como importantes agentes de infeção, para adotarem medidas preventivas e de controlo de infeção adequadas.

Ao longo de um estudo realizado em utentes do Hospital da Prelada, que tinha como objetivo o estudo da prevalência da colonização nasal por MRSA (dados não publicados), encontrou-se uma realidade para a qual não se estava desperto, e que se prende com a problemática da infecção pós operatória por MRSE, particularmente em doentes submetidos a colocação ou revisão de prótese da anca ou do joelho.

/ Material e Métodos

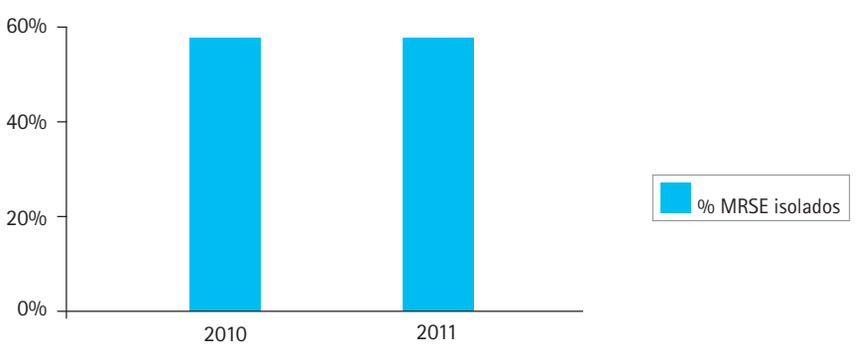
População de estudo

O estudo incidiu sobre indivíduos admitidos no Hospital da Prelada para cirurgia ortopédica de colocação e revisão de próteses da anca ou do joelho.

Procedeu-se à recolha de dados de 27 de junho de 2011 a 29 de março de 2012, tendo-se estudado um total de 890 utentes. Destes 890 utentes, 626 são do género feminino (70,34%) e 264 do género masculino (29,66%), apresentando uma média de idades de 67 ± 9 anos.

Realizou-se uma análise retrospetiva dos exames bacteriológicos dos utentes intervenientes no estudo, em internamentos anteriores, no HP. Também se efetuou um estudo das análises bacteriológicas dos mesmos indivíduos no seu internamento, após despiste de colonização nasal por MRSA. Foram considerados para estudo, todos os produtos biológicos, sendo que 85% dos mesmos eram exsudados articulares (tabela 1).

FIGURA 1



Percentagem de Isolados de MRSE nos anos 2010 e 2011, em relação ao total de isolados de *S. epidermidis*

TABELA 1: TIPOS DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS CONSIDERADAS NO ESTUDO

Tipo de amostra e localização anatómica	N	%	MRSE isolado por tipo de amostra	Prevalência de MRSE por tipo de amostra (%)
Exsudado Articular Anca	10	16,67	3	30
Exsudado Articular Joelho	7	11,67	0	0
Líquido Articular Anca	8	13,33	3	37,5
Líquido Articular Joelho	10	16,67	4	40
Pús Anca	11	18,33	1	9,09
Pús Joelho	5	8,33	1	20
Hemocultura	2	3,33	0	0
Urina	5	8,33	1	20
Ponta de Catéter	1	1,67	0	0
Pús de sutura abdominal	1	1,67	0	0
Total	60	100	13	

Tratamento estatístico

A análise estatística dos dados foi efetuada utilizando o programa informático SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*). Os resultados foram descritos como proporções ou como médias ± desvio padrão.

/ Resultados

Análises bacteriológicas anteriores

Nos utentes com internamentos prévios no HP (até 12 meses), fez-se a pesquisa de eventuais estudos bacteriológicos em diferentes produtos biológicos em que a maioria dos resultados foram obtidos a partir de exsudados articulares (tabela 1). Dos 890 utentes participantes do estudo, 12 (1,35%) tinham estudos bacteriológicos anteriores positivos. Os microrganismos isolados estão representados na tabela 2.

O agente etiológico mais frequente nas infeções prévias a este internamento foi MRSE (27,78%), seguido por MSSE (11,11%) e *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) (11,11%).

Destes 12 utentes com história prévia de infeção, 6 (50%) desenvolveram infeção no período pós-operatório, aquando do seu internamento, no período de realização deste estudo (tabela 3, utentes 405, 426, 721, 722, 766 e 777).

Em três dos seis utentes que apresentam infeção pré e pós-operatória (50%), o agente previamente isolado como causador de infeção foi MRSE. Em quatro destes seis utentes (66,66%), o agente etiológico que causou infeção num internamento prévio é o mesmo agente etiológico da infeção neste pós-operatório (tabela III, utentes 405 e 721). Num dos casos (utente 721), a infeção no internamento prévio foi causada por MRSE e no internamento que decorreu durante o presente estudo, o agente

TABELA 2: MICRORGANISMOS ISOLADOS EM INTERNAMENTOS PRÉVIOS NO HOSPITAL DA PRELADA

Microrganismo	N	%
MSSA*	1	5,56
MSSE**	2	11,11
MRSE***	5	27,78
Staphylococcus hominis	1	5,56
Staphylococcus lugdunensis	1	5,56
Staphylococcus capitis	1	5,56
Streptococcus agalactiae	1	5,56
Enterococcus faecalis	1	5,56
Proteus mirabilis	1	5,56
Enterobacter cloacae	2	11,11
Pseudomonas aeruginosa	1	5,56
Candida albicans	1	5,56

**MSSA*: *Staphylococcus aureus* suscetível à meticilina
***MSSE*: *Staphylococcus epidermidis* suscetível à meticilina
****MRSE*: *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina

causal de infeção foi *Staphylococcus capitis*. O outro caso (utente 405), apresentou-se mais complicado e está resumido na tabela 4.

Análises bacteriológicas posteriores

De Julho a Dezembro de 2011 foram realizadas 634 intervenções cirúrgicas para colocação de prótese da anca ou do joelho. Em igual período, 26 utentes (4,1%) desenvolveram infeções no pós-operatório (tabela 3) cujos isolados foram obtidos a partir dos produtos biológicos indicados na tabela 1. Os microrganismos isolados estão representados na tabela 5.

Prevalência de infeção por MRSE

No HP, no ano de 2010, foram identificados 72 isolados de MRSE como agentes causadores de infeção, nomeadamente do local cirúrgico (tabela 1) o que corresponde a 7,28% do total de infeções nesse ano e a 55,38% das infeções por *S. epidermidis*. Já no ano de 2011, foram obtidos 46 isolados de MRSE causadores de infeção, o que corresponde a 5,48% do total de microrganismos isolados no HP e a 54,76% das infeções por *S. epidermidis* (figura 1). *S. epidermidis*, e particularmente MRSE, é, pois, um importante agente causador de infeção nesta instituição de saúde.

/ Discussão

No decorrer de um estudo efetuado no HP, cuja base era a problemática de MRSA (dados não publicados), verificou-se que os isolados de MRSE poderão constituir também um problema digno de atenção.

No ambiente hospitalar e particularmente nas cirurgias envolvendo a colocação de próteses ortopédicas, *S. epidermidis* é

TABELA 3: MICRORGANISMOS ISOLADOS EM UTENTES COM ESTUDOS BACTERIOLÓGICOS POSITIVOS EM INTERNAMENTOS PRÉVIOS E NO PÓS-OPERATÓRIO, APÓS DESPISTE DE COLONIZAÇÃO POR MRSA

Utente	Produto	Localização Anatómica	Isolados em Internamentos Prévios	Isolados no Pós-Operatório (Durante o Estudo)
185	Pús	Sutura Abdominal	*Candida albicans*	
384	Pús	Anca	*Enterobacter cloacae*	
405	Exsudado	Anca	MRSE*	
	Exsudado	Anca	MRSE*	
	Líquido Articular	Anca	MRSE*	
	Urina			*Klebsiella pneumoniae*
	Pús	Anca		*Staphylococcus hominis*
	Líquido Articular	Anca		*Proteus mirabilis*
	Pús	Anca		*Morganella morganii; Providencia stuartii*
	Pús	Anca		*Providencia stuartii*
426	Pús	Anca	MSSA**	
	Pús	Anca		MSSA**
	Líquido Articular	Anca		MSSA**
	Pús	Anca		Escherichia coli
	Pús	Anca		*Morganella morganii; Escherichia coli*
	Pús	Anca		*Morganella morganii; Escherichia coli*
	Pús	Anca		*MSSE***; Enterococcus faecium*
450	Pús	Anca	MRSE*	
523	Pús	Joelho	MSSE***	
	Líquido Articular	Joelho	*Pseudomonas aeruginosa; Enterobacter cloacae*	
593	Pús	Anca	*Staphylococcus epidermidis; Staphylococcus hominis; Staphylococcus lugdunensis*	
	Líquido Articular	Anca	*Streptococcus agalactiae*	
721	Líquido Articular	Joelho	MRSE*	
	Líquido Articular	Joelho		*Staphylococcus capitis*
722	Pús	Joelho	*Staphylococcus capitis*	
	Líquido Articular	Joelho		*Staphylococcus capitis*
766	Pús	Joelho	MRSE*	
	Exsudado	Joelho		MRSE*
777	Líquido Articular	Anca	MSSE***	
	Líquido Articular	Anca		MSSE***
	Líquido Articular	Anca		MSSE***
810	Exsudado	Joelho	*Proteus mirabilis; Enterococcus faecalis*	
	Exsudado	Joelho	*Proteus mirabilis; Enterococcus faecalis*	
	Pús	Joelho	*Proteus mirabilis*	

**MRSE: Staphylococcus epidermidis resistente à meticilina; **MSSA: Staphylococcus aureus suscetível à meticilina; ***MSSE: Staphylococcus epidermidis suscetível à meticilina.*

TABELA 4: HISTÓRICO DO UTENTE 405

Produto	Isolados em Internamentos Prévios	Isolados no Pós-operatório (durante o estudo)
Exsudado	MRSE*	
Exsudado	MRSE*	
Exsudado	MRSE*	
Urina		*Klebsiella pneumoniae*
Pús		*Staphylococcus hominis*
Líquido articular		*Proteus mirabilis*
Pús		*Morganella morganii e Providencia stuartii*
Pús		*Providencia stuartii*

**MRSE: Staphylococcus epidermidis resistente à meticilina.*

Utente que apresentou infeção no pós-operatório por agentes etiológicos distintos daqueles em internamentos prévio

dos agentes patogénicos mais relevantes[1], merecendo, como já foi referido, um estudo aprofundado de forma a serem adotadas medidas preventivas e de controlo de infeção adequadas.

Em 2011 a prevalência de MRSE, face ao total de infeções no HP, foi de 5,48%, uma taxa de incidência semelhante à de MRSA nesse ano (6,2%). Em relação ao total de isolados de *S. epidermidis*, MRSE corresponde a 54,76%.

Efetuou-se um estudo retrospetivo das infeções desenvolvidas pelos utentes intervenientes no estudo, em internamentos prévios no HP. Os agentes etiológicos mais frequentes foram MRSE (27,78%) e MSSE (11,11%), a par com *E. cloacae* (11,11%). Esta análise retrospetiva dos isolados responsáveis por infeção demonstrou uma realidade até então não valorizada, e que tem a ver com a incidência/prevalência de infeções por MRSE, alertando para a necessidade de uma nova atitude face a este microrganismo.

Como o estudo dos isolados de MRSE não fazia parte dos objetivos iniciais, não se efetuou o estudo da colonização nasal por MRSE, o que poderia ter sido relevante.

Mohanty *et al* no seu estudo retrospetivo encontraram, também, maior prevalência de infeção no pós-operatório por MRSE que por MRSA, o que leva os autores a sugerir a realização de um despiste também para colonização por MRSE[14].

Infeções por *S. epidermidis,* nomeadamente MRSE, estão associadas à presença de dispositivos médicos, como cateteres[1]. Na cirurgia ortopédica são agentes importantes de infeção[2], dados que vêm ao encontro do descrito neste estudo e para os quais não se estava, até onde temos conhecimento, desperto.

A capacidade de formar biofilmes é responsável pelo sucesso do *S. epidermidis* como agente de infeção[1] e é considerado o seu principal fator de virulência[3]. Esta capacidade alerta também para a possibilidade de facilmente ocorrer disseminação de isolados através de objectos, bem como para a possibilidade de instalação de biofilmes contendo MRSE em dispositivos médicos, como as próteses. A disseminação de *S. epidermidis* e MRSE por contacto direto, sendo os prestadores de cuidados de saúde os principais veículos, terá de ser tida, igualmente, em consideração, na abordagem da problemática das infeções por MRSE.

Políticas preventivas face a MRSE são necessárias, uma vez que estas estirpes são, também, capazes de acumular múltiplos determinantes de resistência e constituem uma vasta fonte de elementos SCC*mec* para bactérias mais virulentas, como MRSA[1]. Este facto torna-se ainda mais relevante quando se toma em consideração a possibilidade de ocorrência de biofilmes mistos, com estirpes de MRSE e MRSA[15].

TABELA 5: MICRORGANISMOS ISOLADOS NO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO		
Microrganismo	N	%
MSSA*	6	15,4
MRSA**	1	2,6
*Staphylococcus epidermidis (não MRSE***)*	2	5,1
MRSE***	8	20,5
Staphylococcus haemolyticus	1	2,6
Staphylococcus hominis	1	2,6
Staphylococcus capitis	1	2,6
Enterococcus faecalis	1	2,6
Enterococcus faecium	1	2,6
Escherichia coli	3	7,7
Proteus mirabilis	4	10,3
Klebsiella pneumoniae	2	5,1
Enterobacter cloacae	1	2,6
Morganella morganii	3	7,7
Pseudomonas areruginosa	2	5,1
Providencia stuartii	1	2,6
Candida albicans	1	2,6

**MSSA: Staphylococcus aureus suscetível à meticilina.*

***MRSA: Staphylococcus aureus resistente à meticilina.*

****MRSE: Staphylococcus epidermidis resistente à meticilina.*

Aquando da planificação de medidas preventivas de disseminação e infeção por MRSE deverá ter-se em conta que as infeções por MRSE estão, como já foi referido, associadas à presença de dispositivos médicos como cateteres e próteses[2]. A sua capacidade de formar biofilmes[1] e o facto de *S. epidermidis* serem microrganismos comensais da pele[3], levanta a possibilidade da transmissão por fómites, por dispositivos médicos, pelos prestadores de cuidados e mesmo contaminação cruzada entre utentes.

Estes resultados demonstram relevância para o conhecimento da realidade do HP, permitindo a orientação de medidas para a prevenção de infeções por agentes que, na atualidade, apresentam elevada prevalência.

/ Bibliografia

1 - Rolo J, de Lencastre H, Miragaia M. Strategies of adaptation of *Staphylococcus epidermidis* to hospital and community: amplification and diversification of *SCCmec*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2012. (67), 1333-1341.

2 - Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Medical Weekly* 2005; *135*, 243-251.

3 - Ferreira W, Sousa J. *Microbiologia*. Vol. 2: Lidel; 2000.

4 - Miragaia M, Couto I, Pereira S, Kristinsson K, Westh H, Jarlov J, et al. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* clones: evidence of geographic dissemination. *Journal of Clinical Microbiology* 2002; *40*(2), 430-438.

5 - IWG-SCC. Classification of *Staphylococcal Cassette Chromosome mec* (*SCCmec*): guidance for reporting novel *SCCmec* elements. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009; *53*(12): 4961-4967.

6 - Matsuhashi M, Song M, Ishino F, Wachi M, Doi MI, Ubukata K, et al. Molecular cloning of the gene of a penicillin-binding protein supposed to cause high resistance to β-lactam antibiotics in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology* 1986; *167*(3), 975-980.

7 - Stevens D, Bisno A, Chambers H, Everett E, Dellinger P, Goldstein E, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clinical Infectious Diseases* 2005; *41*, 1373-1406.

8 - Wisplinghoff H, Rosato A, Enright M, Noto M, Craig W, Archer G. Related clones containing *SCCmec* type IV predominate among clinically significant *Staphylococcus epidermidis* isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2003; *47*(11), 3574-3579.

9 - Miragaia M, Carriço J, Thomas J, Couto I, Enright M, de Lencastre H. Comparison of molecular typing methods for characterization of *Staphylococcus epidermidis*: proposal for clone definition. *Journal of Clinical Microbiology* 2008; *46*(1), 118-129.

10 - Hanssen A, Sollid J. Multiple *staphylococcal cassette chromosomes* and allelic variants of *cassette chromosome recombinases* in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *staphylococci* from Norway. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2007; *51*(5): 1671-1677.

11 - Kelly S, Collins J, Maguire M, Gowing C, Flanagan M, Donnelly M, Murphy P. An outbreak of colonization with linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* in an intensive therapy unit. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008; *61*, 901-907.

12 - Klingenberg C, Ronnestad A, Anderson A, Abrahamsen T, Zorman J, Villaruz, et al. Persistent strains of coagulase-negative *staphylococci* in a neonatal intensive care unit: virulence factors and invasiveness. *Clinical Microbiology and Infecion* 2007; *13*, 1100-1111.

13 - Jamaluddin T, Kuwahara-Arai K, Hisata K, Terasawa M, Cui L, Baba, et al. Extreme genetic diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* strains disseminated among healthy Japanese children. *Journal of Clinical Microbiology* 2008; *46*(11), 3778-3783.

14 - Mohanty S, Kay P. Infetion in total joint replacements: why we screen MRSA when MRSE is the problem? *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2004; *86-B*(2), 266-268

15 - Stoodley P, Conti S, DeMeo P, Nistico L, Melton-Kreft R, Johnson S, et al. Characterization of a mixed MRSA/MRSE biofilm in an explanted total ankle arthroplasty. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 2011; *62*(1), 66-74.