UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MICHELE DE MOURA HENRIQUE BUENO

PESQUISA DA HETERORRESISTÊNCIA À VANCOMICINA EM *Staphylococcus aureus* ISOLADOS DE PACIENTES EM AMBIENTE HOSPITALAR

CURITIBA
2025

MICHELE DE MOURA HENRIQUE BUENO

PESQUISA DA HETERORRESISTÊNCIA À VANCOMICINA EM *Staphylococcus aureus* ISOLADOS DE PACIENTES EM AMBIENTE HOSPITALAR

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Microbiologia, Parasitologia e Patologia, no Setor de Ciências Biológicas, na Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Microbiologia. Orientadora: Prof.ª Dr.ª Keite da Silva Nogueira. Coorientadora Prof.ª Dr.ª Camila Marcon.

CURITIBA

2025

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SISTEMA DE BIBLIOTECAS – BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Bueno, M. M. H.
Pesquisa da heterorresistência à vancomicina em *Staphylococcus aureus* isolados de pacientes em ambiente hospitalar. / Michele de Moura Henrique Bueno. – Curitiba, 2025.
1 recurso on-line : PDF.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, Parasitologia e Patologia.
Orientadora: Prof.ª Dra. Keite da Silva Nogueira.
Coorientadora: Prof.ª Dra. Camila Marcon.

1. *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina. 2. Resistência à Vancomicina. 3. Morbidade. 4. Mortalidade. I. Nogueira, Keite da Silva, 1980-. II. Marcon, Camila, 1981-. III. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, Parasitologia e Patologia. IV. Título.

Bibliotecária: Rosilei Vilas Boas- CRB-9/939

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MICROBIOLOGIA, PARASITOLOGIA E PATOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **MICHELE DE MOURA HENRIQUE BUENO**, intitulada: **PESQUISA DA HETERORRESISTÊNCIA Á VANCOMICINA EM *Staphylococcus aureus* ISOLADOS DE PACIENTES EM AMBIENTE HOSPITALAR**, sob orientação da Profa. Dra. KEITE DA SILVA NOGUEIRA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 26 de Junho de 2025.

Assinatura Eletrônica
08/07/2025 10:32:04.0
KEITE DA SILVA NOGUEIRA
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
02/07/2025 15:55:25.0
DILAIR CAMARGO DE SOUZA
Avaliador Externo (COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS)

Assinatura Eletrônica
18/07/2025 15:57:07.0
LAURA LUCIA COGO
Avaliador Externo (COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS)

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.
Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 463479
Para autenticar este documento/assinatura, acesse https://siga.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp e insira o codigo 463479

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer a Deus, por tudo, pela saúde, por poder desenvolver esse trabalho e pela sua presença em minha vida. Mesmo em muitos momentos difíceis, de uma forma muito especial, sempre me sustentou e me direcionou pelo caminho certo. Uma palavra que guardo sempre em meu coração, está em 1 Coríntios 2: 9: ‘’ Olho não viu, nem ouvido ouviu, tampouco entrou no coração do homem as coisas que Deus preparou para aqueles que o amam’’. Obrigada por estar sempre à frente, guardando e guiando os meus caminhos. Toda honra e glória dou a Ti Senhor!

Também a minha mãe Angela Cordeiro, que sempre batalhou muito para dar as melhores condições e para podermos seguir uma carreira profissional. Ao meu esposo Ademar Bueno e minhas irmãs, Aline de Moura Henrique e Daniela de Moura Henrique Muchenski, por todo o apoio e amor. Todos são presentes de Deus na minha vida, amo muito vocês.

A minha orientadora Dra. Keite da Silva Nogueira, quero agradecer por ter aceitado me orientar e ser minha mentora nessa jornada de aprendizado. Obrigada pela sua dedicação, ensino, carinho e paciência. Você é uma referência profissional para mim.

Agradeço a Dra. Camila Marcon pela sua coorientação, dedicação, carinho também, pelas correções e dicas.

Quero agradecer a Dra. Dilair Camargo de Souza e a Dra. Laura Lúcia Cogo por terem aceitado participar da banca avaliadora. Acompanharam também a minha jornada. Fico muito feliz e honrada, com a presença de vocês.

A chefia do laboratório UACAP, quero agradecer a autorização na realização dessa pesquisa.

A equipe do laboratório de Bacteriologia da UACAP, sem exceções, agradeço a todos os analistas, técnicos da manhã, tarde e noite, por todo o carinho que me receberam e contribuíram com as minhas práticas. Quero agradecer a Ana Paula de Oliveira Thomaz por ter sido minha tutora de manhã, por toda contribuição na pesquisa, obrigada Deus te abençoe.

A equipe do laboratório de Virologia que compartilha com a bacteriologia a área da Biologia Molecular, obrigada pela colaboração no desenvolvimento da minha pesquisa.

Agradeço também aos funcionários da central de meios pela colaboração.

No setor onde trabalho atualmente, Diagnóstico Molecular das Falências Medulares (DMFM), quero agradecer a Dra. Daniela V. Pillonetto, minha chefe e meu colega de trabalho

RESUMO

Staphylococcus aureus é um microrganismo gram-positivo envolvido em infecções cutâneas e sistêmicas. Cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA) estão associadas a elevada morbimortalidade e são classificadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como prioridade crítica no enfrentamento da resistência antimicrobiana. Desde 1997, tem sido relatado o aumento na detecção do fenótipo de heterorresistência à vancomicina (hVISA) entre isolados MRSA. Essa forma de resistência pode não ser detectada por métodos laboratoriais convencionais, pois apresenta concentração inibitória mínima (CIM) aparentemente suscetível embora abrigue subpopulações resistentes. Considerando que tal fenótipo pode comprometer a eficácia terapêutica da vancomicina em infecções por *S. aureus*, o objetivo do estufoi avaliar a presença de heterorresistência à vancomicina em isolados clínicos de MRSA obtidos de pacientes atendidos no Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR). Entre março de 2023 e março de 2025, 95 isolados de MRSA provenientes de hemoculturas, lavado broncoalveolar, aspirado traqueal, abscessos, biópsias, escarro, secreções e urina foram selecionados. Todos os isolados incluídos no estudo tiveram a identificação confirmada por espectrometria de massa (MALDI-TOF), e a detecção do mecanismo de resistência à meticilina por reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção do gene *mecA*. O teste de sensibilidade antimicrobiana foi realizado pelo sistema automatizado Phoenix BD ® e a pesquisa de heterorresistência à vancomicina por triagem em ágar BHI com 4 µg/mL de vancomicina. Dados clínicos e sociodemográficos foram obtidos dos prontuários dos pacientes. Para a análise estatística foram realizados os testes Qui-quadrado ou teste exato de Fisher e estimadores de Kaplan-Meier, utilizando o software R versão 4.5.1. Adotou-se nível de significância de 5%. Os resultados das CIMs de vancomicina variaram de 0,5 a 2,0 µg/mL, sendo que a maior parte dos isolados (n=63, 66,3%) apresentou valor de CIM igual a 1,0 µg/mL. Nas amostras estudadas, não foi observado o fenótipo hVISA. Os isolados demonstraram resistência à eritromicina (n=84, 91,3%), ciprofloxacino (n=62, 65,3%) e clindamicina (n=50, 53,8%). Houve associação entre infecção por MRSA e internação em UTI (p=0.001). A diferença entre as curvas de sobrevivência, de acordo com local de atendimento hospitalar foi estatisticamente significativa tanto para o óbito geral (p = 0,0092) quanto para o óbito em até 30 dias após a infecção (p = 0,0037). A obtenção de CIMs próximas ao ponto de corte, reforça a importância da vigilância microbiológica contínua e monitoramento do perfil de resistência desse patógeno.

Palavras-chave: MRSA; hVISA; vancomicina; morbidade; mortalidade

ABSTRACT

Staphylococcus aureus is a Gram-positive microorganism involved in both cutaneous and systemic infections. Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) strains are associated with high morbidity and mortality and are classified by the World Health Organization (WHO) as a critical priority in the global response to antimicrobial resistance. Since 1997, an increase in the detection of the vancomycin heteroresistance phenotype (hVISA) among MRSA isolates has been reported. This form of resistance may not be detected by conventional laboratory methods, as it exhibits an apparently susceptible minimum inhibitory concentration (MIC) despite harboring resistant subpopulations. Considering that this phenotype may compromise the therapeutic efficacy of vancomycin in *S. aureus* infections, the aim of this study was to assess the presence of vancomycin heteroresistance in clinical MRSA isolates obtained from patients treated at the Hospital de Clínicas Complex of the Federal University of Paraná (CHC-UFPR). Between March 2023 and March 2025, 95 MRSA isolates obtained from blood cultures, bronchoalveolar lavage, tracheal aspirates, abscesses, biopsies, sputum samples, secretions, and urine were selected. All isolates included in the study had their identification confirmed by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF), and methicillin resistance was confirmed by polymerase chain reaction (PCR) detection of the *mecA* gene. Antimicrobial susceptibility testing was performed using the BD Phoenix® automated system, and screening for vancomycin heteroresistance was conducted on BHI agar containing 4 µg/mL of vancomycin. Clinical and sociodemographic data were obtained from patients' medical records. Statistical analyses were performed using the chi-square test or Fisher's exact test, as well as Kaplan–Meier estimators, with R software version 4.5.1. A significance level of 5% was adopted. Vancomycin MIC values ranged from 0.5 to 2.0 µg/mL, with the majority of isolates (n = 63, 66.3%) presenting an MIC of 1.0 µg/mL. The hVISA phenotype was not observed in the samples analyzed. The isolates showed resistance to erythromycin (n = 84, 91.3%), ciprofloxacin (n = 62, 65.3%), and clindamycin (n = 50, 53.8%). An association was observed between MRSA infection and intensive care unit (ICU) admission (p = 0.001). Differences between survival curves according to the hospital care setting were statistically significant for both overall mortality (p = 0.0092) and 30-day mortality after infection (p = 0.0037). MIC values approaching the breakpoint reinforce the importance of continuous microbiological surveillance and monitoring of the resistance profile of this pathogen.

Keywords: MRSA; hVISA; vancomycin; morbidity; mortality

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – FATORES DE VIRULÊNCIA DE *S. aureus*.....39
FIGURA 2 - MECANISMOS DE RESISTENCIA EM *Staphylococcus aureus* 43
FIGURA 3 - ARMAZENAMENTO DOS ISOLADOS 55
FIGURA 4 - PREPARO DOS ISOLADOS BACTERIANOS PARA TRIAGEM EM 56
FIGURA 5 - REALIZAÇÃO DA TRIAGEM EM ÁGAR BHI.....57
FIGURA 6 - MARCAÇÃO DOS SPOTS NA PLACA DE ÁGAR BHI.....57
FIGURA 7 - PIPETAGEM DAS SUSPENSÕES NAS PLÁCAS DE ÁGAR BHI 57
FIGURA 8 – EXTRAÇÃO DE DNA POR MÉTODO DE FERVURA.....58
FIGURA 9 - VISUALIZAÇÃO DOS PRODUTOS DO GENE mecA POR ELETROFORESE EM GEL DE AGAROSE A 1% 60
FIGURA 10 - FLUXOGRAMA DA METODOLOGIA DO ESTUDO 60
FIGURA 11 - RESULTADO TESTE DE TRIAGEM EM ÁGAR BHI 67
FIGURA 12 - CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA DE ACORDO COM LOCAL DE INTERNAÇÃO E TEMPO ATÉ O ÓBITO 69

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - PROPORÇÃO PADRONIZADA DOS REAGENTES UTILIZADOS NA PCR DE ACORDO COM O NÚMERO DE REAÇÕES 59
TABELA 2 - DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS DOS PACIENTES DO ESTUDO 62
TABELA 3 - DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DOS PACIENTES COM INFECÇÃO POR MRSA 63
TABELA 4 - FATORES DE RISCO E DESFECHOS CLÍNICOS 64
TABELA 5 - COINFECÇÃO POR OUTROS PATÓGENOS: FREQUÊNCIAS E DESFECHOS CLÍNICOS 30 DIAS APÓS INFECÇÃO 65
TABELA 6 - IDENTIFICAÇÃO POR MALDI-TOF (SCORE) 65
TABELA 7 - RESULTADO DOS TESTES DE SUSCETIBILIDADE PARA OS ISOLADOS MRSA 66
TABELA 8 - CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA DE VANCOMICINA PELAS METODOLOGIAS: MICRODILUIÇÃO (PHOENIX) E TIRA GRADIENTE 68
TABELA 9 - RELAÇÃO ENTRE COMORBIDADES E HÁBITOS DE VIDA (HIPERTENSÃO ARTERIAL, OBESIDADE, ETILISMO E TABAGISMO) COM O DESFECHO CLÍNICO (ALTA OU ÓBITO) EM PACIENTES COM INFECÇÃO POR MRSA 68

LISTA DE ABREVIATURAS E/OU SIGLAS

AAC	Acetiltransferase
AGHU	Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários
ANT	Nucleotidiltransferase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AMES	Enzimas modificadoras de aminoglicosídeos
APH	Fosfotransferase
TSA	Teste de suscetibilidade a antimicrobianos
AUC	Área sob a curva
BHI	Infusão cérebro-coração
BrCast	Comitê brasileiro de teste de suscetibilidade a antimicrobianos
CA-MRSA	*S. aureus* resistentes a meticilina adquirido na comunidade
CDC	Centro de Controle de Doenças (center of disease control)
CHC-UFPR	Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
CIM	Concentração inibitória mínima
CLSI	Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais
Cna	Adesina de colágeno
ECM	Matrizes extracelulares hospedeiras
EDINs	Inibidores de diferenciação celular epidérmica
ETs	Toxinas esfoliativas
FnBPA e FnBPB	Proteínas de ligação à fibronectina A e B
FPR2	Receptor formil peptideo 2
GC	Clones Globais
GLASS	Programa Global de vigilância a antimicrobianos (global antimicrobial surveillance system)
HA-MRSA	*S. aureus* resistentes a meticilina adquirido em ambiente hospitalar
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
Hla	Alfa-hemolisina
hVISA	*S. aureus* com heterorresistência intermediária a vancomicina

IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
IV	Intravenoso
LTAs	Ácidos lipoteicóicos
MALDI-TOF MS	Ionização com dessorção a laser assistida por matrix e espectrometria de massas por tempo de voo
MDRs	Resistência a multidrogas
MDTs	Toxinas que danificam a membrana
MGEs	Elementos genéticos móveis
MHA	Ágar Mueller-Hinton
MRSA	*Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina
MSCRAMMs	Moléculas de matriz adesiva
NAG	N-acetilglucosamina
NAM	N-acetilmurâmico
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAP	Teste de perfil de análise populacional
PBP2a	Proteína 2a de ligação à penicilina de baixa afinidade
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PSMs	Modulinas solúveis em fenol
PVL	Leucocidina de Panton–Valentine
QS	Quorum Sensing
SAg	Toxinas superantigênicas
SaPIs	Grande família de ilhas de patogenicidade estafilocócica
SCVs	Variantes de pequenas colônias
SdrC,D, E.	Proteínas repetidas de serina-aspartato C, D e E
SEs	Enterotoxinas estafilocócicas
SFP	Intoxicação alimentar estafilocócica
SpA	Proteína estafilocócica A
SST	Síndrome do choque tóxico
SSTIs	Infecções de pele e tecidos moles
TCSs	Sistemas de dois componentes
TD-SCVs	SCVs dependentes de timidina
TMP/SMX	Trimetopima/Sulfametoxazol
TSST-1	Síndrome do choque tóxico-1

UACAP	Unidade de Análises Clínicas e Anatomia Patológica
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VISA	*Staphylococcus aureus* intermediário a vancomicina
VRSA	*Staphylococcus aureus* resistentes a vancomicina
WTAs	Ácidos teicóicos de parede

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 17

1.1 PROBLEMA 19
1.2 OBJETIVOS 20
1.2.1 Objetivo geral 20
1.2.2 Objetivos específicos 20
1.3 JUSTIFICATIVA 21

2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS 22

2.1 IMPORTÂNCIA CLÍNICA 22
2.1.1 Estágios e fontes da infecção 23
2.1.2 EVOLUÇÃO DA RESISTÊNCIA EM *S. AUREUS* 24
2.2 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DE MRSA 25
2.2.1 Prevalência do MRSA no Paraná 28
2.2.2 Prevalência global de VRSA, VISA e hVISA 28
2.2.3 CIM de vancomicina no Brasil 29
2.3 IDENTIFICAÇÃO BACTERIANA 30
2.3.1 Características morfológicas 30
2.3.2 Identificação fenotípica 31
2.3.3 Identificação Genotípica 32
2.3.4 Teste de suscetibilidade à meticilina 32
2.4 FATORES DE VIRULÊNCIA 33
2.4.1 Regulação da virulência de *S. aureus* 33
2.4.2 Quorum Sensing (QS) 34
2.4.3 Parede Celular 34
2.4.4 Fatores de superfície celular 34
2.4.5 Biofilme 35
2.4.6 Produção de toxinas 36
2.4.6.1 Toxinas superantigênicas (SAg) 37
2.4.6.2 Toxinas que danificam a membrana (MDTs) 37
2.4.6.3 Toxinas esfoliativas (ETs) 38
2.4.6.4 Os inibidores de diferenciação epidérmica (EDINs) 39
2.5 VARIANTES DE PEQUENAS COLÔNIA (SCVs) 39
2.6 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA 40

2.6.1 Modificação e mutação do alvo 40
2.6.2 Inativação do antibiótico por enzimas 42
2.6.3 Diminuição da absorção ou efluxo de antimicrobianos 42
2.6.4 Mecanismo de resistência a beta-lactâmicos 43
2.6.5 Mecanismo de resistência a vancomicina 44
2.7 FENÔMENO DE HETERORRESISTÊNCIA 45
2.7.1 Heterorresistência à vancomicina 45
2.8 TESTES PARA DETECÇÃO DE SUSCETIBILIDADE A VANCOMICINA47
2.8.1 Teste de triagem 47
2.8.2 Teste confirmatório hVISA 48
2.8.3 Métodos de detecção VISA e VRSA 48
3 OPÇÕES DE TRATAMENTO PARA MRSA, VISA E VRSA 50
3.1. GLICOPEPTÍDEOS 50
3.1.1 Vancomicina 50
3.1.2 Teicoplanina 51
3.2 INIBIDORES DE FOLATO 51
3.3 LIPOPEPTÍDEOS 52
3.4 OXAZOLIDINONAS 52
4 MATERIAL E MÉTODOS 54
4.1 CARACTERÍSTICA DO ESTUDO 54
4.1.1 Coleta de Dados 54
4.1.2 Aspectos Éticos 55
4.2 CULTIVO PRIMÁRIO - REATIVAÇÃO DOS ISOLADOS BACTERIANOS 55
4.3 IDENTIFICAÇÃO POR MALDI-TOF 55
4.4 TRIAGEM EM ÁGAR SCREENING BHI 56
4.5 DETECÇÃO DE GENE DE RESISTÊNCIA À METICILINA PELA REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE (PCR) 58
4.5.1 Extração de DNA bacteriano pelo método de fervura 58
4.5.2 Amplificação para a detecção do gene *mecA* 59
4.5.3 Eletroforese em gel de agarose 59
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA 61

5. RESULTADOS 62

6. DISCUSSÃO 71

7. CONCLUSÃO 78

8. RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS 79

REFERÊNCIAS 80

ANEXO 1 94

1. INTRODUÇÃO

A bactéria *Staphylococcus aureus* faz parte da microbiota de 30% da população mundial assintomaticamente, e destes 1% a 3% do total da população é colonizado por *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA) (JIANG et al., 2023; SHARARA ; MARAGAKIS ; COSGROVE, 2021 ; TASNEEM et al., 2022). O microrganismo pode se tornar um importante patógeno em infecções comunitárias e nosocomiais, podendo causar lesões superficiais e sistêmicas (GUO et al., 2020; KEIKHA; KARBALAEI, 2024; RUNGELRATH; DELEO, 2021). As infecções por MRSA são acompanhadas por aumento da morbimortalidade e internação hospitalar (KEIKHA; KARBALAEI, 2024). Atualmente esse patógeno está inserido dentro do grupo ESKAPE (*Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, e *Enterobacter* spp), um grupo de patógenos importantes, frequentemente envolvidos em infecções em ambientes hospitalares e comunitários, caracterizados por multirresistência, e considerados uma "ameaça grave" pelo Centro de Prevenção e Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC) (LADE; JOO; KIM, 2022; MLYNARCZYK-BONIKOWSKA et al., 2022; RENSNER et al., 2023; RUNGELRATH; DELEO, 2021).

Uma das principais formas de resistência desse microrganismo é a resistência ao antimicrobiano meticilina, que está principalmente associada à presença do gene *mecA,* mas também pode estar associado ao gene *mecC* (JIANG et al., 2023; LADE; JOO; KIM, 2022; MLYNARCZYK-BONIKOWSKA et al., 2022; TASNEEM et al., 2022). As cepas de MRSA são frequentemente resistentes a vários antimicrobianos, como da classe dos macrolídeos, lincosamidas e aminoglicosídeos (CHEUNG; BAE; OTTO, 2021; GAZEL et al., 2021; LADE; JOO; KIM, 2022; ROSSATO et al., 2020b; TASNEEM et al., 2022).

Entre os principais antimicrobianos utilizados no tratamento das infecções causadas por MRSA, destaca-se a vancomicina, pertencente à classe dos glicopeptídeos, que agem inibindo a síntese de parede celular bacteriana (LADE; JOO; KIM, 2022; MLYNARCZYK-BONIKOWSKA et al., 2022; PARDO et al., 2024). Esse antimicrobiano apresenta um índice terapêutico estreito, sendo necessário manter níveis plasmáticos entre 10 e 20 μg/mL para garantir eficácia clínica e minimizar o risco de toxicidade (HECKLER et al., 2020). Por esse motivo, o

monitoramento das concentrações séricas é fundamental, especialmente em casos de infecções graves e em pacientes com características que alteram a farmacocinética do fármaco, como idosos, indivíduos obesos ou em uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos (HECKLER *et al*.,2020; REUTER *et al*., 2022). Com o aumento do uso da vancomicina na prática clínica, emergiram diferentes fenótipos de resistência encontrados neste patógeno. Entre eles *S. aureus* intermediário a vancomicina (VISA), *S. aureus* com heterorresistência intermediária a vancomicina (hVISA) e *S. aureus* resistentes à vancomicina (VRSA). (KEIKHA; KARBALAEI, 2024).

O fenótipo hVISA, apresenta características semelhantes as colônias pequenas variantes, do inglês "*small colony variants''*(SCVs) (SOUZA et al., 2020; SOUZA; COGO; FILHO, 2016). As colônias são pleomórficas de crescimento lento, parede celular espessa, dificultando seu crescimento em ágar Mueller Hinton, incubado por 24 horas (SATOLA *et al*., 2011; SILVEIRA *et al*., 2015; SOUZA *et al*., 2021). Também foi descrito o isolamento de SCVs com resistência hVISA em um caso de artrite séptica, demonstrando assim a importância da identificação correta de colônias pequenas variantes (BECKER, 2023; GUO et al., 2022; JIN et al., 2023; SOUZA; COGO; FILHO, 2016; LIN et al. 2016). As colônias pequenas de hVISA podem não ser detectadas por métodos laboratoriais rotineiros de avaliação de suscetibilidade, como tira gradiente de concentração, microdiluição e sistemas automatizados (SATOLA et al., 2011; SILVEIRA et al., 2015). Esses fenótipos hVISA e SCVs estão associadas a falhas terapêuticas e infecções persistentes (GAZEL et al., 2021; PARDO et al., 2024; SILVEIRA et al., 2015; SOUZA et al., 2020; SREEJISHA et al., 2023).

O teste de perfil de análise populacional (PAP) é considerado o padrão ouro para detecção de hVISA. Porém, o ‘’PAP" não é realizado na rotina laboratorial por ser uma metodologia trabalhosa e de custos elevados (CASTRO et al., 2023; GAZEL et al., 2021; SILVEIRA et al., 2015; SREEJISHA et al., 2023). Atualmente, os relatórios relacionados com VISA/hVISA são uma preocupação mundial para os serviços de saúde pública; portanto, vários estudos são necessários para identificar, monitorar, registrar e rastrear cepas circulantes, além de instituir medidas de prevenção de infecções causadas por esses patógenos (KEIKHA; KARBALAEI, 2024).

Desde 2015, a Organização Mundial da Saúde (OMS), por meio do Sistema Global de Vigilância da Resistência Antimicrobiana (GLASS), tem enfatizado a importância do monitoramento e notificação de casos de resistência, visando

determinar a real situação do problema em âmbito global (ANDRADE et al., 2020). No contexto nacional, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em conjunto com o Ministério da Saúde, emitiu em dezembro de 2024 o “Alerta nº 01/2024”, recomendando atenção especial e confirmação criteriosa de casos de *S. aureus* resistentes à vancomicina, frente à sua crescente relevância clínica, falsa resistência identificada nos laboratórios e impacto no controle de infecções hospitalares (ÁLVAREZ et al., 2019; ANDRADE et al., 2020; GVIMS/GGTES/DIRE3/ANVISA; (CGLAB/DAEVS/SVSA/MS, 2024; TASNEEM et al., 2022).

É importante ressaltar que, devido às alterações das características morfológicas das colônias de hVISA, estas podem ser equivocadamente interpretadas como contaminação e, portanto, levar à não detecção desta resistência (SILVEIRA et al., 2015). Desse modo, considerando o impacto que a infecção por MRSA causa nas instituições de saúde mundialmente, que a vancomicina é muitas vezes o antimicrobiano de escolha para o tratamento dessas infecções, bem como os relatos de heterorresistência e falha terapêutica, o objetivo do presente trabalho foi investigar através de técnicas com maior sensibilidade, a presença do fenótipo hVISA em isolados de MRSA obtidos da rotina laboratorial do setor de bacteriologia do hospital em estudo.

1.1 PROBLEMA

O surgimento de antimicrobianos promissores contra infecções estafilocócicas tem sido acompanhado pelo rápido surgimento de resistência bacteriana, inclusive contra agentes de última linha como linezolida, daptomicina e cefalosporinas de 5ª geração contra MRSA (ANDRADE et al., 2020; CHEN; HUANG; SHIE, 2020; SREEDHARAN; PAI, 2021).

O aumento de isolados MRSA com fenótipo hVISA é preocupante sabendo que o patógeno *S. aureus* é considerado uma ameaça à saúde pública. Dessa forma é importante entender a epidemiologia do MRSA a fim de propor medidas de controle da transmissão deste patógeno. A heterorresistência pode levar a falha na detecção e no tratamento das infecções, contribuindo para o aumento da taxa de mortalidade.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Investigar a presença de heterorresistência à vancomicina em isolados MRSA, obtidos a partir de amostras clínicas de pacientes ambulatoriais e internados no CHC-UFPR no período 24 meses compreendido entre 2023 a 2025.

1.2.2 Objetivos específicos

1. Confirmar a identificação em nível de espécie dos isolados MRSA através de espectrometria de massa pelo sistema MALDI-TOF;

2. Acessar os resultados do perfil de suscetibilidade a antimicrobianos dos isolados;

3. Detectar a presença do gene *mecA* nos isolados;

4. Realizar o teste de triagem hVISA nos isolados;

5. Descrever as características clínicas e sociodemográficas dos pacientes dos quais foram obtidos os isolados de MRSA, bem como os desfechos clínicos observados.

1.3 JUSTIFICATIVA

A crescente frequência de hVISA, aliada ao surgimento de cepas resistentes à vancomicina e aos altos índices de morbimortalidade, configura um relevante problema de saúde pública, especialmente em contextos hospitalares (CASTRO et al., 2023; KEIKHA; KARBALAEI, 2024; ZHANG et al., 2015). Esses fatores reforçam a importância de investigar se a susceptibilidade *in vitro* de amostras clínicas de MRSA à vancomicina tem sido corretamente avaliada. Diante da rápida disseminação global do hVISA e do impacto negativo no tratamento, torna-se essencial revisar e avaliar as metodologias de detecção desse fenótipo.

2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

2.1 IMPORTÂNCIA CLÍNICA

O *S. aureus é* um microrganismo comensal que pode compor a microbiota da pele, glândulas cutâneas, mucosa nasal e trato gastrointestinal (GAZEL et al., 2021; HOWDEN et al., 2023; JIANG et al., 2023; RUNGELRATH; DELEO, 2021; SILVA et al., 2022; TASNEEM et al., 2022). Também é agente causador de infecções de pele, tecidos moles, osteomielite, endocardite, pneumonia, infecções em sítio cirúrgico, dentre outras infecções graves que podem levar à bacteremia e sepse (KEIKHA; KARBALAEI, 2024).

No contexto da bacteremia, uma de suas manifestações clínicas mais críticas, o MRSA é um dos principais patógenos causadores em escala global, estando associado a taxas de mortalidade que podem ultrapassar 30% (ABUBAKAR et al., 2023; ÁLVAREZ et al., 2019; BAND; WEISS, 2019; KAWASUJI et al., 2023; MENEZES; MOURA PONE; DA SILVA PONE, 2024; MIRÓN-RUBIO, 2021; TUON et al., 2023). A incidência de bacteremia por *S. aureus* estimada varia entre 3 e 50 episódios por 100.000 habitantes ao ano, com significativas diferenças geográficas (RICHE et al., 2023). Dados de uma metanálise realizada com paciente com bacteremia, demonstraram mortalidade de 10% em 7 dias, 13% em duas semanas, 18% em um mês, 27% em três meses e 30% em um ano (BAI et al., 2022).

A pneumonia causada por MRSA, constitui outra condição clínica de elevada gravidade. Estudos recentes indicam taxas de mortalidade entre 28% e 40% (JONES et al., 2020; SAKAMOTO et al., 2021).

De modo geral, *S. aureus* está entre os principais microrganismos envolvidos em infecções adquiridas na comunidade ou associadas à assistência à saúde, sendo responsável por elevada morbidade e mortalidade (CHEUNG; BAE; OTTO, 2021; GAZEL *et al*., 2021; TASNEEM *et al*., 2022).

2.1.1 Estágios e fontes da infecção

Apesar de *S. aureus* estar presente na microbiota de parte da população, é a espécie mais virulenta entre os estafilococos e um dos principais patógenos isolados em ambientes hospitalares e ambulatoriais (SHOHAYEB et al., 2023; TUON et al., 2023).

A infecção se inicia pela invasão de barreiras cutâneas ou mucosas, a partir da microbiota do próprio hospedeiro ou de fontes externas (CHEUNG; BAE; OTTO, 2021; PATEL; RAWAT, 2023), com adesão tecidual mediada por proteínas da família MSCRAMMs. A proliferação bacteriana leva ao recrutamento de polimorfonucleares (PMNs), e os isolados liberam coagulases que promovem a formação de abscessos.

Durante a fagocitose, *S. aureus* secreta toxinas citolíticas, como hemolisinas, Leucocidina de Panton-Valentine (PVL) e Modulinas solúveis em fenol (PSMs), que facilitam a evasão da resposta imune, favorecendo a formação de microcolônias e biofilmes (CHEN et al., 2022; CHEUNG; BAE; OTTO, 2021; PATEL; RAWAT, 2023).

A localização anatômica da colonização também influencia a transmissão, sendo a cavidade nasal um importante reservatório, de onde o patógeno pode disseminar-se para outras regiões do corpo, indivíduos ou superfícies (CHEUNG; BAE; OTTO, 2021; PATEL; RAWAT, 2023; TROEMAN et al., 2024).

Em relação ao ambiente nosocomial, os profissionais de saúde devem utilizar as medidas de controle para prevenir a disseminação do MRSA, principalmente em unidades de queimados e unidades de terapia intensiva (UTI) (GUO et al., 2020; HASMUKHARAY et al., 2023; MURRAY et al., 2022; SAMUEL et al., 2023).

Na UTI, os equipamentos médicos e superfícies acabam se tornando reservatório desse patógeno (ESEMU et al., 2024; SAMUEL et al., 2023). A transmissão paciente pode ocorrer por contato direto (humano para outro humano) ou indireto (objeto com MRSA para outro humano (MUZIO et al., 2019; NANDHINI et al., 2022; SAMUEL et al., 2023). O uso de ventilação mecânica, inserção de cateter e demais procedimentos invasivos aumentam as chances de infecção por MRSA (MUZIO et al., 2019; SAMUEL et al., 2023).

Diversas estratégias são empregadas para o controle da disseminação do MRSA, incluindo o isolamento de pacientes colonizados ou infectados, o uso rigoroso de equipamentos de proteção individual (EPIs), a desinfecção ambiental frequente e

a aplicação profilática intranasal de mupirocina para descolonização da mucosa nasal (MUZIO et al., 2019; RODRIGUES et al., 2023; SAMUEL et al., 2023). Em pacientes de alto risco, como grandes queimados, medidas adicionais como rotação de leitos, desinfecção por luz ultravioleta (UV) e antissepsia corporal com clorexidina têm se mostrado eficazes na redução da colonização por MRSA (SAMUEL et al., 2023).

2.1.2 EVOLUÇÃO DA RESISTÊNCIA EM *S. AUREUS*

Na década de 1940, com o início da utilização da penicilina, as infecções por *S. aureus* eram controladas, porém com o uso generalizado na década de 1950 surgiu resistência a esse antimicrobiano. Diante disso, os cientistas em 1959 desenvolveram uma nova penicilina semi sintética resistente à penicilinase chamada meticilina, que é resistente à hidrólise dessa beta-lactamase (ANDRADE et al., 2020; GUO et al., 2020). Após dois anos de uso deste novo fármaco surgiram na Inglaterra, os primeiros casos notificados de MRSA e apresentavam resistência a todos os antibióticos beta-lactâmicos disponíveis no momento (ANDRADE et al., 2020; GUO et al., 2020). No Brasil, os primeiros casos de MRSA foram relatados em 1987, no Rio de Janeiro. Em 1988, a incidência já alcançava aproximadamente 33%, apresentando um aumento progressivo ao longo dos anos (ANDRADE et al., 2020; ROSSATO et al., 2020b).

A vancomicina, desenvolvida em 1955, teve seu uso inicialmente restrito devido à eficácia de antimicrobianos como meticilina, oxacilina e outras isoxazolilpenicilinas. Contudo, com o surgimento do MRSA na década de 1960, seu uso se intensificou (SILVEIRA et al., 2014; STOGIOS; SAVCHENKO, 2020). Embora a resistência à vancomicina tenha aumentado ao longo dos anos, possivelmente em decorrência do seu uso intensivo (KEIKHA; KARBALAEI, 2024), um estudo de revisão mostrou que, a frequência de resistência à vancomicina em torno de 5%, é relativamente baixa, quando comparada à resistência a outros antimicrobianos (GACH et al., 2024). Existem atualmente três definições baseadas em diferentes valores de CIM relacionado a resistência à vancomicina em *S. aureus*, sendo elas: VRSA com CIM > 8 mg/L, VISA com valores de CIM de 4 – 8 mg/L e hVISA sensíveis à vancomicina com CIMs ≤2 mg/L, mas com populações minoritárias (1 em cada 10^6 células) com CIM de vancomicina > 2 mg/L, conforme investigação do perfil por

análise populacional (CASTRO et al., 2023; FAIT; ANDERSSON; INGMER, 2023; GISKE et al., 2017; KEIKHA; KARBALAEI, 2024; ZHANG et al., 2015).

O primeiro caso de VRSA foi relatado em 2002 nos Estados Unidos em um paciente diabético (GAZEL et al., 2021; KEIKHA; KARBALAEI, 2024; SHARIATI et al., 2020; ZHANG et al., 2015). Os fenótipos VISA (cepa Mu50) e hVISA (cepa Mu3), foram relatados em 1997 no Japão (SHARIAT *et al.,* 2020, ZHANG et al., 2015). Sabe-se que antes de se tornarem VISA, as cepas são comumente hVISA, com células subpopulacionais com vários graus de resistência à vancomicina (CUI et al., 2021; SILVEIRA et al., 2015).

2.2 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DE MRSA

As bactérias patogênicas multirresistentes a antimicrobianos são um problema de saúde pública, com estimativas de aproximadamente 700.000 mortes por ano no mundo e previsão de 10 milhões de mortes por ano até 2050 (ABUBAKAR et al., 2023; ÁLVAREZ et al., 2019; BAND; WEISS, 2019). Entre os patógenos bacterianos considerados prioritários em estudos envolvendo antimicrobianos, está o MRSA (ABUBAKAR et al., 2023; ÁLVAREZ et al., 2019; MIRÓN-RUBIO, 2021).

Em estudo com pacientes em instituições de cuidados prolongados, a prevalência global de MRSA foi estimada em 14,69%(HASANPOUR et al., 2023). Nesse mesmo estudo, a prevalência de MRSA nas Américas atingiu 22,27%, na Europa 10,93%, enquanto no Brasil foi registrada uma taxa de 13,11% (HASANPOUR et al., 2023). Em relação a pacientes pediátricos, a prevalência global de colonização por MRSA foi de 5% (AL-IEDE et al., 2024).

Pressupõe-se que as infecções por MRSA estão associadas a um aumento significativo na mortalidade, em pacientes internados na UTI, devido ao tempo de permanência e choque séptico. Um pouco mais de 100.000 mortes em 2019 foram atribuídas à resistência antimicrobiana globalmente, sendo o MRSA responsável por uma grande parte destas mortes (HASMUKHARAY et al., 2023; MURRAY et al., 2022).

Evidências indicam que indivíduos colonizados por *S. aureus* com alta quantidade bacteriana apresentam risco até seis vezes maior de desenvolver infecções estafilocócicas, em comparação com aqueles não colonizados ou com

menor carga bacteriana (SILVA et al., 2022; TONG; CHEN; FOWLER, 2012). Esse risco é ainda mais elevado entre portadores de MRSA (SILVA et al., 2022). Um aspecto relevante da epidemiologia desse patógeno é sua associação com 'populações especiais', como idosos, acamados e imunocomprometidos, grupos mais suscetíveis e com maior risco de desfechos clínicos graves (ANDRADE et al., 2020; ROMERO; CUNHA, 2021; SILVA et al., 2022).

Diante da ampla disseminação do MRSA, especialmente entre populações vulneráveis, cresceu a preocupação com os diferentes contextos de aquisição dessas infecções. Nesse cenário, destacam-se os surtos tanto em ambientes hospitalares quanto na comunidade, reconhecidos por sua elevada relevância epidemiológica em diversos países (ÁLVAREZ et al., 2019; ANDRADE et al., 2020; HOU et al., 2023; JIANG et al., 2023).

Em relação ao perfil de sensibilidade antimicrobiana, o MRSA é classificado como um microrganismo multirresistente (MDR), apresentando resistência a diversas classes de antimicrobianos, como da classe dos macrolídeos, lincosamidas e aminoglicosídeos de uso clínico (CHEUNG; BAE; OTTO, 2021; GAZEL et al., 2021; LADE; JOO; KIM, 2022; TASNEEM et al., 2022). No Brasil, um estudo longitudinal realizado ao longo de sete anos evidenciou elevadas taxas de resistência à clindamicina (44,5%) e à eritromicina (50,6%), contrastando com uma baixa taxa de resistência à sulfametoxazol/trimetoprima (1,8%) (MENEZES; MOURA PONE; DA SILVA PONE, 2024). De forma semelhante, um estudo multicêntrico conduzido na China identificou resistência acentuada à eritromicina (76,5%) e à clindamicina (49,6%), e menores índices de resistência ao levofloxacino (12,4%) e ao sulfametoxazol/trimetoprima (6,0%) (ZHANG et al., 2025).

Atualmente, diversas ferramentas moleculares têm sido empregadas em estudos epidemiológicos das infecções por *S. aureus*. A tipagem do cassete cromossômico estafilocócico (SCCmec) por PCR multiplex ou sequenciamento genômico completo (WGS) permite identificar os principais tipos associados a infecções hospitalares (I, II e III) e comunitárias (IV e V). A eletroforese em gel de campo pulsado (PFGE) é útil para a investigação de surtos locais, enquanto a tipagem por sequenciamento multilocus (MLST) possibilita comparações com clones descritos globalmente. A aplicação combinada de SCCmec e MLST levou à identificação de cinco complexos clonais de MRSA predominantes (CC5, CC8, CC30, CC45 e CC398). O WGS, por sua alta resolução, destaca-se como ferramenta promissora para a

tipagem e rastreamento de surtos (JIANG *et al*., 2023; MONTELONGO *et al*., 2022; SILVA *et al*., 2022; TEIXEIRA *et al*., 2021).

S. aureus resistente à meticilina adquirido em ambiente hospitalar (HA-MRSA) é caracterizado quando um paciente, da admissão em 48 horas em estabelecimento de saúde, apresentar infecção por MRSA em uma dessas condições: histórico de cirurgia, hospitalização ou diálise no período de um ano; um cateter permanente ou dispositivo médico percutâneo; e um histórico de MRSA positivo antes deste teste (HOU *et al*., 2023; JIANG *et al*., 2023). Sua prevalência é grande em quase todos os estabelecimentos de saúde, sendo de grande importância a epidemiologia molecular para identificar clones diferentes, rastrear a evolução e disseminação desse patógeno nos estabelecimentos de saúde entre os países (HOU *et al*., 2023).

Comumente os HA-MRSA abrigam SCCmec tipos I, II ou III, que contêm genes que conferem resistência a vários antimicrobianos não beta-lactâmicos como por exemplo resistência a fluoroquinolonas (HOU *et al*., 2023; MOHAMADOU *et al*., 2022; TABASSUM *et al*., 2023). Cepas HA-MRSA de diferentes países apresentam o mesmo genótipo e atualmente tem cinco grandes tipagens epidêmicas: CC8, CC5, CC30, CC45 e CC22 (GREGORIO *et al*., 2023; HOU *et al*., 2023). Na América do Sul, os clones ST5-MRSA-I e ST105-MRSA-II são os predominantes (GREGORIO *et al*., 2023), enquanto na Ásia prevalecem o ST239-SCCmec III e ST5-SCCmec II, e na América do Norte o ST5-SCCmec II (VIANA; TÓTOLA; FIGUEIREDO, 2024; ZHANG *et al*., 2022).

O *S. aureus* resistente à meticilina adquirido na comunidade (CA-MRSA) é caracterizado, quando um paciente sem fator de risco, saudável, apresenta infecção por MRSA em ambiente hospitalar dentro de 48 horas após admissão, não foi exposto ao ambiente hospitalar dentro de 6 meses, não tem histórico de infecção por MRSA ou colonização, não está com cateter vascular central no momento da infecção e não usou antibióticos dentro de 1 mês (FAROOK et al., 2022; HOU et al., 2023). Geralmente abrigam SCC mec tipo IV ou V, e são suscetíveis a antibióticos não beta-lactâmicos (HOU *et al*., 2023; MOHAMADOU *et al*., 2022; RODRIGUES *et al*., 2020). O gene *pvl* é geralmente transportado pelo CA-MRSA USA300/ST8/SCCmec IV, clone pandêmico, encontrado nos EUA, Europa e países Africanos. No Brasil e países da América Latina, a linhagem USA1100/ST30/SCC mec IV é a prevalente carregando o gene *pvl* (CHAMON *et al*., 2020; HOU *et al*., 2023; JIANG *et al*., 2023; TABASSUM *et al*., 2023).

O sucesso e a propagação das linhagens de MRSA não são uniformes, com algumas permanecendo geograficamente restritas e outras capazes de causar pandemias (JIANG *et al*., 2023; LAKHUNDI; ZHANG, 2018). Dado o nível crescente de ameaças e as mudanças na epidemiologia de MRSA com surgimentos de novos clones em regiões diferentes, a vigilância epidemiológica torna-se uma ferramenta essencial na compreensão das características clínicas das infecções, assim como do perfil de sensibilidade e virulência das cepas circulantes (HASMUKHARAY *et al*., 2023; LAKHUNDI; ZHANG, 2018; ROSSATO *et al*., 2020b).

2.2.1 Prevalência do MRSA no Paraná

No boletim epidemiológico resumido das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), publicado em maio de 2023 e referente ao ano de 2022, foram analisados dados provenientes de 371 hospitais no estado do Paraná, sendo que, destes, 130 são hospitais com UTI. Entre os microrganismos gram-positivos, foram notificados 1.643 isolados *S. aureus*. Em relação ao perfil de resistência do *S. aureus* nas diversas topografias de infecções associada à IRAS, 33,66% dos isolados de *S. aureus* provenientes de infecção primária de corrente sanguínea eram MRSA, no trato respiratório o percentual foi de 34,86 %. Já nos casos de infecção de sítio cirúrgico e trato urinário, esse fenótipo de resistência foi observada em respectivamente 26,33% e 39,02% dos isolados (DIAS; CAPELO; NUCINI, 2023).

2.2.2 Prevalência global de VRSA, VISA e hVISA

Uma revisão sistemática realizada em 2020 mostrou que a prevalência global de VRSA, VISA e hVISA antes de 2010 era de 1,2%, 1,2% e 4,0%, respectivamente. Porém, nos anos posteriores a 2010, as prevalências encontradas foram de 2,4%, 4,3%, 5,3% (SHARIATI et al., 2020). Portanto, a frequência dos três fenótipos, este ano representou um aumento de 2,0; 3,6 e 1,3 vezes em relação aos anos anteriores (SHARIATI et al., 2020). Em uma análise de subgrupos de diferentes origens de estirpes, a maior frequência de VRSA (3,6%) e hVISA (5,2%) foi encontrada nos EUA, enquanto VISA (2,1%) foi mais prevalente na Ásia (SHARIATI et al., 2020).

Em outra revisão sistemática publicada em 2024, a prevalência total de hVISA entre 114.801 cepas clínicas de MRSA foi de 6,4%. De acordo com os resultados, as infecções por hVISA aumentaram continuamente nas últimas décadas. Em 2009 a 2011 a prevalência foi de 6,5%, de 2012 a 2016 foi 11,1% e entre 2017 e 2021 foi 11,3%. Por área geográfica, a infecção por hVISA foi estimada em 6,1% na população asiática, e 6,8% em países europeus e americanos. A prevalência combinada de hVISA entre cepas de MRSA isoladas de hemoculturas foi de 9,4% enquanto nas demais amostras clínicas foi 5,5% (KEIKHA; KARBALAEI, 2024).

Com relação a frequência do elemento genético móvel *SCCmec* na mesma revisão sistemática o *SCCmec* do tipo I foi: 18,6%, *SCCmec* tipo II: 48,9%, *SCCmec* tipo III: 34,4%, *SCCmec* tipo IV 23,5% e *SCCmec* tipo V: 18,8%. Estudos mostram que há uma prevalência de hVISA em amostras de infecções da corrente sanguínea e os dois genótipos SCCmec II e SCCmec III são os mais comuns associado a cepas de HA-MRSA. O risco de infecção por essas bactérias é três vezes maior em pacientes diabéticos do que em pacientes não diabéticos (KEIKHA; KARBALAEI, 2024).

No Brasil, acredita-se que o primeiro relato de hVISA (12 isolados) confirmados pelo teste PAP-AUC ocorreu em um hospital de Florianópolis, Santa Catarina. Os sítios anatômicos mais frequentemente associados às infecções hVISA são aquelas com maior inóculo bacteriano (abscessos, pneumonia) e aqueles associados a infecções crônicas (endocardite, osteomielite), onde o uso de vancomicina por períodos prolongados é comum e a baixa penetração do antibiótico nesses locais favorece o desenvolvimento de resistência (SILVEIRA et al., 2015).

A frequência do fenótipo hVISA parece aumentar ao longo dos anos, sendo mais comum entre MRSA pertencente a linhagens ST239 e ST5 adquiridas em hospitais e prevalentes na Ásia, América do Sul e Europa. Na América Latina, dados relacionados à prevalência de hVISA é escasso e está associado principalmente a relatos de casos esporádicos, particularmente na Argentina, Chile e Brasil (CASTRO et al., 2023; ZHANG et al., 2015).

2.2.3 CIM de vancomicina no Brasil

Alguns estudos brasileiros realizados em São Paulo, Rio de Janeiro, Porto Alegre com amostras de MRSA de pacientes adultos e pediátricos mostraram

resultado de CIM de vancomicina sensíveis (0,19 a 2 microgramas/ mL) (AUGUSTO et al., 2022; RICHE et al., 2023; ROSSATO et al., 2020a; SILVA et al., 2022; TEIXEIRA et al., 2021). A média das CIMs em um estudo em São Paulo foi de 0,19 a 1,5 microgramas/ mL em um total de 97 isolados coletados da região nasal e oral, dos quais 77 eram MRSA (SILVA et al., 2022). Outro estudo em São Paulo, realizado com 15 isolados MRSA de regiões nasal e orofaringe de pacientes diabéticos, tiveram 1 isolado com CIM de 1,5 microgramas/ mL (TEIXEIRA et al., 2021). Em outro estudo realizado em Rio Grande do Sul com amostras de MRSA provenientes de infecção invasiva (pneumonia, bacteremia e osteomielite) tiveram resultados de CIM de 0,25 a 1,5 microgramas/ mL (ROSSATO et al., 2020a). No mesmo estado, outro estudo mostrou que a CIMs variaram de 0,5 a 2,0 microgramas/ mL em isolados MRSA de infecção da corrente sanguínea (RICHE et al., 2023). Diferentemente, foi observado em estudos realizados no Hospital Universitário no Rio de Janeiro de isolados *S. aureus* da corrente sanguínea , que obtiveram uma maior variação da CIM que foi entre 0,5 a 4,0 microgramas/ mL (COSTA et al., 2020; DAMASCO et al., 2019).

2.3 IDENTIFICAÇÃO BACTERIANA

O primeiro relato do isolamento de *S .aureus* ocorreu em 1880, pelo cirurgião escocês Alexandre Ogston, em pus de abscessos cirúrgicos e atualmente é o microrganismo mais comum em infecções piogênicas (GUO et al., 2022; NANDHINI et al., 2022). O gênero *Staphylococcus*, pertence à família *Staphylococcaceae*, possui 63 espécies (FERREIRA et al., 2022; VINCENT, 2025).

2.3.1 Características morfológicas

S. aureus é uma bactéria gram-positiva, catalase positiva, coagulase positiva, anaeróbia facultativa. Possui morfologia de coco, com cerca de 0,5 micrômetro (μm) de diâmetro e imóvel. Pode ser visto na microscopia isoladamente, aos pares, em cadeias ou aglomerados. As colônias típicas em ágar sangue apresentam cor dourada, tamanho médio, lisas brilhantes e produzem beta-hemólise (MORAES; CORDEIRO; JÚNIOR, 2021; SANTOS et al., 2007; TASNEEM et al., 2022)

Em meio de cultura, algumas vezes o fenótipo hVISA pode apresentar como colônias pequenas, sendo necessária diferenciá-lo de SCVs (SILVEIRA *et al*., 2015; TUCHSCHERR; LÖFFLER; PROCTOR, 2020).

As SCVs são um morfotipo diferenciado apresentado por *S. aureus,* em resposta à pressão seletiva a pH extremo, estresse pelo frio, limitação nutricional, exposição a antibióticos ou desinfetantes e está associado a infecções persistentes que podem ser crônicas ou constantes (BECKER, 2023; GUO et al., 2022; MAPAR et al., 2025; SOUZA et al., 2020; TUCHSCHERR; LÖFFLER; PROCTOR, 2020).

O tamanho pequeno de hVISA e SCVs é devido ao espessamento da parede celular (SILVEIRA *et al*., 2015). Enquanto em SCVs está relacionado a mutações metabólicas específicas (SCVs estáveis) ou mecanismos regulatórios *(e.g., sigB*, *sarA* e *agr*) (SCVs não estáveis). (SOUZA, COGO, ROSÁRIO FILHO, 2016; TUCHSCHERR; LÖFFLER; PROCTOR, 2020).

Em ágar sangue as colônias SCVs sempre são pequenas, um décimo menor que as colônias tradicional (BECKER, 2023; GUO et al., 2022; MAPAR et al., 2025). O crescimento de ambos é lento, a pigmentação em hVISA é heterogênea (BECKER, 2023; SILVEIRA *et al*., 2015). Enquanto em SCVs a pigmentação é diminuída e a atividade hemolítica reduzida ou inexistente (BECKER, 2023).

2.3.2 Identificação fenotípica

Para identificação de isolados dessa bactéria, existem vários testes em laboratório, sendo muito importante o teste em ágar salgado com manitol (manitol salt agar - MSA). Esse meio seletivo e diferencial contém 7,5% de cloreto de sódio, que impede o crescimento de organismos competidores; manitol como fonte de carboidrato, que pela via da fermentação produz ácido no meio; e vermelho de fenol, um indicador de mudança do pH que altera, a cor de vermelho para amarelo, após a fermentação do manitol (MORAES; CORDEIRO; JÚNIOR, 2021; SANTOS et al., 2007; TORTORA; FUNKE; CASE, 2012; ZURITA; MEJÍA; GUZMÁN- BLANCO, 2010). No caso da identificação de SCVs é necessário a suplementação do meio com hemina, menadiona ou timidina (SOUZA *et al*., 2021).

Exemplos de outros testes bioquímicos são o de resistência polimixina B, sensibilidade a novobiocina e teste de Dnase positivo. Existem também testes

comerciais baseados em aglutinação em látex (MORAES; CORDEIRO; JÚNIOR, 2021; ZURITA; MEJÍA; GUZMÁN- BLANCO, 2010). A espectrometria de massa por dessorção a laser assistida por matriz (MALDI-TOF MS) representou um avanço significativo na identificação microbiológica, oferecendo rápida análise a baixo custo. Estudos recentes têm avaliado seu potencial para tipagem epidemiológica, associada à virulência e resistência antimicrobiana (LINDGREN et al., 2018; RENSNER et al., 2023; TANG et al., 2019).

2.3.3 Identificação Genotípica

Através da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) é possível a detecção de genes constitutivos dessa bactéria, um dos principais alvos é o gene *nuc*, que produz uma nuclease termoestável extracelular (termonuclease - TNase), identificando a nível de espécie as colônias normais e puntiformes de *S. aureus* (BRAKSTAD; AASBAKK; MAELAND, 1992).

2.3.4 Teste de suscetibilidade à meticilina

A suscetibilidade de *S. aureus* à meticilina pode ser detectada fenotipicamente pelo método de disco-difusão e microdiluição em caldo. De acordo com a padronização do EUCAST/BRCAST, para avaliação da suscetibilidade por disco-difusão deve ser utilizado o disco de cefoxitina, que é o marcador mais confiável para na detecção da PBP2a. O resultado deve ser reportado para oxacilina e demais beta-lactâmicos padronizados, com exceção da ceftarolina que deve ser testada individualmente (MESSIAS et al., 2023; ZURITA; MEJÍA; GUZMÁN- BLANCO, 2010).

Pelo método de microdiluição em caldo, na qual pode-se ter o valor da CIM, muitos laboratórios utilizam métodos automatizados pela conveniência e rapidez para identificação de MRSA. O sistema VITEK GPI e o sistema VITEK2 (Biomerieux®), os sistemas Microscan® Rapid POS COMBO (Dade/Microscan) e Phoenix (BD Biosciences) são, todos, amplamente difundidos na realização de teste de sensibilidade para *S. aureus* (ZURITA; MEJÍA; GUZMÁN- BLANCO, 2010).

2.4 FATORES DE VIRULÊNCIA

A bactéria *S. aureus* apresenta genoma central envolvido principalmente na expressão de funções de manutenção e o genoma acessório codifica principalmente os fatores de virulência (CHEUNG; BAE; OTTO, 2021; JIANG et al., 2023).

O genoma acessório tem elementos genéticos móveis (MGEs), sendo eles: plasmídeos, transposons, sequências de inserção, profagos e ilhas de patogenicidade, que não só apresentam fatores de virulência como também determinantes de resistência a antimicrobianos (CHEUNG; BAE; OTTO, 2021; TUON et al., 2023). O genoma acessório apresenta a grande família de ilhas de patogenicidade estafilocócica (SaPIs) e ilhas genômicas (vSAα, vSAβ, vSAγ), que codificam uma série de fatores de virulência e parecem ter se originado de MGEs (CHEUNG; BAE; OTTO, 2021; JIANG et al., 2023; TUON et al., 2023).

2.4.1 Regulação da virulência de *S. aureus*

A regulação da expressão dos determinantes de virulência está sujeita a uma variedade de influências regulatórias, que abrange a regulação por fatores regulatórios específicos de locus, como o gene *icaR*, adjacente ao operon ica, que estão sujeitos a muitos impactos regulatórios, ou a proteína PmtR, que detecta asmodulinas solúveis em fenol (PSMs) e controla o operon exportador pmt e reguladores globais que regulam uma série de genes de virulência e que frequentemente são conduzidos por condições ambientais específicas (CHEUNG; BAE; OTTO, 2021; JIANG et al., 2023). Os sistemas de dois componentes (TCSs) são um mecanismo que identifica mudanças ambientais e transforma-as em um programa regulatório. A maioria das cepas de *S. aureus* codifica 16 TCSs diferentes (CHEUNG; BAE; OTTO, 2021; JENUL; HORSWILL, 2019).

Os sistemas reguladores de maior importância são: Agr, SaeRS, SrrAB, ArlRS, SarA, Rot, MgrA e SigB (CHEUNG; BAE; OTTO, 2021; JENUL; HORSWILL, 2019). Um dos principais reguladores da virulência em *S. aureus* é *o* TCSs Agr (regulador de gene acessório). As PSMs são controladas pelo regulador de resposta do sistema Agr de dois componentes, AgrA (CHEUNG; BAE; OTTO, 2021; JIANG et

al., 2023). Outros alvos Agr são regulados de forma indireta via o regulador RNAIII e representa sua principal molécula efetora intracelular. Esse sistema Agr detecta quorum e regula muitas toxinas e determinantes de virulência quando a quantidade de células bacterianas cresce em um determinado nível (CHEUNG; BAE; OTTO, 2021; JIANG et al., 2023; TUON et al., 2023). Conforme o estágio da infecção, esse sistema regula a expressão de determinantes de virulência, quando são necessários, para aquisição de nutrientes e evasão do sistema imune (CHEUNG; BAE; OTTO, 2021; JENUL; HORSWILL, 2019; TUON et al., 2023).

2.4.2 Quorum Sensing (QS)

É um processo de comunicação de célula a célula que as bactérias utilizam com o objetivo de coordenar a expressão gênica, que está associada à densidade celular, sendo um fator importante para a formação e manutenção do biofilme. Alguns exemplos de características controladas pelo QS são: a expressão de fatores de virulência, conjugação e biofilme. Neste patógeno o operon autorregulatório, o sistema Agr, está envolvido com a função QS (GUO et al., 2020; TUON et al., 2023).

2.4.3 Parede Celular

A interação da parede celular de *S. aureus* e o hospedeiro é extremamente importante durante a colonização. É composta principalmente por polissacarídeos capsulares, peptidoglicanos, ácidos teicóicos de parede (WTAs), ácidos lipotecóicos (LTAs) e proteínas de superfície. O papel desses componentes é diversificado, como por exemplo, o encapsulamento polissacarídico do patógeno que promove a colonização nas superfícies mucosas (JIANG et al., 2023; ZHENG et al., 2021).

2.4.4 Fatores de superfície celular

São proteínas que têm um papel importante na adesão à célula hospedeira. Essas proteínas facilitam a ligação às matrizes extracelulares hospedeiras (ECM),

incluindo colágeno, fibrinogênio, fibronectina, elastina e sialoproteína óssea (JIANG et al., 2023; TASNEEM et al., 2022). Existem cinco tipos distintos: componente de superfície microbiana que reconhece moléculas de matriz adesiva (MSCRAMMs), família de proteínas padrão envolvidas no transportadores de ferro, feixe de três hélices, família de repetição G5-E e proteínas estruturalmente não caracterizadas (AHMAD-MANSOUR et al., 2021; HOWDEN et al., 2023; JIANG et al., 2023; TASNEEM et al., 2022).

A MSCRAMMs é a maior classe de proteínas adesinas de superfície que compreende: fator de agregação A (ClfA), proteína estafilocócica A (SpA) e B (ClfB); adesina de colágeno (Cna); proteínas de ligação à fibronectina A (FnBPA) e B (FnBPB); e proteínas repetidas de serina-aspartato C (SdrC), D (SdrD) e E (SdrE). Proteínas desta classe ligam-se covalentemente por meio do resíduo de treonina na região C-terminal do peptidoglicano celular (CHEN et al., 2022; JIANG et al., 2023; TASNEEM et al., 2022; TUON et al., 2023). Essas moléculas identificam componentes proeminentes do plasma sanguíneo, incluindo fibrinogênio, fibronectina e colágenos. Além do papel importante da adesão, auxiliam na evasão do sistema imune (AHMAD-MANSOUR et al., 2021; HOWDEN et al., 2023; JIANG et al., 2023; TASNEEM et al., 2022).

2.4.5 Biofilme

O biofilme é um importante fator de virulência que contribui grandemente para a patogênese de *S. aureus*, regulado principalmente pelo sistema regulador Agr (CHEUNG; BAE; OTTO, 2021; TASNEEM et al., 2022; TUON et al., 2023). O biofilme é constituído por um grupo de bactérias que estão fixas a uma superfície, podendo ser biológicas (como por exemplo pulmão, intestino, válvula cardíaca e dente) e não biológicas como dispositivos médicos internos (cateteres implantados) (CHEUNG; BAE; OTTO, 2021; TASNEEM et al., 2022).

Está envolvido em infecções persistentes, endocardite, infecções do trato urinário, infecções respiratórias e pneumonia. É um fenótipo vantajoso bacteriano, permitindo escapar de múltiplos mecanismos de eliminação dos antimicrobianos e sistema imunológico do hospedeiro, levando a falha no tratamento de infecções

crônicas e recorrentes (CHEUNG; BAE; OTTO, 2021; HOWDEN et al., 2023; TUON et al., 2023; VLAEMINCK et al., 2020). Existem três estágios para a formação do biofilme: adesão, maturação/proliferação e desprendimento (CHEUNG; BAE; OTTO, 2021; TUON et al., 2023).

A adesão *in vivo* ocorre em proteínas da matriz humana através de proteínas de superfície, principalmente da família MSCRAMM (CHEUNG; BAE; OTTO, 2021; TUON et al., 2023). Na maturação/proliferação ocorre a produção da matriz de biofilme que consiste no exopolissacarídeo PIA/PNGA, DNA extracelular, ácidos teicóicos que sintetizam também proteínas amiloides como SasG (CHEUNG; BAE; OTTO, 2021).

Os biofilmes em sua estrutura tridimensional apresentam surfactante de PSMs e exoenzimas degradativas, como proteases e o seu desprendimento ocorre pela extensa atividade desses fatores do biofilme (CHEUNG; BAE; OTTO, 2021; JIANG et al., 2023). O papel crucial do biofilme é proteger as bactérias da ação do sistema imune (fagócitos) (CHEUNG; BAE; OTTO, 2021; HOWDEN et al., 2023; TUON et al., 2023; VLAEMINCK et al., 2020).

2.4.6 Produção de toxinas

A principal função das toxinas é utilizar tecidos locais do hospedeiro como fonte de nutrientes necessários para o crescimento bacteriano, e/ou essas toxinas têm efeitos críticos nas células do sistema imunológico para modular e perturbar a resposta imunológica do hospedeiro ao *S. aureus* (TUON et al., 2023; ZHU et al., 2024).

As exotoxinas e proteases são importantes para colonização e adesão necessárias para causar doenças em humanos e animais. As exotoxinas primárias de *S. aureus* se enquadram em três categorias principais envolvidas em sua patogenicidade: toxinas super antigênicas (SAg), toxinas que danificam a membrana (MDTs) e toxinas esfoliativas (ETs). Além destas categorias, também apresenta inibidores de diferenciação celular epidérmica (EDINs) (AHMAD-MANSOUR et al., 2021; TUON et al., 2023; ZHU et al., 2024).

2.4.6.1 Toxinas superantigênicas (SAg)

As toxinas SAg incluem enterotoxinas estafilocócicas (SEs), que têm atividade emética que induz intoxicação alimentar estafilocócica, e toxina da síndrome do choque tóxico (TSST-1), que é um superantígeno típico que induz a síndrome do choque tóxico (SST) em humanos (AHMAD-MANSOUR et al., 2021; ZHU et al., 2024). As SEs são enterotoxinas, também conhecidas como superantígenos liberadas quando ocorre a infecção alimentar por *S. aureus*. Estas interrompem atividade intestinal induzindo a intoxicação alimentar estafilocócica (SFP), caracterizada por náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia (AHMAD-MANSOUR et al., 2021; CHEUNG; BAE; OTTO, 2021; NIKOLIC; MUDGIL, 2023).

A TSST-1 estimula a liberação de citocinas pró- inflamatórias das células T e macrófagos do hospedeiro. Como consequência, essas citocinas causam os sintomas da síndrome do choque tóxico (SST), como a febre alta, erupção cutânea, descamação, hipotensão e choque hipovolêmico (AHMAD-MANSOUR et al., 2021; NIKOLIC; MUDGIL, 2023).

2.4.6.2 Toxinas que danificam a membrana (MDTs)

As MDTs podem ser ainda divididas em hemolisinas; leucocidinas, incluindo PVL e PSMs (AHMAD-MANSOUR et al., 2021; ZHU et al., 2024). A α-toxina também conhecida como alfa-hemolisina (Hla) é codificada pelo gene *hla*, sendo uma importante citolisina para várias células como o eritrócitos, células epiteliais, células endoteliais, células T, monócitos, macrófagos e neutrófilos (CHEUNG; BAE; OTTO, 2021; VLAEMINCK et al., 2020). A Hla é um membro da família de toxinas de barril beta formadoras de poros. Para que ocorra a formação de poros, o processo é dependente de um receptor proteico chamado ADAM10 (CHEUNG; BAE; OTTO, 2021; VLAEMINCK et al., 2020). A α-toxina induz vários eventos inflamatórios nas células alvo e induz o inflamassoma. Pode também romper as barreiras epiteliais e endoteliais (CHEUNG; BAE; OTTO, 2021; VLAEMINCK et al., 2020).

Outras hemolisinas são as toxinas beta e gama (Hlb e Hlg). A Hlb é uma

esfingomielinase e Hlg é uma leucocidina. As leucocidinas são um conjunto de toxinas que atingem eritrócitos, células endoteliais e células do sistema imune do hospedeiro (Hla) (VLAEMINCK et al., 2020). A PVL é uma toxina bicomponente formada pelas duas subunidades LukS e LukF que são codificadas pelos genes *lukS-PV* e *lukF-PV* respectivamente. A PVL é uma toxina formadora de poros, possui efeito pró-inflamatório e tem como alvo os neutrófilos, monócitos e macrófagos, células do sistema imune (AHMAD-MANSOUR et al., 2021; NIKOLIC; MUDGIL, 2023; PATEL; RAWAT, 2023). Em *S. aureus* essa toxina foi associada a infecções mais graves, sendo que após a infecção, essa toxina causa a liberação da chamada “tempestade de citocinas” que nas células epiteliais pulmonares, pode levar ao aumento da inflamação pulmonar e à necrose(CHEUNG; BAE; OTTO, 2021; VLAEMINCK et al., 2020).

As PSMs são um importante fator de virulência e estão envolvidas na patogênese estafilocócica. Essas toxinas são uma classe de pequenos peptídeos que estão envolvidos na lise de eritrócitos e de células do sistema imune, envolvidos na atividade antimicrobiana (AHMAD-MANSOUR et al., 2021). Os PSMs se ligam ao receptor formil peptideo 2 (FPR2), que por sua vez vai atrair as células do sistema imune como macrófagos, neutrófilos e células dendríticas. O resultado dessa interação vai causar buracos na célula hospedeira e como consequência instabilidade e lise celular. Além disso, os PSMs desempenham uma função na colonização da superfície epitelial e também estão associados à formação de biofilme (AHMAD-MANSOUR et al., 2021; VLAEMINCK et al., 2020).

2.4.6.3 Toxinas esfoliativas (ETs)

As ETs são responsáveis pela síndrome da pele escaldada estafilocócica (SSSS), conhecida também como doença de Ritter. É caracterizada por desidratação, perda de camadas superficiais da pele e as infecções ocorrem em grandes áreas do corpo (AHMAD-MANSOUR et al., 2021).

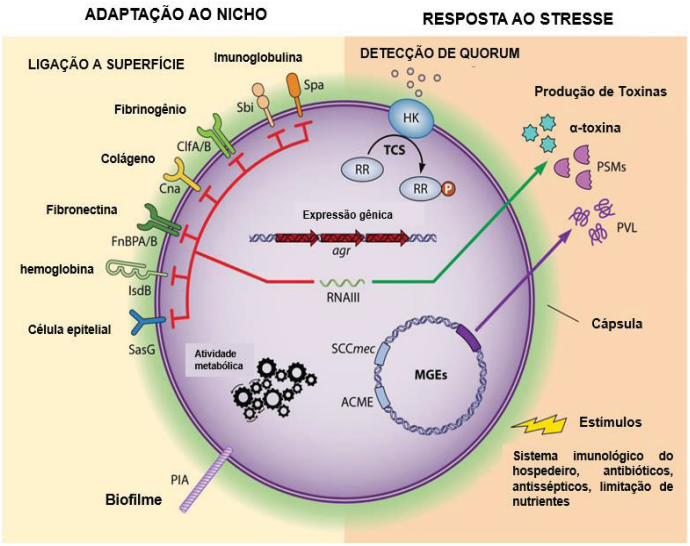
Existem três toxinas esfoliativas em *S. aureus* a toxina A, B e D. Essas toxinas atuam como proteases clivando a desmogleína 1, que conecta as células do tecido epidérmico. Como consequência causam a esfoliação da epiderme (NIKOLIC; MUDGIL, 2023). Uma das doenças causadas por ETs é o impetigo bolhoso, essa

doença de pele é caracterizada por bolhas e pústulas que se originam perto ao local de infecção, podendo acometer a face, mãos, o tronco e as nádegas, principalmente em recém-nascidos e bebês (AHMAD-MANSOUR et al., 2021; LINZ et al., 2023).

2.4.6.4 Os inibidores de diferenciação epidérmica (EDINs)

Já foram identificados três tipos desta toxina: EDIN-A, EDIN-B e EDIN-C. Essas toxinas entram na célula hospedeira e induzem macro aberturas como túneis dentro das células endoteliais. Isso vai comprometer a barreira do endotélio, favorecendo a invasão e colonização por *S. aureus* (AHMAD-MANSOUR et al., 2021; TUON et al., 2023).

FIGURA 1 – FATORES DE VIRULÊNCIA DE *S. aureus*



FONTE: Adaptado de JIANG (2023)

2.5 VARIANTES DE PEQUENAS COLÔNIA (SCVs)

Várias alterações genéticas estão associadas para o surgimento de SCVs, principalmente mutações nos genes *relA* e *rpoB*, relacionadas a auxotrofias como hemina, menadiona, tiamina, timidina e/ou ácidos graxos insaturados (LOSS *et al.,* 2019).

A maioria desse fenótipo tem o ciclo do ácido tricarboxílico (TCA) suprimido, a glicólise melhorada e o fator regulador global AgrA suprimido (GUO et al., 2022;

MAPAR et al., 2025; TUCHSCHERR; LÖFFLER; PROCTOR, 2020). Esse fenótipo foi observado com o aumento da produção de biofilme e apresentam efeitos parecidos a este, podem apresentar diminuição na suscetibilidade a antimicrobianos como aminoglicosídeos, agentes antifolato e daptomicina (BECKER, 2023; MAPAR et al., 2025). Essa mudança no metabolismo está associada a bactéria se adaptar, migrando da vida extracelular para intracelular, um processo de fuga durante a infecção, em células hospedeira como células epiteliais, endoteliais, fibroblastos, queratinócitos e osteoblastos (BECKER, 2023; GUO et al., 2022).

Estudos mostram que os SCVs estão presentes em 29% dos casos clínicos de osteomielite e 17% a 46% dos casos de fibrose cística, sendo os SCVs dependentes de timidina (TD-SCVs) mais observados nesse grupo de pacientes (TOMAZ *et al*., 2024; BECKER, 2023; GUO *et al*., 2022; JIN *et al*., 2023).

2.6 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

Os principais mecanismos de resistência encontrados em *S. aureus* são devidos a aquisição de genes de resistência ou mutações que afetam os processos bioquímicos centrais (LADE; JOO; KIM, 2022; MLYNARCZYK-BONIKOWSKA et al., 2022; TUON et al., 2023), tais como: modificação ou mutação do alvo, inativação do medicamento por enzimas e diminuição da captação ou efluxo de antibióticos (LADE; JOO; KIM, 2022; ROSSATO et al., 2020b).

2.6.1 Modificação e mutação do alvo

Na modificação do alvo, antibióticos se ligam a um alvo celular ocasionando bloqueio de um processo bioquímico essencial para a bactéria (GUO et al., 2020; LADE; JOO; KIM, 2022). Uma alteração na estrutura do alvo impede essa ligação do antibiótico ou liga-se fracamente, interferindo nos efeitos bacteriostáticos/bactericidas, limitando sua eficácia, sendo um mecanismo de auto-resistência (GUO et al., 2020; LADE; JOO; KIM, 2022). Exemplos de modificação do alvo em *S. aureus* ocorre no ribossomo, importante na síntese proteica, através da metilação do rRNA 23S pela metiltransferase codificada pelo gene de resistência ao cloranfenicol-florfenicol (cfr),

que altera a subunidade ribossômica 50S do local de ligação ao fármaco (LADE; JOO; KIM, 2022). A modificação do ribossomo impede a ligação de antibiótico da classe dos macrolídeos, clindamicina (mecanismo de resistência associado ao gene erm) e cloranfenicol (LADE; JOO; KIM, 2022; MLYNARCZYK-BONIKOWSKA et al., 2022; TASNEEM et al., 2022).

A resistência à meticilina ocorre devido à produção de uma proteína 2a de ligação à penicilina de baixa afinidade (PBP2a), que resulta em resistência a quase todos os beta-lactâmicos (MLYNARCZYK-BONIKOWSKA et al., 2022; TASNEEM et al., 2022). A resistência à vancomicina é causada pela síntese de precursores pentapeptídicos anormais, resultando na alteração do local-alvo (D-ala–D-lac ou D-ala–D-ser) em vez dos terminais D-ala–D-ala da Uridina difosfato (UDP) precursor do peptidoglicano (LADE; JOO; KIM, 2022; TASNEEM et al., 2022). Esta alteração confere afinidade reduzida pela vancomicina, catalisada por produtos dos genes VAN (LADE; JOO; KIM, 2022; MLYNARCZYK-BONIKOWSKA et al., 2022; TASNEEM et al., 2022).

Na mutação do alvo, as mutações cromossômicas que desenvolvem resistência a antibióticos ocorrem frequentemente entre genes que codificam os alvos. Em *S. aureus*, ocorrem mutações na DNA topoisimerase IV e DNA girase com fluoroquinolonas, alteração da RNA polimerase ocasionando resistência à rifampicina e mutações ribossomaticas (tetM e tetO) com tetraciclinas (LADE; JOO; KIM, 2022; TASNEEM et al., 2022). As alterações nos genes cromossômicos grlA (chamado de parC em outras bactérias) (que codifica a subunidade A da DNA topoisomerase IV) e gyrA (que codifica uma enzima essencial, a subunidade A da DNA girase) são os principais mecanismos de resistência às fluoroquinolonas nesse patógeno (MLYNARCZYK-BONIKOWSKA et al., 2022; TASNEEM et al., 2022).

As duas enzimas estão associadas à sobreposição e à abertura do DNA da fita dupla durante a replicação e essas mutações vão influenciar na alteração nos códons dos aminoácidos das enzimas, tornando-as menos sensível ao antibiótico (à proteção pelas fluoroquinolonas) (LADE; JOO; KIM, 2022; TASNEEM et al., 2022).

2.6.2 Inativação do antibiótico por enzimas

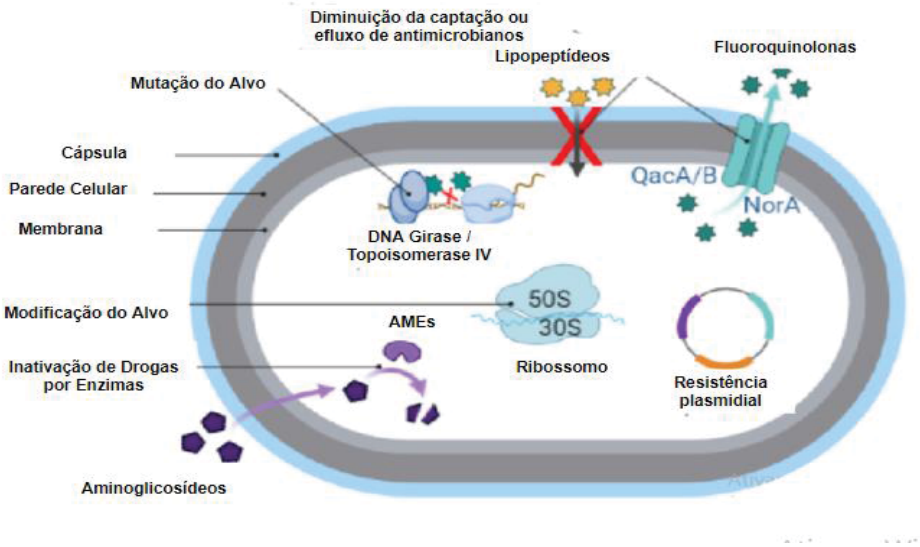
A atividade enzimática degrada os antibióticos ou diminui a afinidade ao alvo (KIM et al., 2019; LADE; JOO; KIM, 2022; TASNEEM et al., 2022). Esse é o principal mecanismo de resistência dessa bactéria, um exemplo são as enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (AMEs). Essas enzimas diminuem a afinidade dos antibióticos aminoglicosídeos para o alvo rRNA 16S. As enzimas modificadoras catalisam a modificação nos grupos–OH ou –NH2 do núcleo 2-desoxiestreptamina ou das frações de açúcar dos aminoglicosídeos. As enzimas encontradas são: fosfotransferase (APH), acetiltransferase (AAC) e nucleotidiltransferase (ANT). Os principais genes envolvidos em *S. aureus* são: *aac (6') - Ie-aph (2")*, *aph(3')-IIIa , ant(4')-Ia* , *aph(2")-Ib* , *aph(2")-Ic* e *aph(2")-Id*, sendo que estes encontram-se principalmente em transposons ou plasmídeos, podendo se mover entre *S. aureus* que ocasionam resistência aos aminoglicosídeos gentamicina, tobramicina e canamicina (FATHI et al., 2022; LADE; JOO; KIM, 2022).

Outro exemplo de enzimas que inativam a ação de antimicrobianos são as beta-lactamases. As beta-lactamases produzidas por esse patógeno são classificadas como grupo 2a por Bush e classe A por Ambler (MLYNARCZYK-BONIKOWSKA et al., 2022). O gene responsável pela expressão dessas enzimas é o gene *blaZ,* localizado no operon *blaI-blaR1-blaZ,* presentes em vários plasmídeos e transposons como: *pI258, pII147, Tn552, Tn4002, Tn4201, SCCmectipo XI* (HOWDEN et al., 2023; MLYNARCZYK-BONIKOWSKA et al., 2022).

2.6.3 Diminuição da absorção ou efluxo de antimicrobianos

Esse mecanismo de resistência ocorre devido a alterações na permeabilidade da membrana celular bacteriana, diminuição da permeabilidade e aumento do efluxo de antibiótico. As proteínas NorA, QacA/B e Smr (resistência multidrogas estafilocócica, também conhecida como QacC/D) são proteínas de membrana de efluxo multidrogas encontradas principalmente em isolados clínicos de *S. aureus* (LADE; JOO; KIM, 2022; TASNEEM et al., 2022).

FIGURA 2 - MECANISMOS DE RESISTENCIA EM *Staphylococcus aureus*



Fonte: Adaptado de LADE (2022)

2.6.4 Mecanismo de resistência a beta-lactâmicos

Os mecanismos de ação dos antibióticos beta-lactâmicos visam certas enzimas (transpeptidases, transglicosilases e carboxipeptidases) envolvidas na síntese de peptidoglicano, o principal constituinte da parede celular bacteriana. As proteínas inativadas por beta-lactâmicos são chamadas de penicillin-binding proteins (PBPs). A inativação de PBPs específicas leva à morte celular bacteriana. A resistência à meticilina ocorre pela presença do gene *mecA* e algumas vezes pelo gene *mecC* na qual codifica a proteína de ligação à penicilina PBP2a (ou PBP2c), que possui baixa afinidade pelas penicilinas semissintéticas (JIANG et al., 2023; MLYNARCZYK-BONIKOWSKA et al., 2022; TASNEEM et al., 2022).

Os determinantes de resistência à meticilina estão associados no genoma bacteriano de ilhas genômicas transferíveis (GI, ilhas genômicas) que fazem parte de um elemento genético móvel denominado cassete cromossômico estafilocócico mec (SCCmec), que é inserido no cromossomo da bactéria transmitida por conjugação ou transdução (ÁLVAREZ et al., 2019; JIANG et al., 2023; TASNEEM et al., 2022). Em *S. aureus* os elementos SCC mec são classificados até o momento em quinze tipos

diferentes (SCC mec I-XV) com base na organização estrutural e no conteúdo genético (JIANG et al., 2023; MLYNARCZYK-BONIKOWSKA et al., 2022).

Em relação as ilhas genômicas, estas evoluem rapidamente e podem conter muitos elementos genéticos móveis e genes de resistência a outros grupos de antimicrobianos, como da classe dos macrolídeos, lincosamidas e aminoglicosídeos (CHEN et al., 2022; GAZEL et al., 2021; LADE; JOO; KIM, 2022; ROSSATO et al., 2020b; TASNEEM et al., 2022). Como consequência, a multirresistência (MDR) é altamente prevalente em isolados de MRSA (JIANG et al., 2023; SHOHAYEB et al., 2023).

2.6.5 Mecanismo de resistência a vancomicina

A vancomicina atua ligando-se aos resíduos D-Ala-D-Ala do precursor do peptidoglicano (lipídio II), por meio de ligações de hidrogênio, promovendo uma alteração conformacional que impede a incorporação dos monômeros de N-acetilmurâmico (NAM) e N-acetilglucosamina (NAG) na cadeia em crescimento. Essa interrupção na biossíntese da parede celular compromete sua integridade, aumenta a permeabilidade e leva à morte bacteriana (LADE; JOO; KIM, 2022; MLYNARCZYK-BONIKOWSKA et al., 2022; PARDO et al., 2024).

O surgimento de cepas VRSA está relacionado à transferência horizontal de genes, especialmente do gene *vanA*, oriundo do transposon Tn1546 de *Enterococcus faecalis* resistente à vancomicina (LADE; JOO; KIM, 2022). O gene *vanA* que codifica as enzimas que podem alterar ou remover o sítio de ligação da vancomicina (MAHJABEEN et al., 2022; MLYNARCZYK-BONIKOWSKA et al., 2022). Ele remove o D-ala -D-ala no terminal C e depois o restaura com D-alanil-D-lactato (LADE; JOO; KIM, 2022; MAHJABEEN et al., 2022). Como resultado desta alteração, a afinidade do sítio de ligação para vancomicina é significativamente reduzida (MAHJABEEN et al., 2022; MLYNARCZYK-BONIKOWSKA et al., 2022).

2.7 FENÔMENO DE HETERORRESISTÊNCIA

A heterorresistência tem sido documentada desde o final da década de 1940, é um fenômeno onde um subconjunto de células bacterianas dentro de uma colônia mostra maior resistência a antibióticos, enquanto a maioria é suscetível ao mesmo. Esse evento pode ocorrer por várias razões, entre elas: uma população monoclonal de bactérias que contém heterogeneidade do número de cópias dos plasmídeos e da população isogênica que contém padrões variantes da expressão genética (BAND; WEISS, 2021; DERESINSKI, 2009; MANJUNATH,; THUMU; KUMAR, 2021, 2021).

A heterorresistência também pode ser devida a múltiplas espécies patogênicas com diferentes níveis de resistência infectando um organismo hospedeiro ou de mutantes resistentes raros e espontâneos que estão aumentando como uma subpopulação devido ao uso excessivo de antibióticos. As subpopulações que crescem em níveis marginais de CIM não podem ser consideradas como heterorresistentes. O aumento mínimo no nível de resistência, definido como "x vezes maior", deve ser superior ao valor de CIM da população principal, ou seja, 2 vezes, 4 vezes, 8 vezes ou mais, para ser considerado um ponto de corte de resistência aumentada (MANJUNATH; THUMU; KUMAR, 2021).

A frequência da subpopulação resistente é outro fator importante, pois indica a fração exata do número total de células resistentes na população bacteriana. As infecções que são heterorresistentes podem ou não responder ao tratamento com antimicrobianos. Isso se deve à falta de identificação de organismos resistentes por meio de testes de suscetibilidade durante o tratamento e seria um estado intermediário para a evolução da resistência aos antimicrobianos (BAND; WEISS, 2019; MANJUNATH,; THUMU; KUMAR, 2021; ZHANG et al., 2015).

2.7.1 Heterorresistência à vancomicina

Durante a terapia prolongada com glicopeptídeos, parte da população bacteriana pode sofrer mutações em genes relacionados à síntese da parede celular, favorecendo o surgimento de fenótipos com resistência intermediária à vancomicina (SHARIATI et al., 2020; SILVEIRA et al., 2015). As cepas VISA e hVISA compartilham

alterações fenotípicas que afetam principalmente o envelope celular, incluindo espessamento da parede celular, aumento da síntese de peptidoglicano, elevação dos resíduos terminais D-Ala-D-Ala, redução da reticulação do peptidoglicano, diminuição da atividade autolítica e expressão modificada de proteínas ligadoras de penicilina (PBPs) (CASTRO et al., 2023; LADE; JOO; KIM, 2022; MIRZA, 2017).

Nos isolados VISA, a superprodução de resíduos D-Ala-D-Ala resulta em espessamento da parede celular, que passa a funcionar como uma barreira física, retendo moléculas de vancomicina antes que estas atinjam seus alvos intracelulares. Esse mecanismo reduz a eficácia do antimicrobiano e está associado a respostas clínicas insatisfatórias em infecções causadas por essas cepas (HOWDEN et al., 2010; MIRZA, 2017).

Estudos recentes têm demonstrado que a pressão seletiva da vancomicina, aparentemente sem transferência de material genético, mas com o espessamento da parede celular bacteriana, leva ao aumento da CIM de *S. aureus* sensível à vancomicina e, consequentemente, formação de hVISA; a evolução do hVISA em um ambiente clínico é muito mais rápida do que as cepas associadas à comunidade (KEIKHA; KARBALAEI, 2024; MIRZA, 2017; RONG; LEONARD, 2010; ZHANG et al., 2015).

A heterorresistência do hVISA causa alterações nas características macromorfológicas das colônias, que apresentam aparência (colônias grandes e pequenas) e pigmentação heterogêneas, dando a impressão de contaminação e podendo confundir microbiologistas pouco experientes e levar a não detecção desta resistência (KEIKHA; KARBALAEI, 2024; MIRZA, 2017; RONG; LEONARD, 2010; SILVEIRA et al., 2015).

O acúmulo de mutações em genes que codificam sistemas regulatórios binários, como WalKR (sensor de proteína quinase/regulador), GraSR (sensor/regulador associado à resistência a glicopeptídeos) e VraSR (sensor/regulador associado à resistência à vancomicina) desempenha um papel importante na formação de cepas hVISA/VISA (KEIKHA; KARBALAEI, 2024; MLYNARCZYK-BONIKOWSKA et al., 2022; RONG; LEONARD, 2010).

Devido às várias alterações nas vias metabólicas e genéticas envolvidas no surgimento de hVISA, não existem atualmente metodologias de base genética disponíveis que detectem esse fenótipo de resistência (CASTRO et al., 2023; LADE; JOO; KIM, 2022; MIRZA, 2017).

2.8 TESTES PARA DETECÇÃO DE SUSCETIBILIDADE A VANCOMICINA

A detecção da suscetibilidade *in vitro* de isolados a estas drogas é um desafio. Desde 2009, o Instituto de Padrões Clínicos Laboratoriais (CLSI) (2013) não recomenda mais a difusão em disco (Kirby-Bauer) para determinar a suscetibilidade à vancomicina devido ao seu alto peso molecular, resultando na diminuição da difusão em meios de cultura (MIRZA, 2017; SILVEIRA et al., 2014). A CIM deve ser sempre determinada ao utilizar a vancomicina para tratar um paciente com uma infecção grave por *S. aureus*. O ponto de corte clínico da CIM do EUCAST para a resistência à vancomicina em *S. aureus* é > 2mg/L. Deve ser mencionado que todas as categorias hVISA, VISA e VRSA devem ser consideradas como clinicamente resistentes (GAZEL et al., 2021; GISKE et al., 2017).

2.8.1 Teste de triagem

O método padrão para a detecção de hVISA é a análise do perfil populacional (PAP) (CASTRO et al., 2020). Contudo, outros métodos com intuito de facilitar a detecção laboratorial são propostos, como o método macro tira gradiente de concentração (utiliza uma tira com vancomicina ou teicoplamina em ágar BHI), no qual a detecção de resistência a glicopeptídeos (GRD) por tira gradiente de concentração (utiliza um gradiente de dupla face de vancomicina e teicoplamina) e triagem em Ágar screening Brain Heart Infusion (BHI) (CASTRO et al., 2020; NAVARINI et al., 2015; SATOLA et al., 2011; SILVEIRA et al., 2016). Esses métodos utilizam meio enriquecido, um inóculo bacteriano mais denso (escala 2 McFarland, para o método macro e triagem em ágar BHI) e incubação prolongada (48 horas). Porém, apresentam sensibilidade e especificidade variáveis (CASTRO et al., 2020; NAVARINI et al., 2015; SATOLA et al., 2011; SILVEIRA et al., 2016).

A triagem em ágar BHI com vancomicina, apresentou sensibilidade entre 91% e 100% e taxas de especificidade de 94%, enquanto o método macro apresentou sensibilidade de 75% e especificidade de 94,6% em um estudo realizado por Silveira *et al* (2016). Outro estudo mostrou um resultado para tira reagente de concentração

GRD igual à 57-93 de sensibilidade e 82-97 % de especificidade de (CASTRO et al., 2020; NAVARINI et al., 2015; SATOLA et al., 2011; SILVEIRA et al., 2016).

Esses testes apresentam sucesso variável e, portanto, é difícil obter um diagnóstico preciso usando um único teste, sendo recomendado que sejam combinados para melhorar a acurácia. Devido a isso, nenhum método único de laboratório clínico padronizado foi estabelecido (CASTRO et al., 2020; HAL et al., 2011; HOWDEN et al., 2010; MANFREDINI; PICOLI; BECKER, 2011; NAVARINI et al., 2015; PRUDENTE, 2015; SATOLA et al., 2011; SILVEIRA et al., 2016).

2.8.2 Teste confirmatório hVISA

O método mais confiável utilizado para detectar subpopulações heterorresistentes em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas é o ‘’PAP’’. Este método consiste na introdução da população bacteriana em uma série de gradientes de concentrações de antibióticos com fator de aumento de 2 vezes. O crescimento bacteriano em cada concentração, após incubação, é quantificado e representado em um gráfico semilogarítmico, com unidades formadoras de colônia (UFC) no eixo y e a concentração de antibiótico no eixo x. A frequência de subpopulações resistentes na maior concentração de antibiótico é calculada usando a fórmula: Frequência da subpopulação na maior concentração de antibiótico = (Número de colônias com antibiótico) / (Número de colônias sem antibiótico). O efeito inibitório mais elevado de concentrações de antibiótico, exibindo uma potência 8 vezes maior do que a das concentrações não inibitórias do antibiótico, pode-se considerar presença de heterorresistência (MANJUNATH,; THUMU; KUMAR, 2021; ROCH; SIERRA; ANDREY, 2023; SATOLA et al., 2011; SILVEIRA et al., 2015; WOOTTON et al., 2001).

2.8.3 Métodos de detecção VISA e VRSA

Como o ‘’PAP’’ é um procedimento laborioso para confirmar hVISA, em ambientes hospitalares, a vigilância antimicrobiana é necessária, realizado pela detecção de VISA e VRSA na rotina laboratorial. As metodologias utilizadas na rotina

para identificar esses fenótipos são microdiluição em caldo e tiras de gradiente de concentração (como E-test). As tiras de gradiente são amplamente utilizadas para determinar a CIM para vancomicina. Estes métodos garantem a precisão necessária em laboratórios clínicos e são indicados pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) (CASTRO et al., 2023; GAZEL et al., 2021; GISKE et al., 2017; SILVEIRA et al., 2015).

3 OPÇÕES DE TRATAMENTO PARA MRSA, VISA E VRSA

Devido ao uso restrito de beta-lactâmicos no tratamento de infecções causadas por MRSA, outros antimicrobianos, como inibidores de folato, glicopeptídeos, lipopeptídeos, oxazolidinonas podem ser utilizados para o tratamento de infecções estafilocócicas (GUO et al., 2020; ROSSATO et al., 2020b; TUON et al., 2023).

3.1. GLICOPEPTÍDEOS

3.1.1 Vancomicina

A vancomicina é um glicopeptídeo tricíclico complexo, com massa molecular de aproximadamente 1.500 daltons, sua fórmula molecular é cloridrato de vancomicina, é o antimicrobiano de escolha para tratar infecções por MRSA em adultos e crianças principalmente em doenças graves (TERRA; SILVA, 2017; TIAN et al., 2021; TSUTSUURA et al., 2021). Sua atividade antibacteriana, de forma mais específica, é se ligar ao precursor terminal D- Ala- D -Ala do pentapeptídeo do lipídio II por meio de cinco ligações de hidrogênio, sequestrando o lipídio II, levando a interrupção da formação da parece celular bacteriana (GROESEN; INNOCENTI; MARTIN, 2022).

Esse medicamento é comumente administrado como primeira linha para tratar infecções contra MRSA e com biofilme, embora tenha um início relativamente lento de atividade bactericida e baixa penetração em certos tecidos (TUON et al., 2023; TURNER et al., 2019).

Estudos recomendam na bacteremia por MRSA, utilizar dose de ataque de 25 a 30 mg/kg, de acordo com peso corporal, para atingir mais rápido o nível terapêutico (DAVIS; PETERSIEL; TONG, 2022). Esse antimicrobiano deve ser administrado via intravenosa (IV) (DAVIS; PETERSIEL; TONG, 2022; NASCIMENTO; KOGAWA; SALGADO, 2020) e para o monitoramento é recomendado a utilização de

um pacote software Bayesiano, ou equações farmacocinéticas, que observam a área sobre a curva (AUC), sendo o ideal AUC de 400-600 mg h/L, acompanhado pelo monitoramento da função renal (ALJUTAYLI et al., 2022; DALTON et al., 2020; DAVIS; PETERSIEL; TONG, 2022; GUTHRIDGE et al., 2021). Os principais efeitos adversos que podem ocorrer, com a utilização da vancomicina são: ototoxicidade, nefrotoxicidade, urticária, dermatite, eritema, neutropenia reversível e trombocitopenia (GUO et al., 2022; LINZ et al., 2023; NASCIMENTO; KOGAWA; SALGADO, 2020).

3.1.2 Teicoplanina

Também pertence a classe dos glicopeptídeos, tem o mesmo sítio de ação da vancomicina, porém, possui alguns sítios de glicosilação adicionais, e outras características adicionais em sua estrutura que aumentam o tempo de meia 100–170 h. Possui menor toxicidade em relação a vancomicina (GROESEN; INNOCENTI; MARTIN, 2022), porém não está amplamente disponível globalmente como a mesma (SIDDIQUI; KOIRALA, 2025).

3.2 INIBIDORES DE FOLATO

O antimicrobiano sulfametoxazol/trimetoprima (SMX-TMP), é um importante fármaco, via oral, utilizado como primeira linha para tratamento de infecções por MRSA em pacientes com fibrose cística, infecções de pele e tecidos moles (SSTIs), infecções ósseas, articulares e endocardite (GONSALVES et al., 2024; HAM et al., 2023; TUON et al., 2023). Sua ação é interromper duas etapas separadas na biossíntese de folato, essencial para produção de metabólitos para a bactéria. Sem a produção correta de timidina, ocorre a síntese e reparo defeituoso do DNA ocasionando a morte bacteriana (GONSALVES et al., 2024). Porém, pode levar ao surgimento das colônias SCVs como estratégia de sobrevivência (TOMAZ *et al*., 2024)

3.3 LIPOPEPTÍDEOS

A daptomicina, um importante antimicrobiano recomendado para tratar infecções por MRSA, de tecidos moles, pele, e principalmente bacteremia e endocardite com presença de biofilme (CRAFT et al., 2019; GUO et al., 2020; TUON et al., 2023). Não é indicado para pneumonia (JOHN, 2020).

Esse antimicrobiano atua se ligando a membrana através de um sistema dependente de cálcio, ocorrendo a ruptura da membrana, liberando íons intracelulares, ocasionando a morte celular rápida (LADE; JOO; KIM, 2022; MAHJABEEN et al., 2022; MLYNARCZYK-BONIKOWSKA et al., 2022; TUON et al., 2023). Os efeitos adversos da sua utilização é a rabdomiólise com doses de 6 mg/kg/dia, sendo importante o monitoramento de pacientes com insuficiência renal crônica, dores musculares, terapia com estatina, devem ser monitorados os níveis de creatina fosfoquinase (CPK) (MANJUNATH,; THUMU; KUMAR, 2021; NANDHINI et al., 2022). Barreiras para sua utilização rotineira são o custo e os efeitos adversos como reações gastrointestinais, insônia, anemia, trombocitopenia, neutropenia e interação medicamentosa (GUO et al., 2020; LINZ et al., 2023).

3.4 OXAZOLIDINONAS

A linezolida, pertencente a essa classe, se liga ao rRNA 23S no sítio catalítico do ribossomo 50S, inibindo a síntese proteica bacteriana (KAWASUJI et al., 2023; MLYNARCZYK-BONIKOWSKA et al., 2022; NANDHINI et al., 2022; TUON et al., 2023). Devido a inibição da síntese proteica, a linezolida faz com que ocorra a invaginação da superfície celular de *S. aureus* e inibe a produção de biofilmes (TUON et al., 2023).

Recomendado sua utilização para tratamento de infecções moderadamente graves, como infecções pulmonares por MRSA e para infecções de pele e tecidos moles (JOHN, 2020). Pode ser utilizado via oral ou intravenosa, com 100% de biodisponibilidade, com ótima penetração tecidual em comparação com a vancomicina e a daptomicina (DAGHER et al., 2020; KAWASUJI et al., 2023). Porém, apresenta maior custo para aquisição e em tratamentos prolongados pode apresentar efeitos

adversos graves como miopatia/rabdomiólise, trombocitopenia e neuropatia. A contagem de células sanguíneas deve ser monitorada durante a utilização desse antimicrobiano (GUO et al., 2022; KAWASUJI et al., 2023; LINZ et al., 2023).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 CARACTERÍSTICA DO ESTUDO

Este estudo foi caracterizado como observacional de corte transversal. Os isolados de *S. aureus* MRSA foram obtidos a partir de hemoculturas, lavado broncoalveolar, aspirado traqueal, abscessos, biópsia, escarro, secreções e urina de pacientes ambulatoriais e internados no (CHC-UFPR), durante o período de 24 meses entre março de 2023 a março de 2025. Os isolados foram estocados em criotubos contendo caldo trípitico de soja (TSB) com glicerol a 10% e armazenados em freezer a – 80 ºC até o momento do uso. A pesquisa foi realizada no laboratório de Bacteriologia e no Laboratório de Biologia Molecular da Unidade de Análises Clínicas e Anatomia Patológica (UACAP) do CHC-UFPR, Curitiba, Paraná.

4.1.1 Coleta de Dados

Os dados relativos aos testes de suscetibilidade a antimicrobianos (TSA), CIM de vancomicina e dados clínicos, foram coletados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH), do Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU) e do equipamento PhoenixTM M50 (BD Phoenix Automated Microbiology System Instrument). Foram coletados e avaliados os resultados de suscetibilidade dos seguintes antimicrobianos: oxacilina, ciprofloxacino, gentamicina, eritromicina, clindamicina, rifampicina, sulfametoxazol/trimetoprima, linezolida, cefazolina e daptomicina (BRCAST, 2023, 2023). Os resultados foram compilados em planilha (Microsoft Excel® 2016), conferidos, validados e exportados para análise estatística.

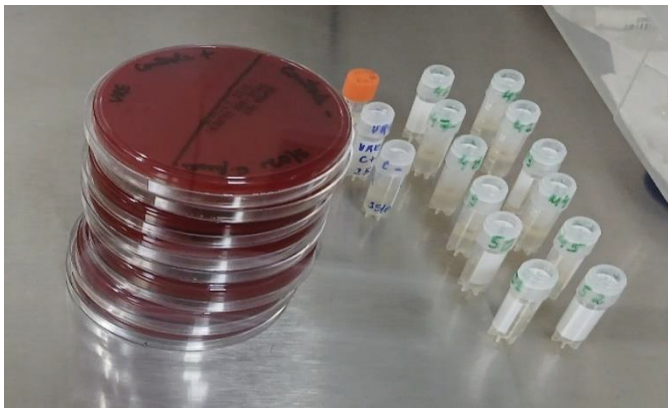
4.1.2 Aspectos Éticos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CEP-CHC) e foi registrada sob o número de parecer: 7.354.854 CAAE : 85018324.4.0000.0096.

4.2 CULTIVO PRIMÁRIO - REATIVAÇÃO DOS ISOLADOS BACTERIANOS

Uma alíquota dos isolados armazenados em criotubos a – 80º C em TSB com glicerol a 10% foram reativados, semeados em ágar sangue de carneiro/columbia (NewProv, Brasil) e incubados em estufa bacteriológica a 35-37ºC por 18 a 24 horas, de acordo com técnicas microbiológicas convencionais (ROSSATO et al., 2020b).

FIGURA 3 - ARMAZENAMENTO DOS ISOLADOS



FONTE: A autora (2025)

4.3 IDENTIFICAÇÃO POR MALDI-TOF

Os isolados foram confirmados em nível de espécie através da técnica de espectrometria de massas (MALDI-TOF) (sistema MALDI Biotyper®), conforme orientações do fabricante (Bruker Daltonics, Inc., Billerica, MA). As colônias previamente isoladas foram transferidas para uma placa de aço e em seguida

adicionado 1µL da solução matriz (ácido α-ciano-4-hidroxicinâmico em 50% de acetonitrila e 2,5% de ácido trifluoroacético) em cada “spot”. O espectro de massa foi analisado através do software MALDI Biotyper Smart System Versão DEZ_19_001 (DIB, 2023; LINDGREN et al., 2018; RENSNER et al., 2023).

4.4 TRIAGEM EM ÁGAR SCREENING BHI

O teste de triagem foi utilizado para avaliar a capacidade de crescimento do microrganismo relacionados a resistência à vancomicina. Uma suspensão de inóculo bacteriano em solução salina a 0,9% referente a concentração de 6×10^{8} UFC/mL (2,0 na escala de McFarland) foi semeada em placas de ágar BHI contendo 4µg/ml de vancomicina (SIGMA Chemical Co. St. Louis. MO.USA) e 16 g/L de digestão pancreática de caseína. Os inóculos foram separados na placa ágar BHI com vancomicina por *spots* com a aplicação de 10 µL da suspensão na superfície do ágar. As placas foram incubadas a 35 °C por 48 h e a leitura definida pela presença (resistência) ou ausência (sensibilidade) de crescimento do microrganismo. Para controle de qualidade foram utilizadas cepas padrão: *Enterococcus faecalis* sensível a vancomicina ATCC 29212 e *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina ATCC 51299 (BRCAST, 2024; SATOLA et al., 2011; SILVEIRA et al., 2016).

FIGURA 4 - PREPARO DOS ISOLADOS BACTERIANOS PARA TRIAGEM EM

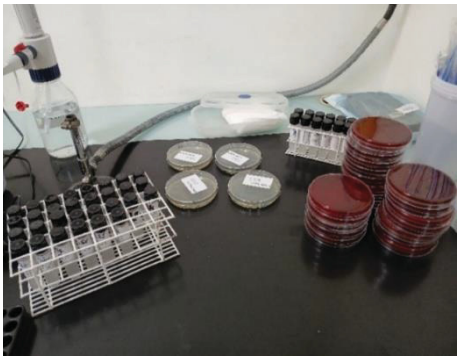
a) b)

FONTE: A autora (2025)

FIGURA 5 - REALIZAÇÃO DA TRIAGEM EM ÁGAR BHI

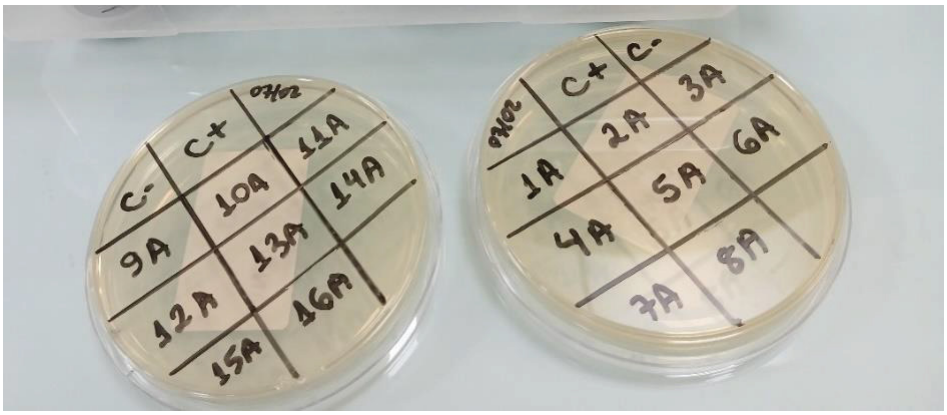
a)

b)



FONTE: A autora (2025)

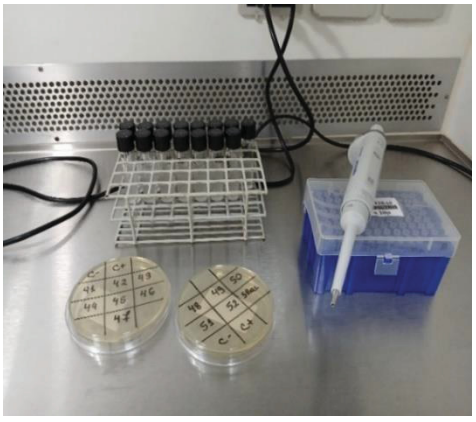
FIGURA 6 - MARCAÇÃO DOS SPOTS NA PLACA DE ÁGAR BHI



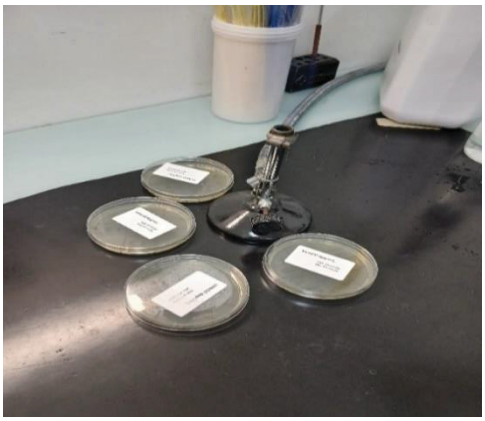
FONTE: A autora (2025)

FIGURA 7 - PIPETAGEM DAS SUSPENSÕES NAS PLÁCAS DE ÁGAR BHI

a)



b)



FONTE: A autora (2025)

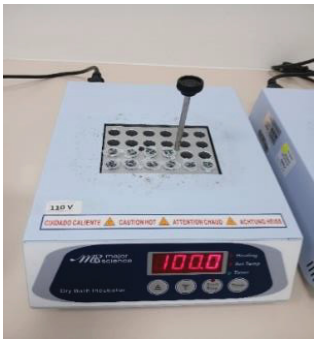
4.5 DETECÇÃO DE GENE DE RESISTÊNCIA À METICILINA PELA REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE (PCR)

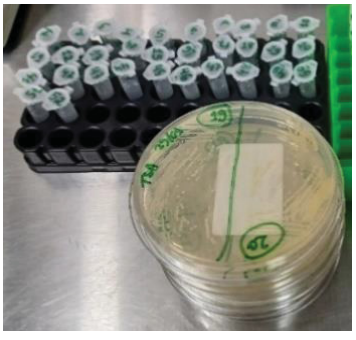
4.5.1 Extração de DNA bacteriano pelo método de fervura

Para a realização de extração da técnica de PCR foram utilizadas colônias bacterianas previamente isoladas em meio de cultura TSA. Em microtubos de 1,5 mL, foi adicionado 1mL de água ultra pura onde foram suspensos os isolados bacterianos com alça 1:100 e homogeneizado em vortex por 15 segundos. Os microtubos foram incubados em banho seco a 100ºC por 15 minutos e, em seguida, centrifugados a 13.000 rpm por 5 minutos em centrífuga refrigerada a 5ºC. O objetivo foi de produzir o choque térmico para a liberação do DNA dos microrganismos. Ao final foi pipetado da amostra 0.5mL do sobrenadante e congelado a temperatura de -20ºC até o uso (BIERHALS et al., 2020).

FIGURA 8 – EXTRAÇÃO DE DNA POR MÉTODO DE FERVURA

a)

b) 

c) 

d)

FONTE: A autora (2025)

4.5.2 Amplificação para a detecção do gene *mecA*

TABELA 1 - PROPORÇÃO PADRONIZADA DOS REAGENTES UTILIZADOS NA PCR DE ACORDO COM O NÚMERO DE REAÇÕES

Para a detecção do gene *mecA*, os oligonucleotídios iniciadores utilizados foram A1*mecA*-F 5'-CTCAGGTACTGCTATCCACC´-3' e A2*mecA*-R 5'-CACTTGGTATATCTTCACC- 3' da marca Alpha DNA. A PCR foi realizada conforme referência e oligonucleotídeos iniciadores previamente descritos. A cepa de referência usada como controle positivo – *S. aureus* - HC USA 500 (SAKOULAS et al., 2001).

As reações de amplificação foram preparadas em um volume total de 25 µL por tubo, correspondendo: 2 µL de DNA genômico, 23 µL de PCR MasterMix Invitrogen contendo as proporções de dNTPs, Taq polimerase, primer mix, tampão da Taqpolimerase e água mili-Q estéril descritos na tabela 1 abaixo, de acordo com número de reações (WOODFORD *et al*., 1998).

Volume **Número de reações**	**100 µL** **4**	**200 µL** **8**	**300 µL** **12**	**600 µL** **24**	**1000 µL** **40**
Água Mili Q estéril	83 µl	166 µL	249 µL	498 µL	830 µL
Tampão da Taq DNA polimerase 10x	10 µL	20 µL	30 µL	60 µL	100 µL
$MgCl_2$ (50mM)	4 µL	8 µL	12 µL	24 µL	40 µL
dNTPs mix (10mM)	2 µL	4 µL	6 µL	12 µL	20 µL
Primer mix (5mM)	4 µL	8 µL	12 µL	24 µL	40 µL
Taq DNA polimerase	5 µL	1 µL	1,5 µL	3 µL	5 µL

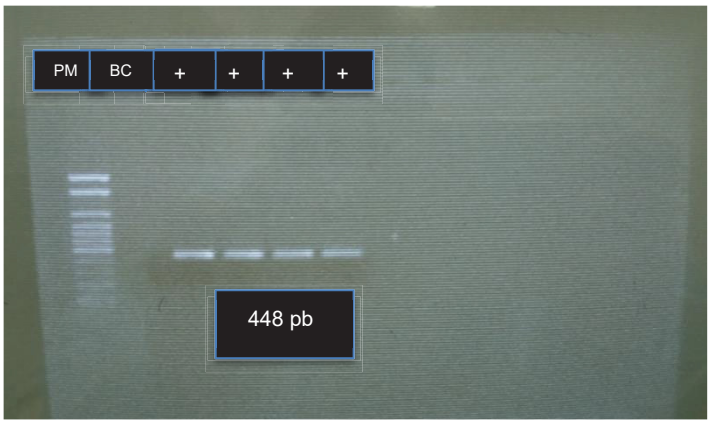
FONTE: Adaptado de WOODFORD (1998)

4.5.3 Eletroforese em gel de agarose

Foi realizada eletroforese em gel de agarose a 1%, com 4,5 µL de brometo de etídio, para avaliar a presença do gene *mecA*. A corrida eletroforética foi conduzida por 60 minutos, utilizando uma corrente de 120 volts. O peso molecular utilizado foi

LowRanger 100 bp DNA Ladder da marca NORGEN e as amostras foram adicionadas no gel com azul de bromofenol. O gel foi posteriormente analisado em fotodocumentador (SAKOULAS et al., 2001).

FIGURA 9 - VISUALIZAÇÃO DOS PRODUTOS DO GENE *mecA* POR ELETROFORESE EM GEL DE AGAROSE A 1%

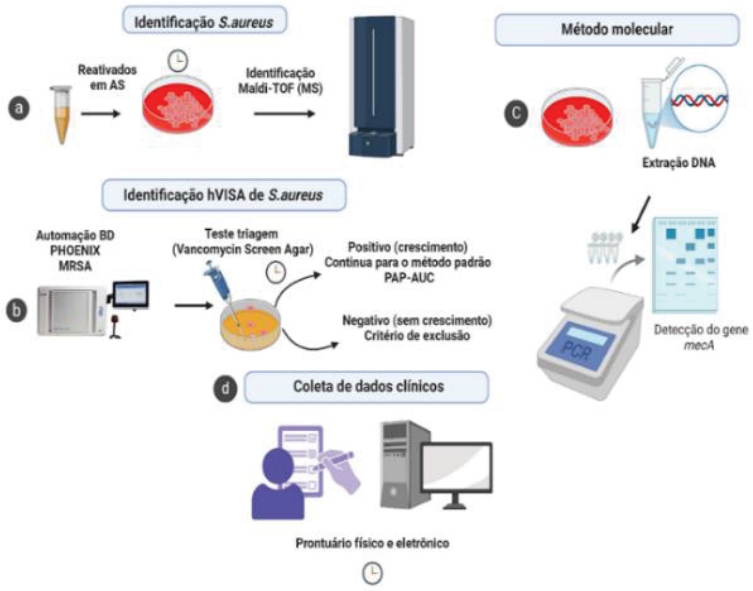


FONTE: A autora (2025)

LEGENDA: PM (Peso molecular) (1000pb), BC (Branco), A+ (Amostra positiva para presença do gene) e controle positivo USA500. Observa-se a banda correspondente ao gene *mecA* com 448 pb (pares de base).

O fluxograma na página a seguir, (Figura 10) apresenta os detalhes das amostras, métodos e estratégias para pesquisa das cepas hVISA de *S. aureus:*

FIGURA 10 - FLUXOGRAMA DA METODOLOGIA DO ESTUDO



FONTE: A autora (2025). Essa figura foi feita utilizando o software Biorender

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística, foram realizadas comparações univariadas das diferenças entre proporções utilizando os testes Qui-quadrado ou Exato de Fisher, este último aplicado quando alguma frequência esperada foi inferior a cinco ($N < 5$). Considerou-se como nível de significância estatística um valor de $p < 0,05$. A análise descritiva dos dados incluiu frequências absolutas (n) e relativas (%) para variáveis qualitativas, bem como média para variáveis quantitativas. A análise de Kaplan-Meier com teste log-rank foi utilizada para comparar a sobrevida entre os locais de atendimento hospitalar. Todas as análises foram realizadas utilizando o software R versão 4.5.1 (R Core Team (2021).

5. RESULTADOS

Durante o período do estudo, foram selecionados 117 isolados de MRSA a partir do banco de cepas do laboratório de bacteriologia. Após a triagem, foram excluídos 15 isolados duplicados, mantendo-se apenas um isolado por paciente. Além disso, foram descartados: 3 isolados que não eram MRSA, pois apresentaram resultado negativo na PCR para o gene *mecA* e foram sensíveis à cefoxitina no teste de disco-difusão; e 4 isolados com inconsistências nos dados dos prontuários. Ao final, permaneceram 95 isolados MRSA para análise.

Os 95 isolados bacterianos MRSA foram obtidos de amostras clínicas de 50 pacientes do gênero masculino (52,6%) e 45 do gênero feminino (47,4%), com faixa etária variando de 6 meses a 91 anos. As faixas etárias adulto e idoso tiveram a mesma quantidade de participantes (40,0%). A idade média dos participantes foi 46 anos (Tabela 2). Ainda conforme observado na Tabela 2, a maioria dos pacientes incluídos no estudo residiam em Curitiba (63,2%), Paraná.

TABELA 2 - DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS DOS PACIENTES DO ESTUDO

Variáveis	N	%	M	%	F	%
Total de Participantes	95	100	50	52,6	45	47,4
Faixas Etárias						
Idade média (anos)	46	-	48	-	44	-
RN / Lactante (0 a 2 anos)	10	10,5	5	10,0	5	11,1
Criança (3 a 10 anos)	6	6,3	2	4,0	4	8,9
Adolescente (11 a 19 anos)	3	3,2	2	4,0	1	2,2
Adulto (20 a 59 anos)	38	40,0	18	36,0	20	44,4
Idoso (60 a 91 anos)	38	40,0	23	46,0	15	33,3
Residência						
Curitiba	60	63,2				
Região Metropolitana de Curitiba	23	24,2				
Litoral do Paraná	3	3,2				
Região Sul do Paraná	9	9,5				

FONTE: A autora (2025)

LEGENDA: **N** (número de participantes), **F** (gênero feminino), **M** (gênero Masculino), RN (recém-nascido)

Na Tabela 3 observamos que do total de 95 pacientes incluídos no estudo, a unidade hospitalar com maior número incluídos foi a Clínica Médica, com 51 casos

(53,7%), seguida pela UTI adulta e pediátrica com 33 casos (34,7%). Entre os 95 pacientes, 32 evoluíram para óbito (33,3%) e destes 23 (24,2%) foram a óbito 30 dias após infecção.

Entre os isolados de MRSA avaliados, 44 (46,3%) foram obtidos a partir de hemoculturas. Entre os pacientes com essas amostras, 15 evoluíram para óbito em até 30 dias após a infecção. O gênero masculino foi predominante no grupo de óbito, 13 pacientes (56,5%) 30 dias após infecção.

Dos 33 pacientes internados em UTI, 16 (69,6%) foram a óbito 30 dias após a infecção, com percentual estatisticamente significativo (p =0,001).

TABELA 3 - DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS DOS PACIENTES COM INFECÇÃO POR MRSA

VARIÁVEIS	**N**	**%**	**P Alta**	**%**	**P Óbito**	**%**	***P***
Total amostras do estudo	95	100	63	66,7	23	24,2	-
Gênero M/F (%)	50/45	(52,6) / (47,4)	31 / 32	(49,2) / (50,8)	13 /10	(56,5) / (43,5)	0.87/ 0.67
Idade							
Idade média	46	-	38	-	63	-	-
Idade ≥ 60 anos	38	31,6	17	27,0	16	69,6	0.41
Local de atendimento - resultado positivo MRSA							
UTI Adulto e Pediátrica	33	34,7	14	22,2	16	69,6	**0.001**
Clínica Médica	51	53,7	38	60,3	7	30,4	0.06
UR pronto atendimento	5	5,3	5	7,9	0	-	0.32
Ambulatorial	6	7,4	6	9,5	0	-	0.19
Tempo de Internação							
tempo de Internação UTI ≥ 21 dias	20	21,1	11	17,5	6	26,1	0.11
Sítios da Infecção							
Abcesso	9	9,5	9	14,3	0	-	-
Aspirado traqueal	19	20,0	11	17,5	7	30,4	-
Biópsia	5	5,3	5	7,9	0	-	-
Catéter	1	1,1	1	1,6	-	-	-
Escarro	9	9,5	9	14,3	-	-	-
Lavado broncoalveolar	1	1,1	0	-	1	4,3	

Continuação TABELA 3

Variáveis	N	%	P Alta	%	P Óbito	%	*P*
Sangue	44	46,3	24	38,1	15	65,2	-
Secreção de lesão cutânea	4	4,2	3	4,8	0	-	-
Secreção Traqueal	1	1,1	0	-	0	-	-
Urina	2	2,1	1	1,6	0	-	-

FONTE: A autora (2025)

LEGENDA: **P** (Pacientes), **M** (Gênero Masculino), **F** (Gênero Feminino), **P Óbito** (30 dias após a infecção) ***p*** (p-valor)

Como fatores de risco, a Tabela 4 apresenta as principais condições clínicas e patológicas observadas nos pacientes incluídos no estudo. Destaca-se a septicemia, que foi a condição mais frequente 24 (25,3%), dos quais 8 (34,8%) evoluíram para óbito.

TABELA 4 - FATORES DE RISCO E DESFECHOS CLÍNICOS

Variáveis	n	%	P Alta	%	P Óbito	%	*P*
Total de amostras	95	100,0	63	66,7	23	24,2	**-**
Condições Clínicas e Patológicas Diversas							
Abscessos	7	7,4	7	11,1	0	-	0.21
Abdome Agudo	2	2,1	2	3,2	0	-	1.00
Acidente Vascular Cerebral (AVC)	7	7,4	4	6,3	2	8,7	1.00
Afecção da Pele e tecidos Moles	2	2,1	2	3,2	0	-	1.00
Anemia Falciforme	1	1,1	0	-	1	4,3	0.54
Doenças Cardíacas (infarto, insuficiência e endocardite)	5	5,3	3	4,8	2	8,7	0.05
Doenças hepáticas (Hepatite, cirrose e insuficiência)	5	5,3	1	1,6	3	13,0	0.06
Doenças Pulmonares (Insuficiência e pneumonia)	10	10,5	6	9,5	4	17,4	0.46
Fibrose Cística	7	7,4	7	30,4	0	-	0.27
Insuficiência renal (aguda e crônica)	7	7,4	5	11,1	1	4,3	0.07
RN pré-termo	2	2,1	2	3,2	0	-	0.55
Pústula eritematosa	1	1,1	1	1,6	0	-	1.00
Septicemia	24	25,3	14	22,2	8	34,8	0.35
Doenças do aparelho digestivo	2	2,1	2	3,1	0	-	0.75
HIV	2	2,1	2	3,2	0	-	1.00
Neoplasias	5	5,3	1	1,6	2	8,7	1.00
Doenças autoimunes	2	2,1	1	1,6	0	-	1.00
Meningite	3	3,2	2	3,2	0	-	1.00
Transtorno inflamatório da vesícula seminal	1	1,1	1	1,6	0	-	1.00

FONTE: A autora (2025)

LEGENDA: **N** (Total de pacientes), **P** (Pacientes), HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), AVC (Acidente Vascular Cerebral) **RN** (Recém-nascido) ***p*** (p-valor)

Além da infecção por MRSA, 22 pacientes (23,2%) apresentaram coinfecção por outro microrganismo, isolado na mesma amostra clínica. Os dados referentes às coinfecções estão apresentados na Tabela 5.

TABELA 5 - COINFECÇÃO POR OUTROS PATÓGENOS: FREQUÊNCIAS E DESFECHOS CLÍNICOS 30 DIAS APÓS INFECÇÃO

Coinfecção	**N**	**%**	**P Alta**	**%**	**P Óbito**	**%**	***p***
Total de amostras	22	23,2	14	63,6	4	18,2	-
Micro-organismos							
Acinetobacter baumannii	3	13,6	2	14,3	1	25,0	0.75
Escherichia coli	4	18,2	2	14,3	1	25,0	0.51
Enterobacter cloacae	2	9,1	1	7,1	1	25,0	1.00
Pseudomonas aeruginosa	5	22,7	3	21,4	0	-	0.24
Enterococcus spp.	1	4,5	1	7,1	0	-	1.00
Streptococcus pyogenes	1	4,5	1	7,1	0	-	1.00
Providencia rettgeri	1	4,5	1	7,1	0	-	1.00
Stenotrophomonas maltophilia	1	4,5	1	7,1	0	-	1.00
Burkholderia cepacia	1	4,5	1	7,1	0	-	1.00
Complexo C*itrobacter freundii,* enterobactéria produtora de ESBL	1	4,5	1	7,1	0	-	1.00
Haemophilus influenzae	1	4,5	1	7,1	0	-	1.00
Klebsiella pneumoniae	1	4,5	0	-	1	25,0	0.17

FONTE: A autora (2025)

LEGENDA: **N** (total de amostras), **P** (Pacientes), **P Óbito** (30 dias após a infecção por MRSA e outro micro-organismo identificado na mesma amostra), ***p*** (p-valor da relação entre P Alta e P Óbito)

A identificação dos 95 isolados a nível de espécie foi confirmada por espectrometria de massa por MALDI-TOF. Sendo que em 9 amostras (9,5%) a metodologia também indicou resultado compatível com MRSA (Tabela 6).

TABELA 6 - IDENTIFICAÇÃO POR MALDI-TOF (SCORE)

Identificação MALDI-TOF	**N**	**%**	**Média Score**
Total	95	100	2.29
S. aureus	86	90,5	2.28
S. aureus presuntivo positivo MRSA	9	9,5	2.31

FONTE: A autora (2025)

LEGENDA: **N** (número de isolados)

O resultado dos testes de suscetibilidade a antimicrobianos (TSA) consultados em prontuários, demonstrou resistência a vários antimicrobianos, destacando-se entre eles eritromicina (91,3%) e ciprofloxacino (65,3%). Os resultados do teste de sensibilidade estão detalhados na tabela 7.

TABELA 7 - RESULTADO DOS TESTES DE SUSCETIBILIDADE PARA OS ISOLADOS MRSA

Antimicrobianos	**N**	**R (%)**	**S (%)**	**I (%)**
Cefazolina	95	95 (100,0)	0	-
Ciprofloxacino	95	66 (69,5)	0	29 (30,5)
Clindamicina	93	50 (53,8)	42 (45,2)	1 (1,1)
Daptomicina	63	0	63 (100)	-
Eritromicina	92	84 (91,3)	8 (8,7)	-
Gentamicina	92	18 (19,6)	74 (80,4)	-
Levofloxacino	57	39 (68,4)	0	18 (31,6)
Linezolida	73	0	73 (100)	-
Oxacilina	95	95 (100,0)	0	-
Rifampicina	21	1 (4,8)	20 (95,2)	-
Sulfametoxazol/Trimetoprima	92	12 (13,0)	80 (87,0)	-
Teicoplanina	58	2 (3,4)	56 (96,6)	-
Vancomicina	95	0	95 (100,0)	-

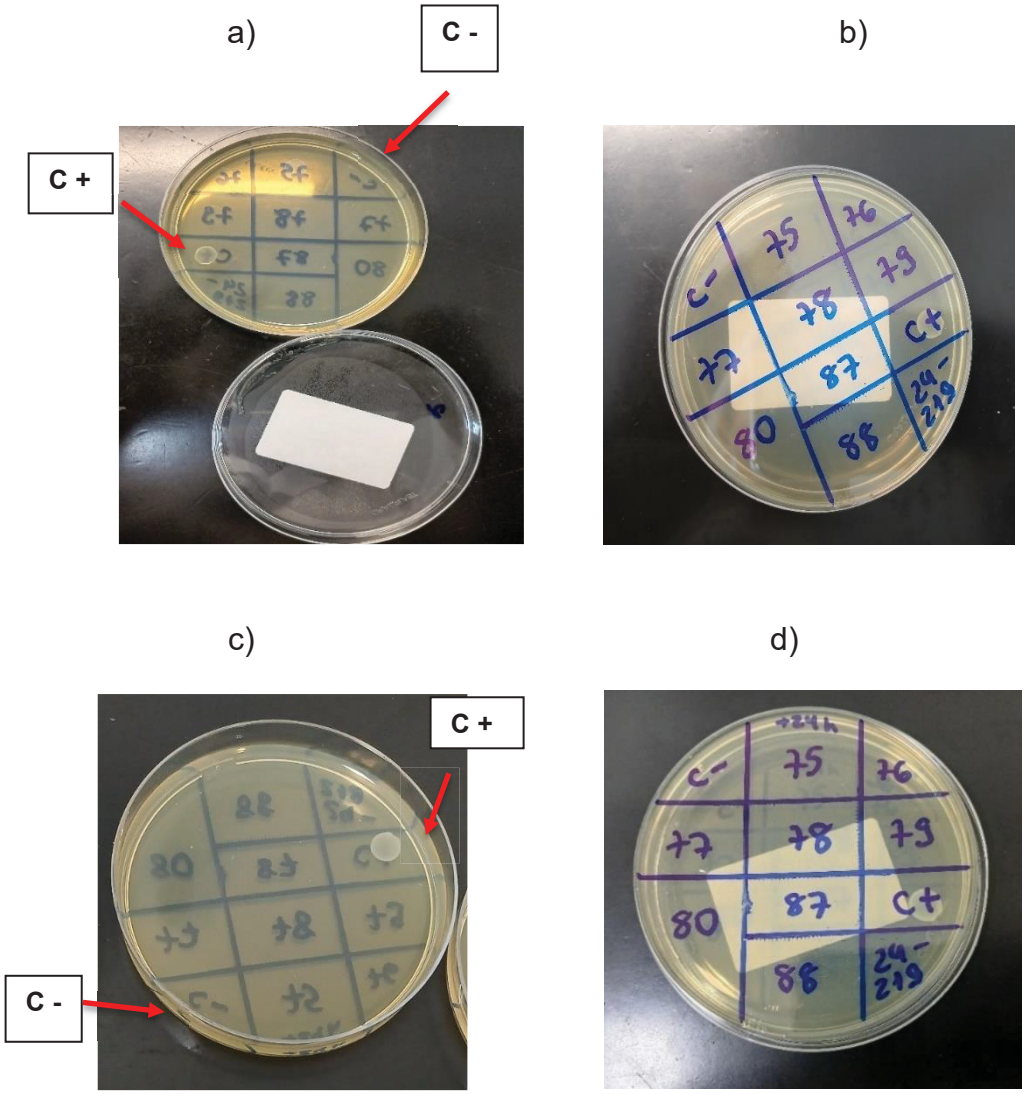
FONTE: A autora (2025)

LEGENDA: **N** (número de isolados), **R** (resistente), **S** (sensível) **I** (sensível, com exposição aumentada)

Os 95 isolados bacterianos não apresentaram crescimento na triagem em ágar BHI suplementado com 4µg/mL de vancomicina. Diante da ausência de crescimento bacteriano na triagem com ágar BHI, ou seja, da não detecção de características fenotípicas compatíveis com resistência à vancomicina, os isolados foram excluídos da suspeita de heterorresistência. Dessa forma, não houve indicação para a realização do teste confirmatório ‘’PAP’’.

FIGURA 11 - RESULTADO TESTE DE TRIAGEM EM ÁGAR BHI

As Figuras 11a e 11b apresentaram a leitura dos resultados após 24 horas de incubação, e as figuras 11c e 11d a leitura dos resultados após 48 horas de incubação, evidenciando crescimento apenas no controle positivo, o que indica resultado negativo para os isolados bacterianos inoculados na placa. Todos os 95 isolados bacterianos apresentaram ausência de crescimento nas condições testadas.



FONTE: A autora (2025)

LEGENDA: C+ (controle positivo) – *E. faecalis VRE* – ATCC51299, C – (controle negativo) *E. faecalis* ATCC 29212

Neste estudo, também foi avaliada a CIM da vancomicina. A Tabela 8 apresenta os valores de CIM obtidos dos prontuários, associados aos desfechos clínicos dos pacientes.

TABELA 8 - CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA DE VANCOMICINA PELAS METODOLOGIAS: MICRODILUIÇÃO (PHOENIX) E TIRA GRADIENTE

CIMs vancomicina	n = 95	Phoenix	Tira gradiente	P Óbito (n=23)	%
CIM < 0,5 µg/mL	1	1	-	0	-
CIM 0,5 µg/mL	3	-	3	2	8,7
CIM 0,75 µg/mL	9	-	9	0	-
CIM 1 µg/mL	63	46	-	9	14,3
		-	17	4	17,4
CIM 1,5 µg/mL	13	-	13	6	26,1
CIM 2 µg/mL	6	-	6	2	8,7

FONTE: A autora (2025)

N (Total de amostras), **P Óbito** (30 dias após a infecção)

Nesse estudo, avaliou-se a possível influência das comorbidades e hábitos de vida sobre o desfecho clínico dos pacientes com infecção por MRSA. A tabela 9 apresenta o resultado dessa análise.

TABELA 9 - RELAÇÃO ENTRE COMORBIDADES E HÁBITOS DE VIDA (HIPERTENSÃO ARTERIAL, OBESIDADE, ETILISMO E TABAGISMO) COM O DESFECHO CLÍNICO (ALTA OU ÓBITO) EM PACIENTES COM INFECÇÃO POR MRSA

Variáveis	Categoria	n (%)	P Alta n (%)	P Óbito n (%)	*p*
Etilista	Sim	8 (8,4%)	4 (50,0%)	4 (50,0%)	0,114
	Não	70 (73,7%)	53 (75,7%)	17 (24,3%)	-
		17 (17,9%)	2 (11,8%)	15 (88,2%)	-
Tabagista	Sim	13 (13,7%)	10 (76,9%)	3 (23,1%)	0,684
	Não	64 (67,4%)	15 (83,3%)	3 (16,7%)	
		18 (18,9%)	15 (83,3%)	3 (16,7%)	
HAS	Sim	27 (28,4%)	17 (63,0%)	10 (37,0%)	0,132
	Não	51 (53,7%)	40 (78,4%	11 (21,6%)	
		17 (17,9%)	15 (88,2%)	2 (11,8%)	
Diabetes mellitus	Sim	17 (17,9%)	11 (64,7%)	6 (35,6%)	0,276
	Não	61 (64,2%)	46 (64,7%)	15 (24,6%)	
		17 (17,9%)	46 (75,4%)	15 (88,2%)	

Continuação TABELA 9

Obesidade	Sim	6 (6,3%)	3 (50,0%)	3 (50,0%)	0,162
	Não	72 (75,8%)	54 (75,0%)	18 (25,0%)	
	Sem informação	17 (17,9%)	2 (11,8%)	15 (88,2%)	

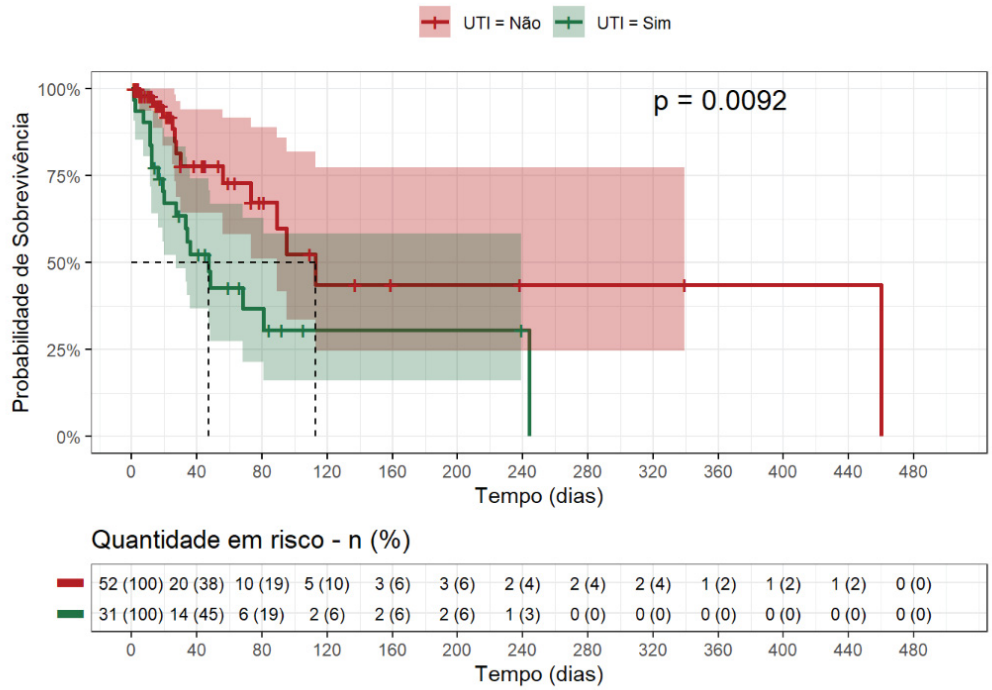
FONTE: A autora (2025)

N (Total de amostras), **P Óbito** (30 dias após a infecção), **HAS** (Hipertensão arterial sistêmica), ***p*** (p-valor)

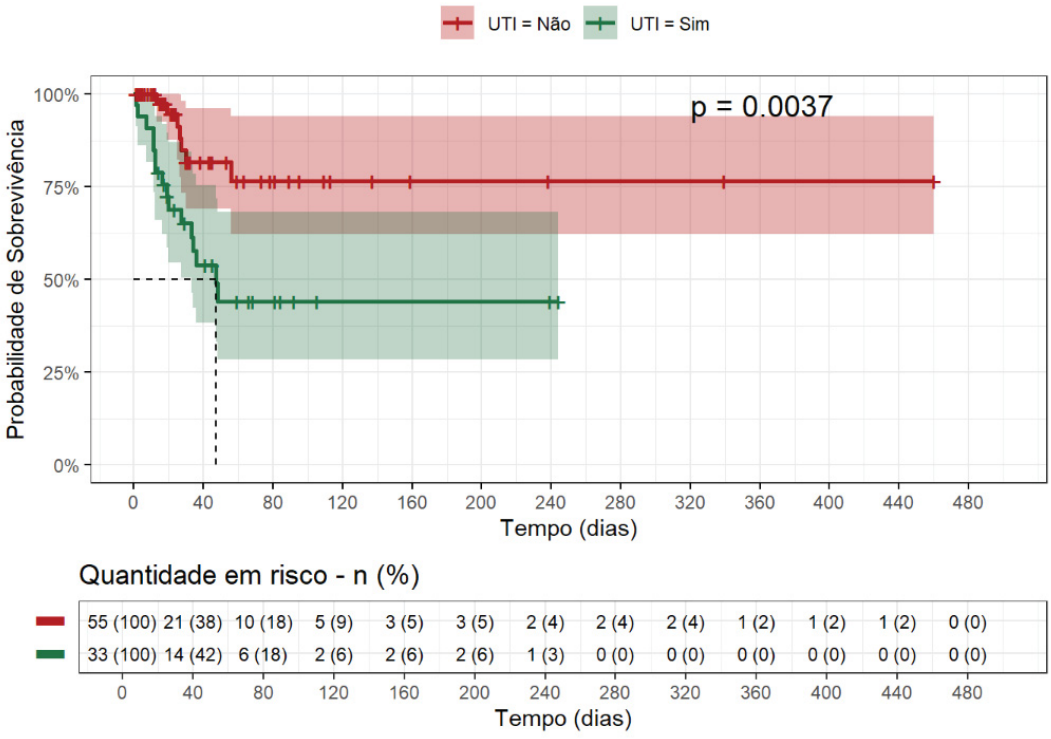
FIGURA 12 - CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA DE ACORDO COM LOCAL DE INTERNAÇÃO E TEMPO ATÉ O ÓBITO

Também nesse estudo, avaliou-se a sobrevida dos pacientes com infecção por MRSA. A figura 12 apresenta as curvas de sobrevivência, de acordo com o local de internação, considerando o tempo até o óbito. A Figura 12a apresenta a curva de sobrevivência com o óbito geral, enquanto a Figura 12b apresenta a sobrevida em relação ao óbito em até 30 dias após a infecção. Observou-se diferença estatisticamente significativa entre as curvas de sobrevivência dos pacientes atendidos na UTI e daqueles não atendidos na UTI, tanto na Figura 12a ($p = 0,0092$) quanto na Figura 12b ($p = 0,0037$). Esses resultados indicam que, a probabilidade de sobrevivência ao longo do tempo difere significativamente entre os dois grupos, sendo menor entre os pacientes que passaram pela UTI. De acordo com o modelo de riscos proporcionais de Cox, os pacientes atendidos na UTI apresentaram, na Figura 12a, um risco de óbito aproximadamente 2,5 vezes maior em comparação aos pacientes que não passaram pela UTI, ajustado pelo tempo de internação. Já na Figura 12b, o risco de óbito em até 30 dias após a infecção foi aproximadamente 3,4 vezes maior entre os pacientes internados na UTI. Diante desses resultados, observou-se que a internação em UTI é um fator associado ao aumento do risco de óbito em pacientes com infecção por MRSA e o risco de óbito é mais intenso no período inicial após a infecção.

a)



b)



FONTE: A autora (2025) gerado no software R versão 4.5.1

6. DISCUSSÃO

O MRSA tornou-se rapidamente o patógeno resistente a medicamentos mais comum em muitos países ao redor do mundo (ZHANG et al., 2025). O principal tratamento para infecções por MRSA é a vancomicina, porém a heterorresistência tem aumentado, impactando em falhas no tratamento em todo o mundo, sendo uma limitação a não identificação na rotina laboratorial (CASTRO et al., 2023; KEIKHA; KARBALAEI, 2024; ZHANG et al., 2025). Embora *S. aureus* seja um dos patógenos mais estudados, existem lacunas no conhecimento da epidemiologia (SEGAL et al., 2023).

Neste estudo, nenhum dos 95 isolados de MRSA, avaliados pela triagem em BHI com 4 ug/ml de vancomicina, apresentaram o fenótipo hVISA. Resultado semelhante foi observado em estudo realizado no Rio de Janeiro, no qual foram avaliados 72 isolados de *S. aureus* de corrente sanguínea, com CIM 2 ug/L, porém sem detecção desse fenótipo (AUGUSTO et al., 2022).

Em contraste, um estudo realizado em Porto Alegre com 171 isolados, utilizando como metodologia da triagem a semeadura em meio BHI com 6 ug/mL de vancomicina (de acordo com CLSI), 17 apresentaram fenótipo hVISA (9,9%) (ROSSATO et al., 2020a). Esses isolados foram coletados no período de 2014 a 2019 em quatro hospitais, e eram provenientes de sítios de infecção invasiva como pneumonia (47,4%), bacteremia (38%) e osteomielite (14,6%). De forma semelhante, uma pesquisa conduzida no Rio de Janeiro avaliou 200 isolados de corrente sanguínea, dos quais 19 eram MRSA, e encontrou 6 (31,6%) com fenótipo hVISA (DAMASCO et al., 2019).Também um estudo conduzido em Santa Catarina, analisou 124 isolados clínicos de MRSA provenientes de diferentes amostras (trato respiratório inferior, osteomielite, abscessos e sangue), e confirmou 12 casos de hVISA (9,7%)(SILVEIRA et al., 2016).

Em revisão sistemática (KEIKHA; KARBALAEI, 2024), a prevalência global de hVISA foi de 6,4 %, e a amostra clínica prevalente com esse fenótipo foram amostras da corrente sanguínea (bacteremia). Os estudos brasileiros, também mostraram uma maior prevalência de hVISA nesse tipo de amostra. Porém, neste estudo, apesar da inclusão de amostragem com maior porcentagem de isolados da corrente sanguínea, não foi identificado este fenótipo.

Nesta pesquisa, a CIM da vancomicina foi avaliada por dois métodos, de acordo com a disponibilidade: microdiluição em caldo automatizada (sistema Phoenix) e tira de gradiente de concentração. A microdiluição em caldo é considerada o teste de referência para determinação da CIM (SILVEIRA et al., 2014). Porém, muitos laboratórios adotam a tira de gradiente de concentração como alternativa prática, ainda que possua uma tendência, segundo alguns estudos, a superestimar os valores da CIM (HAL et al., 2011). No entanto, o método é amplamente utilizado devido à sua facilidade de execução e à boa correlação com desfechos clínicos (SILVEIRA et al., 2014).

Neste estudo, predominou as CIMs de 1,0 µg/mL (66,3%) entre os isolados. As maiores CIMs observadas foram de 1,5 µg/mL (13,7%) e 2,0 µg/mL (6,3%), detectadas exclusivamente pela tira de gradiente de concentração. Além disso, estudos indicam que o método é relevante para avaliar falhas terapêuticas, especialmente em isolados com CIM ≥ 1,5 µg/mL e para a detecção de heterorresistência em cepas com valores elevados de CIM (VAN HAL *et al*., 2011; VAN HALI *et al*., 2012).

Os valores encontrados em outros estudos da CIM de vancomicina, no qual foi utilizado a metodologia de microdiluição em caldo, tiveram variação na CIM de vancomicina para os isolados MRSA entre 0,25 (37,4%), 0,5 (26,9%), 0,75 (19,3%), 1.0 (12,9%) e 1.5 (3,5%) mg/ml (ROSSATO *et al*.,2020). No mesmo estudo os seis (6) hVISA detectados apresentaram CIM igual a 1.5 ug/ml. Em outro estudo realizado por Damasco et al., (2019) foi observado prevalência de CIM entre 1.0 (54,5%) e 2 (5,5%) ug/ml no geral e 2 ug/ml para os 13 hVISA identificados. Já em estudo realizado em hospital de Santa Catarina, pela metodologia de tira de gradiente de concentração, foi observado CIMs de vancomicina de 0,5 (0,8%), 0,75 (0,8%), 1,0 (17,7%), 1,5 (42,7%), 2,0 (32,3%), no qual foi detectado 12 hVISA (SILVEIRA *et al*., 2014).

Em concordância com esse estudo, os isolados MRSA tiveram CIM de vancomicina dentro de faixas semelhantes, incluindo valores de 1,5 e 2,0 µg/mL. Porém, podemos afirmar que dos isolados MRSA avaliados, apesar de algumas cepas apresentaram CIMs de vancomicina próximas ao ponto de corte (1,5 e 2 ug/mL), não estão associados a heterorresistência.

Uma possível justificativa para a não detecção de fenótipos hVISA em nosso estudo consiste no número relativamente menor de isolados analisados, o que pode ter limitado a probabilidade de identificação desse fenótipo. Outra hipótese, a

presença de CIMs elevadas sem evidência de heterorresistência pode estar relacionada a um tipo específico de sistema regulador Agr, o qual regula a expressão de diversos fatores de virulência, implicando na adaptação bacteriana à pressão seletiva exercida pela vancomicina e no desenvolvimento dos fenótipos hVISA/VISA. (ROSSATO et al., 2020a). Estudos indicam que, embora a maioria dos isolados de MRSA pertença ao grupo Agr I, os isolados hVISA frequentemente pertencem ao grupo Agr II disfuncionais (PARK et al., 2015; ROSSATO et al., 2020a). Assim, é possível que a ausência de hVISA em nossas amostras esteja relacionada à predominância de cepas do grupo Agr I (RIMI et al., 2024; ROSSATO et al., 2020a). Além disso, outro estudo mostrou que isolados MRSA formadores de biofilme apresentam o grupo Agr I, sendo outro mecanismo de aumento da CIM de vancomicina (RIMI et al., 2024).

Outros fatores que podem ocasionar esse aumento da CIM são a evolução de mutações ou ativação de sistemas regulatórios em resposta ao estresse da parede celular, com os genes *walKR, vraSR: graSR,* ocasionando o espessamento da parede celular, porém, não ao ponto de formar cepas heterorresistentes (BASERI; PEERAYEH; BAKHSHI, 2021) e o biofilme (BUTINI et al., 2019; MLYNARCZYK-BONIKOWSKA et al., 2022). Outro ponto importante também que pode ter levado a não identificação do fenótipo é a instabilidade da heterorresistência, uma vez que o fenótipo hVISA pode ser revertido para VSSA, quando a pressão seletiva do antimicrobiano é removida (FAIT; ANDERSSON; INGMER, 2023).

Esses resultados também podem estar associados ao uso racional da vancomicina, evitando o uso prolongado ou em dose inadequada, a vigilância e controle das infecções, alternando corretamente o uso dos antimicrobianos no momento adequado. A não detecção desse fenótipo pode ser relacionada a resposta clínica ao tratamento.

Além disso, a aplicação de protocolos institucionais bem estabelecidos no CHC/UFPR, voltados para o controle de infecções hospitalares e o uso racional de antibióticos**,** desempenha um papel fundamental na prevenção do surgimento de fenótipos com resistência intermediária à vancomicina**.** Esses protocolos orientam a escolha terapêutica, o tempo de uso e o monitoramento da resposta clínica**,** contribuindo para a eficácia do tratamento e para a redução da pressão seletiva sobre o *S. aureus*. Assim, a não detecção do fenótipo hVISA pode ser devido à efetividade dessas medidas institucionais do serviço terciário em questão.

Em relação ao TSA, os isolados MRSA, mostraram elevada taxa de resistência a eritromicina (91,3%), ciprofloxacino (65,3%) e clindamicina (53,8%). Esses achados corroboram o estudo realizado por Rossato *et al*. (2020), que demonstrou resistência a eritromicina (74,2%), ciprofloxacino (64,5%) e clindamicina (46,1%). Um estudo na China, encontrou perfil de resistência semelhante de eritromicina (81,4%), ciprofloxacino (44,1%) e clindamicina (78,9%) (WANG *et al*., 2022). Enquanto um estudo, realizado na Arábia Saudita entre 2018 e 2022 avaliaram isolados de MRSA com taxa de sensibilidade à ciprofloxacino (29,1%), além de elevada resistência à clindamicina (81,3%) e à eritromicina (85,8%) (LAN et al., 2024).

Os altos índices de resistência observados, são consistentes com os mecanismos moleculares já conhecidos em isolados de MRSA. A resistência ao ciprofloxacino ocorre, principalmente, por mutações nas topoisomerases, que reduzem a afinidade de ligação do antimicrobiano, e pelo aumento da expressão de bombas de efluxo (LADE; JOO; KIM, 2022; SHARIATI et al., 2022; TASNEEM et al., 2022). A resistência à eritromicina está relacionada à metilação do RNA ribossômico 23S, mediada pelo gene *erm,* que promove alterações conformacionais no ribossomo, impedindo a ligação do antimicrobiano ao seu alvo (LADE; JOO; KIM, 2022; TASNEEM et al., 2022). Outros mecanismos incluem o efluxo ativo mediado pelos genes *msrA* e *msrB*, bem como a inativação enzimática por fosfotransferases (genes *mph*) e esterases, que comprometem a ligação do fármaco ao sítio-alvo (LADE; JOO; KIM, 2022; MLYNARCZYK-BONIKOWSKA et al., 2022). A clindamicina, tem o mesmo alvo de ação da eritromicina, também é afetada por mecanismos de resistência mediados por genes *erm* (MLYNARCZYK-BONIKOWSKA *et al*., 2022; LADE; JOO; KIM, 2022) (LADE; JOO; KIM, 2022; MLYNARCZYK-BONIKOWSKA et al., 2022).

A maioria dos pacientes com infecção por MRSA incluídos neste estudo foi do sexo masculino 50 (52,6%), esse resultado também foi observado em estudo (AUGUSTO *et al*., 2022), que predominou pacientes do gênero masculino 60 (53,1%). Os pacientes do gênero masculino, de modo geral, procuram menos atendimento médico e em estágios mais avançados da doença, o que pode impactar em piores desfechos clínicos (PLEBANI; LIPPI, 2022). Outros fatores de risco para a aquisição de infecções são comportamentais, como o consumo de álcool e o tabagismo, que são mais prevalentes no sexo masculino (MERDJI et al., 2023).

Com base na distribuição por setores hospitalares, observou-se que a maior proporção de casos de MRSA ocorreu na clínica médica (53,7%) e UTI (34,7%). E a

UTI obteve resultado estatísticos significativo (0.001) associado ao desfecho clínico (óbito). Esses achados também foram concordantes com os resultados reportados por Rodrigues *et al*. (2015) em estudo conduzido em um hospital universitário do Rio Grande do Sul com 616 isolados MRSA (33,3%), no qual a clínica médica apresentou prevalência de 16,3% e a UTI de 15,1% dos casos. Em outro estudo, realizado na índia, com pacientes internados, dos 21,0% isolados MRSA, a maioria foi identificado em pacientes internados na unidade de clínica médica (30% cirurgia e ortopedia), seguido por UTI (13%) (PARMAR *et al*., 2024). Um fator relevante, para a elevada prevalência de MRSA em pacientes hospitalizados é a ocorrência de contaminação cruzada por bactérias resistentes em ambientes de assistência à saúde (PARMAR et al., 2024).

Esse fato pode ser explicado pelos procedimentos médicos, intervenções terapêuticas, utilização de dispositivos médicos invasivos, principalmente na UTI, que podem desencadear infecções por MRSA (RODRIGUES et al., 2015). Além disso, na UTI, esses mesmos procedimentos podem contribuir significativamente para o aumento das taxas de morbidade e mortalidade (CASKURLU et al., 2020).

Além disso, concordando com nossos achados, o mesmo estudo (PARMAR et al., 2024) mostrou maior prevalência de isolados MRSA em amostras de sangue (16,9%), seguida do aspirado traqueal (16,5%). O *S. aureus* é uma das espécies mais frequentemente isoladas de aspirados traqueais, especialmente em pacientes internados em UTI (KABAK et al., 2019). No que se refere às amostras de sangue, a bacteremia causada por *S. aureus* é considerada uma condição clínica grave, associada a altas taxas de mortalidade, variando de 15% a 60%, conforme demonstrado em diferentes estudos (ABUBAKAR et al., 2023; LI et al., 2021; TUON et al., 2023).

No ambiente nosocomial, o uso do MALDI-TOF MS para a identificação bacteriana é vantajosa por ser um método mais rápido, do que a cultura que pode demorar até 72 horas para ser concluída, acelerando a notificação presuntiva, porém não substitui a cultura (JEON *et al*., 2022 ; YU *et al*., 2022). Além da identificação do isolado, a notificação presuntiva para MRSA é uma informação valiosa para os manejo dos pacientes internados, até mesmo para o tratamento adequado dos mesmos (JEON et al., 2022). Em nosso estudo, o MALDI-TOF MS identificou todos os isolados como *S. aureus,* porém poucos isolados foram identificados como presuntivo para MRSA (9 isolados). O que pode ser justificado, conforme estudo de Kim et al., (2019),

em relação a identificação da resistência a meticilina, a proteína PBP2a seria um potencial alvo, porém não pode ser detectado pelo MALDI-TOF MS devido seu baixo peso molecular de 76 kDa (KIM et al., 2019). O desempenho insuficiente na diferenciação destes isolados pode ser atribuído à informação limitada de proteínas individuais. Conforme Wang et al*.,* (2021), o principal obstáculo na detecção de MRSA com base nos espectros, se dá pelo problema de deslocamentos de picos. Mais estudos são necessários para que o MALDI-TOF MS, possa contribuir como triagem na detecção de resistência à meticilina. Uma alternativa que vem sendo avaliada é a detecção do pico espectral da proteína PSM-mec com peso molecular de 2415 Da, para diferenciar MRSA de MSSA (NIX et al., 2020).

Os microrganismos identificados coinfectando com MRSA em 30 dias após infecção foram: *Acinetobacter baumannii, Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* e *Klebsiella pneumoniae.* Esses patógenos estão entre os principais isolados em ambientes nosocomiais, especialmente em UTIs (YUSOF; NORHAYATI; MOHD AZMAN, 2023). A coinfecção nessas unidades é comum e pode ser favorecida por fatores de risco como: internações prolongadas, infecções virais, uso frequente de antimicrobianos de amplo espectro e a necessidade de dispositivos invasivos, como ventilação mecânica e cateteres (BAZAID et al., 2022; YUSOF; NORHAYATI; MOHD AZMAN, 2023).

Neste estudo, as curvas de sobrevida dos pacientes atendidos na UTI apresentaram diferença estatisticamente significativa, indicando maior risco de morte em comparação aos pacientes atendidos em outros setores hospitalares. Esse achado é consistente com o fato de que a internação em UTI frequentemente envolve a realização de procedimentos médicos complexos, intervenções terapêuticas intensivas e o uso de dispositivos invasivos, como cateteres venosos centrais e ventilação mecânica, os quais aumentam o risco de infecções associadas à assistência à saúde, incluindo aquelas causadas por MRSA (RODRIGUES et al., 2015; CASKURLU et al., 2020). Além de favorecer a ocorrência dessas infecções, o contexto da UTI também está associado a maior gravidade clínica dos pacientes, baixa imunidade o que contribui de forma significativa para o aumento das taxas de morbidade e mortalidade (CUI et al., 2024; RODRIGUES et al., 2015; CASKURLU et al., 2020). Um estudo conduzido por Maluangnon et al. (2023), realizado em um hospital na Tailândia, encontrou resultados semelhantes, demonstrando que pacientes internados UTI apresentaram uma taxa de mortalidade em 28 dias

significativamente maior (44,4%; p = 0,001) quando comparados aos pacientes atendidos em enfermaria geral (20,4%). Em estudo realizado nos Estados Unidos por Hindy et al. (2023), identificou uma elevada taxa de mortalidade (144 pacientes; 26,7%), sendo que 50% dos óbitos ocorreram nos primeiros 30 dias após a infecção, com redução gradual após esse período.

A internação em UTI, idade mais avançada e fonte da infecção desconhecida, foram fatores associados à maior mortalidade, evidenciado também pela inclinação da curva de sobrevida, mostrando um declínio acentuado nos primeiros 30 dias e uma diminuição mais gradual durante os 5 meses restantes (HINDY et al., 2023), semelhante aos nossos resultados. Em outro estudo chinês realizado por HU et al., 2021, com pacientes queimados que apresentaram infecção na corrente sanguínea durante a hospitalização, o segundo microrganismo mais isolado foi MRSA (18,7%). Foi observado que a lesão por inalação ($p < 0,001$), ventilação mecânica ($p < 0,001$), cateter venoso central ($p < 0,001$), IRA ($p = 0,038$) e tempo de internação hospitalar ($p < 0,001$) estiveram associados à bacteremia. Em relação a análise das curvas de Kaplan-Meier também não mostraram diferença significativa na mortalidade em 30 dias ($p = 0,082$) e em 60 dias ($p = 0,129$). Esses resultados são concordantes em partes com nossos achados, uma vez que o tempo de internação impacta na aquisição da infecção e a maioria das amostras em nosso estudo são da corrente sanguínea. Em contrapartida, o total de amostras em nosso estudo com infecção por MRSA é maior e os pacientes apresentaram várias condições clínicas, não sendo selecionado um grupo específico, e isso pode impactar diretamente nos resultados da curva de sobrevivência.

7. CONCLUSÃO

Na triagem do isolados para hVISA, não foi detectado o fenótipo de heterorresistência. Esse resultado representa um achado positivo para o hospital em estudo, considerando que esse fenótipo está associado a falhas terapêuticas com a vancomicina e, frequentemente, pode não ser identificado pelos métodos utilizados na rotina laboratorial. Isso indica que esse tipo de resistência não tem impactado diretamente na eficácia do tratamento, no cenário em estudo. Foram observados valores elevados de CIMs, próximos ao ponto de corte clínico, os quais podem estar associados a um risco aumentado de falha terapêutica com a vancomicina. O monitoramento da prevalência desses isolados e a utilização correta dos antimicrobianos são fundamentais para o não surgimentos desses fenótipos e eficácia no tratamento. A aplicação de protocolos institucionais bem estabelecidos no CHC/UFPR, voltados para o controle de infecções hospitalares e o uso racional de antibióticos**,** desempenha um papel fundamental na prevenção do surgimento de fenótipos com resistência intermediária à vancomicina. Pacientes atendidos na UTI tiveram uma probabilidade de morte mais alta e um tempo de sobrevivência mais curto em relação a outros setores hospitalares de atendimento, no óbito geral e óbito ocorrido 30 dias após a infecção.

Este estudo possui limitações, sendo a principal o número de isolados avaliados e a instabilidade da heterorresistência, fatores que podem estar associados a não detecção do hVISA. O perfil de resistência dos isolados MRSA foi condizente com estudos anteriores. Estudos brasileiros têm surgido, mas ainda são necessários mais estudos para trazer a real situação da heterorresistência no país.

8. RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Investigar a heterorresistência em um número maior de isolados, como observado na maioria dos estudos anteriores. Avaliar os tipos de sistema regulatórios Agr, bem como clones circulantes, para melhor comparação dos resultados com a literatura.

REFERÊNCIAS

ABUBAKAR, U. *et al*. Impact of COVID-19 pandemic on multidrug resistant gram positive and gram negative pathogens: A systematic review. **Journal of Infection and Public Health**, *[S. l.]*, v. 16, n. 3, p. 320–331, 2023. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.12.022.

AHMAD-MANSOUR, N. *et al*. *Staphylococcus aureus* Toxins: An Update on Their Pathogenic Properties and Potential Treatments. **Toxins**, *[S. l.]*, v. 13, n. 10, p. 677, 2021. DOI: 10.3390/toxins13100677.

AL-IEDE, M. *et al*. The prevalence and risk factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among pediatric populations: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Pediatrics**, *[S. l.]*, v. 183, n. 9, p. 3679–3687, 2024. DOI: 10.1007/s00431-024-05672-7.

ALJUTAYLI, A. *et al*. **Pharmacokinetic equations versus Bayesian guided vancomycin monitoring: Pharmacokinetic model and model-informed precision dosing trial simulations**. 2022. Disponível em: https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cts.13210. Acesso em: 5 jun. 2025.

ÁLVAREZ, A. *et al*. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Hospitals: Latest Trends and Treatments Based on Bacteriophages. **Journal of Clinical Microbiology**, *[S. l.]*, v. 57, n. 12, 2019. DOI: 10.1128/JCM.01006-19. Disponível em: https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.01006-19. Acesso em: 25 mar. 2024.

ANDRADE, M. M. *et al*. The History of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Brazil. **Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology**, *[S. l.]*, v. 2020, p. 1–18, 2020. DOI: 10.1155/2020/1721936.

AUGUSTO, M. F. *et al*. Pandemic clone USA300 in a Brazilian hospital: detection of an emergent lineage among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from bloodstream infections. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, *[S. l.]*, v. 11, n. 1, p. 114, 2022. DOI: 10.1186/s13756-022-01154-3.

BAI, Anthony D. *et al*. *Staphylococcus aureus* bacteraemia mortality: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, *[S. l.]*, v. 28, n. 8, p. 1076–1084, 2022. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.03.015.

BAND, V. I.; WEISS, D. S. Heteroresistance: A cause of unexplained antibiotic treatment failure? **PLOS Pathogens**, *[S. l.]*, v. 15, n. 6, p. e1007726, 2019. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007726.

BAND, V. I.; WEISS, D. S. Heteroresistance to beta-lactam antibiotics may often be a stage in the progression to antibiotic resistance. **PLoS Biology**, *[S. l.]*, v. 19, n. 7, p. e3001346, 2021. DOI: 10.1371/journal.pbio.3001346.

BASERI, N.; PEERAYEH, S. N.; BAKHSHI, B. **Investigating the effect of an identified mutation within a critical site of PAS domain of WalK protein in a**

vancomycin-intermediate resistant *Staphylococcus aureus* by computational approaches | BMC Microbiology | Full Text. 2021. Disponível em: https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-021-02298-9. Acesso em: 31 maio. 2025.

BAZAID, A. S. *et al*. Bacterial Coinfection and Antibiotic Resistance Profiles among Hospitalised COVID-19 Patients. **Microorganisms**, *[S. l.]*, v. 10, n. 3, p. 495, 2022. DOI: 10.3390/microorganisms10030495.

BECKER, K. D. Identification and Diagnostic Characterization of the Staphylococcal Small Colony-Variant (SCV) Phenotype. **Antibiotics**, *[S. l.]*, v. 12, n. 9, p. 1446, 2023. DOI: 10.3390/antibiotics12091446.

BIERHALS, N. D. *et al*. Extração de dna genômico bacteriano: uma comparação de métodos comerciais e in house. **Saúde (Santa Maria)**, *[S. l.]*, v. 46, n. 2, 2020. DOI: 10.5902/2236583441122. Disponível em: https://periodicos.ufsm.br/revistasaude/article/view/41122. Acesso em: 25 ago. 2024.

BRAKSTAD, O. G.; AASBAKK, K.; MAELAND, J. A. Detection of *Staphylococcus aureus* by polymerase chain reaction amplification of the nuc gene. **Journal of Clinical Microbiology**, *[S. l.]*, v. 30, n. 7, p. 1654–1660, 1992. DOI: 10.1128/jcm.30.7.1654-1660.1992.

BRCAST. **Controle interno de qualidade de rotina e estendido para a determinação da CIM e Disco-Difusão conforme recomendações do BrCAST-EUCAST**. Comitê Brasileiro de Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos, , 2023. Disponível em: file:///C:/Users/User/Downloads/Tabela-CQ-de-Rotina-e-Estendido-BrCAST-15-03-2023.pdf.

BRCAST. **Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIMs e diâmetros de halos**. , 2024. Disponível em: file:///C:/Users/User/Downloads/Tabela-pontos-de-corte-BrCAST-13-04-2024.pdf. Acesso em: 1 ago. 2024.

BUTINI, M. E. *et al*. Isothermal Microcalorimetry Detects the Presence of Persister Cells in a *Staphylococcus aureus* Biofilm After Vancomycin Treatment. **Frontiers in Microbiology**, *[S. l.]*, v. 10, 2019. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00332. Disponível em: https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2019.00332/full. Acesso em: 31 maio. 2025.

CASKURLU, H. *et al*. Examination of Blood and Tracheal Aspirate Culture Results in Intensive Care Patients: 5-year analysis. **Medeniyet Medical Journal**, *[S. l.]*, v. 35, n. 2, p. 128–135, 2020. DOI: 10.5222/MMJ.2020.89138.

CASTRO, B. E. *et al*. Detection of heterogeneous vancomycin intermediate resistance in MRSA isolates from Latin America. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, *[S. l.]*, v. 75, n. 9, p. 2424–2431, 2020. DOI: 10.1093/jac/dkaa221.

CASTRO, B. E. *et al*. Multiomics characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates with heterogeneous intermediate resistance to vancomycin (hVISA) in Latin America. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, *[S. l.]*, v. 78, n. 1, p. 122–132, 2023. DOI: 10.1093/jac/dkac363.

CHEN, C-J; HUANG, Y-C; SHIE, S-. Evolution of Multi-Resistance to Vancomycin, Daptomycin, and Linezolid in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Causing Persistent Bacteremia. **Frontiers in Microbiology**, *[S. l.]*, v. 11, p. 1414, 2020. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01414.

CHEN, H. *et al*. Exploring the Role of *Staphylococcus aureus* in Inflammatory Diseases. **Toxins**, *[S. l.]*, v. 14, n. 7, p. 464, 2022. DOI: 10.3390/toxins14070464.

CHEUNG, G. Y. C.; BAE, J. S.; OTTO, M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. **Virulence**, *[S. l.]*, v. 12, n. 1, p. 547–569, 2021. DOI: 10.1080/21505594.2021.1878688.

COSTA, T. M. *et al*. RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM STAPHYLOCOCCUS AUREUS: UMA REVISÃO. **BMC Infectious Diseases**, *[S. l.]*, 2020. Disponível em: https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/89536/1/Tese%20Mestrado%20Celso%20Costa.pdf. Acesso em: 12 out. 2024.

CRAFT, K. M. *et al*. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): antibiotic-resistance and the biofilm phenotype. **MedChemComm**, *[S. l.]*, v. 10, n. 8, p. 1231–1241, 2019. DOI: 10.1039/C9MD00044E.

CUI, J. *et al.* Cell wall thickness and the molecular mechanism of heterogeneous vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus. **Letters in Applied Microbiology**, *[S. l.]*, v. 72, n. 5, p. 604–609, 2021. DOI: 10.1111/lam.13456.

CUI, Y. *et al*. Risk factors for bloodstream infection among patients admitted to an intensive care unit of a tertiary hospital of Shanghai, China. **Scientific Reports**, *[S. l.]*, v. 14, n. 1, p. 12765, 2024. DOI: 10.1038/s41598-024-63594-8.

DAGHER, M. *et al.* A Narrative Review of Early Oral Stepdown Therapy for the Treatment of Uncomplicated *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Yay or Nay? **Open Forum Infectious Diseases**, *[S. l.]*, v. 7, n. 6, p. ofaa151, 2020. DOI: 10.1093/ofid/ofaa151.

DALTON, B. R. *et al*. Vancomycin area under the curve to minimum inhibitory concentration ratio predicting clinical outcome: a systematic review and meta-analysis with pooled sensitivity and specificity. **Clinical Microbiology and Infection**, *[S. l.]*, v. 26, n. 4, p. 436–446, 2020. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.10.029.

DAMASCO, A. P. *et al*. *Linhagens clonais de Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina não suscetíveis à daptomicina e à vancomicina provenientes de infecção da corrente sanguínea em um hospital universitário brasileiro. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, *[S. l.]*, v. 23, n. 2, p. 139–142, 2019. DOI: 10.1016/j.bjid.2019.03.003.

DAVIS, J. S. *et al.* How I manage a patient with MRSA bacteraemia. **Clinical Microbiology and Infection**, *[S. l.]*, v. 28, n. 2, p. 190–194, 2022. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.10.014.

DERESINSKI, S. Vancomycin Heteroresistance and Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. **The Journal of Infectious Diseases**, *[S. l.]*, v. 199, n. 5, p. 605–609, 2009. DOI: 10.1086/596630.

DIAS, V. M. C. H.; CAPELO, P. J.; NUCINI, S. **SONIH NEWSLETTER YEAR 2022**. DVVSS/CVIS/DAV/SESA-PR, , 2023. Disponível em: https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Boletins-Sonih.

DIB, C. C.. Use of MALDI-TOF MS to identify mycobacteria in clinical animal samples. *[S. l.]*, 2023.

ESEMU, S. N. *et al*. Epidemiology of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Colonization in Neonates within Neonatal Intensive Care Units: A Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of Global Infectious Diseases**, *[S. l.]*, v. 16, n. 4, p. 160–182, 2024. DOI: 10.4103/jgid.jgid_95_24.

FAIT, A.; ANDERSSON, D. I.; INGMER, H. Evolutionary history of *Staphylococcus aureus* influences antibiotic resistance evolution. **Current Biology**, *[S. l.]*, v. 33, n. 16, p. 3389- 3397.e5, 2023. DOI: 10.1016/j.cub.2023.06.082.

FAROOK, N. A. M. *et al.* Diversity and Dissemination of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Genotypes in Southeast Asia. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, *[S. l.]*, v. 7, n. 12, p. 438, 2022. DOI: 10.3390/tropicalmed7120438.

FATHI, J. *et al*. Evaluation of aminoglycoside modifying enzymes, SCCmec, coagulase gene and PCR-RFLP coagulase gene typing of *Staphylococcus aureus* isolates from hospitals in Shiraz, southwest of Iran. **Heliyon**, *[S. l.]*, v. 8, n. 8, p. e10230, 2022. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e10230.

FERREIRA, C. *et al*. Occurrence and Variability of the Efflux Pump Gene norA across the Staphylococcus Genus. **International Journal of Molecular Sciences**, *[S. l.]*, v. 23, n. 23, p. 15306, 2022. DOI: 10.3390/ijms232315306.

GACH, M. W. *et al*. Antimicrobial resistance among common bacterial pathogens in Indonesia: a systematic review. **The Lancet Regional Health - Southeast Asia**, *[S. l.]*, v. 26, 2024. DOI: 10.1016/j.lansea.2024.100414. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lansea/article/PIIS2772-3682(24)00064-7/fulltext. Acesso em: 10 jun. 2025.

GAZEL, D. *et al.* Investigation of heteroresistant vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* among MRSA isolates. **The Journal of Infection in Developing Countries**, *[S. l.]*, v. 15, n. 01, p. 89–94, 2021. DOI: 10.3855/jidc.12799.

GISKE, C. G. *et al*. **Orientações do EUCAST para a detecção de mecanismos de resistência e resistências específicas de importância clínica e/ou epidemiológica**. BrCAST, , 2017. Disponível em: file:///C:/Users/User/Downloads/Orientac%CC%A7o%CC%83es-do-EUCAST-para-a-detecc%CC%A7a%CC%83o-de-mecanismos-de-resiste%CC%82ncia-e-resiste%CC%82ncias-especi%CC%81ficas%20-%20hVISA.pdf.

GONSALVES, L. J. *et al*. Mechanisms of *Staphylococcus aureus* survival of trimethoprim-sulfamethoxazole-induced thymineless death. **mBio**, *[S. l.]*, v. 15, n. 11, p. e01634-24, 2024. DOI: 10.1128/mbio.01634-24.

GROESEN, E.; INNOCENTI, P.; MARTIN, N. I. Recent Advances in the Development of Semisynthetic Glycopeptide Antibiotics: 2014–2022. **ACS Infectious Diseases**, *[S. l.]*, v. 8, n. 8, p. 1381–1407, 2022. DOI: 10.1021/acsinfecdis.2c00253.

GUO, H. *et al*. Biofilm and Small Colony Variants—An Update on *Staphylococcus aureus* Strategies toward Drug Resistance. **International Journal of Molecular Sciences**, *[S. l.]*, v. 23, n. 3, p. 1241, 2022. DOI: 10.3390/ijms23031241.

GUO, Y. Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in Staphylococcus aureus. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, *[S. l.]*, v. 10, 2020. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00107. Disponível em: https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2020.00107/full. Acesso em: 21 ago. 2024.

GUTHRIDGE, I. *et al*. Efficacy and Safety of Intravenous Lincosamide Therapy in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, *[S. l.]*, v. 65, n. 9, p. 10.1128/aac.00343-21, 2021. DOI: 10.1128/aac.00343-21.

GVIMS/GGTES/DIRE3/ANVISA; (CGLAB/DAEVS/SVSA/MS. **ALERTA ANVISA E MINISTÉRIO DA SAÚDE N°01/2024**. (CATREM/Anvisa), , 2024. . Acesso em: 1 jan. 2025.

HAL, S. J. V.; JONES, M.; GOSBELL, I. B.; PATERSON, D. L. Vancomycin Heteroresistance Is Associated with Reduced Mortality in ST239 Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Blood Stream Infections. **PLOS ONE**, *[S. l.]*, v. 6, n. 6, p. e21217, 2011. DOI: 10.1371/journal.pone.0021217.

HAM, D. C. *et al*. Trimethoprim-sulfamethoxazole resistance patterns among *Staphylococcus aureus* in the United States, 2012–2018. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, *[S. l.]*, v. 44, n. 5, p. 794–797, 2023. DOI: 10.1017/ice.2022.9.

HASANPOUR, A. H. *et al*. The global prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in residents of elderly care centers: a systematic review and meta-analysis. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, *[S. l.]*, v. 12, n. 1, p. 4, 2023. DOI: 10.1186/s13756-023-01210-6.

HASMUKHARAY, K. *et al*. Evaluation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia: Epidemiology, clinical characteristics, and outcomes in the older patients in a tertiary teaching hospital in Malaysia. **BMC Infectious Diseases**, *[S. l.]*, v. 23, n. 1, p. 241, 2023. DOI: 10.1186/s12879-023-08206-y.

HINDY, J-R *et al*. *Staphylococcus aureus* bacteraemia and mortality: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, from 2006 to 2020. **Infectious Diseases (London, England)**, *[S. l.]*, v. 55, n. 1, p. 1–8, 2023. DOI: 10.1080/23744235.2022.2123561.

HOU, Z.; LIU, L.; WEI, J.; XU, B. Progress in the Prevalence, Classification and Drug Resistance Mechanisms of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. **Infection and Drug Resistance**, *[S. l.]*, v. 16, p. 3271–3292, 2023. DOI: 10.2147/IDR.S412308.

HOWDEN, B. P. *et al*. Lindsay. Reduced vancomycin susceptibility in Staphylococcus aureus, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. **Clinical Microbiology Reviews**, *[S. l.]*, v. 23, n. 1, p. 99–139, 2010. DOI: 10.1128/CMR.00042-09.

HOWDEN, B. P. *et al*. *Staphylococcus aureus* host interactions and adaptation. **Nature Reviews Microbiology**, *[S. l.]*, v. 21, n. 6, p. 380–395, 2023. DOI: 10.1038/s41579-023-00852-y.

HU, Y. *et al*. Epidemiology and outcomes of bloodstream infections in severe burn patients: a six-year retrospective study. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, *[S. l.]*, v. 10, p. 98, 2021. DOI: 10.1186/s13756-021-00969-w.

JENUL, C.; HORSWILL, A. R. Regulation of *Staphylococcus aureus* Virulence. **Microbiology Spectrum**, *[S. l.]*, v. 7, n. 2, p. 10.1128/microbiolspec.gpp3-0031–2018, 2019. DOI: 10.1128/microbiolspec.gpp3-0031-2018.

JEON, K.; KIM, J-M; RHO, K.; JUNG, S. H.; PARK, H. S.; KIM, J-S. Performance of a Machine Learning-Based Methicillin Resistance of *Staphylococcus aureus* Identification System Using MALDI-TOF MS and Comparison of the Accuracy according to SCCmec Types. **Microorganisms**, *[S. l.]*, v. 10, n. 10, p. 1903, 2022. DOI: 10.3390/microorganisms10101903.

JIANG, J-H *et al.* Virulence attributes of successful methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lineages. **Clinical Microbiology Reviews**, *[S. l.]*, v. 36, n. 4, p. e00148-22, 2023. DOI: 10.1128/cmr.00148-22.

JOHN, J.. The treatment of resistant staphylococcal infections. **F1000Research**, *[S. l.]*, v. 9, p. F1000 Faculty Rev-150, 2020. DOI: 10.12688/f1000research.17718.1.

JONES, B. E. *et al*. Empirical Anti-MRSA vs Standard Antibiotic Therapy and Risk of 30-Day Mortality in Patients Hospitalized for Pneumonia. **JAMA internal medicine**, *[S. l.]*, v. 180, n. 4, p. 552–560, 2020. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.7495.

KABAK, E. *et al*. The utility of endotracheal aspirate bacteriology in identifying mechanically ventilated patients at risk for ventilator associated pneumonia: a single-center prospective observational study. **BMC Infectious Diseases**, *[S. l.]*, v. 19, n. 1, p. 756, 2019. DOI: 10.1186/s12879-019-4367-7.

KAWASUJI, H. *et al*. Effectiveness and Safety of Linezolid Versus Vancomycin, Teicoplanin, or Daptomycin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Antibiotics**, *[S. l.]*, v. 12, n. 4, p. 697, 2023. DOI: 10.3390/antibiotics12040697.

KEIKHA, M.; KARBALAEI, M. Global distribution of heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* strains (1997–2021): a systematic review and meta-analysis. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, *[S. l.]*, v. 37, p. 11–21, 2024. DOI: 10.1016/j.jgar.2024.02.002.

KIM, J-M *et al.* Rapid Discrimination of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* by MALDI-TOF MS. **Pathogens**, *[S. l.]*, v. 8, n. 4, p. 214, 2019. DOI: 10.3390/pathogens8040214.

LADE, H.; JOO, H-S; KIM, J-S. Molecular Basis of Non-β-Lactam Antibiotics Resistance in Staphylococcus aureus. **Antibiotics**, *[S. l.]*, v. 11, n. 10, p. 1378, 2022. DOI: 10.3390/antibiotics11101378.

LI, Z. *et al.* Prevalence, predictors, and mortality of bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with malignancy: systemic review and meta-analysis. **BMC Infectious Diseases**, *[S. l.]*, v. 21, n. 1, p. 74, 2021. DOI: 10.1186/s12879-021-05763-y.

LINDGREN, Å. *et al*. Development of a rapid MALDI-TOF MS based epidemiological screening method using MRSA as a model organism. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, *[S. l.]*, v. 37, n. 1, p. 57–68, 2018. DOI: 10.1007/s10096-017-3101-x.

LINZ, M. S. *et al*. Clinical Impact of *Staphylococcus aureus* Skin and Soft Tissue Infections. **Antibiotics**, *[S. l.]*, v. 12, n. 3, p. 557, 2023. DOI: 10.3390/antibiotics12030557.

MAHJABEEN, F. *et al*. An Update on Treatment Options for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Bacteremia: A Systematic Review. **Cureus**, *[S. l.]*, 2022. DOI: 10.7759/cureus.31486. Disponível em: https://www.cureus.com/articles/119322-an-update-on-treatment-options-for-methicillin-resistant-staphylococcus-aureus-mrsa-bacteremia-a-systematic-review. Acesso em: 25 ago. 2024.

MALUANGNON, C.; KANOGPOTJANANONT, P.; TONGYOO, S. Comparing Outcomes of Critically Ill Patients in Intensive Care Units and General Wards: A Comprehensive Analysis. **International Journal of General Medicine**, *[S. l.]*, v. 16, p. 3779–3787, 2023. DOI: 10.2147/IJGM.S422791.

MANFREDINI, C.; PICOLI, S. U.; BECKER, A. P.. Comparação de métodos na determinação de sensibilidade à vancomicina em *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, *[S. l.]*, v. 47, p. 141–145, 2011. DOI: 10.1590/S1676-24442011000200008.

MANJUNATH, A.; THUMU, S.; KUMAR, S. **Bacterial heteroresistance: an evolving novel way to combat antibiotics**. 2021. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s11756-021-00820-y. Acesso em: 13 out. 2024.

MAPAR, M. *et al.* Diverse molecular mechanisms underpinning *Staphylococcus aureus* small colony variants. **Trends in Microbiology**, *[S. l.]*, v. 33, n. 2, p. 223–232, 2025. DOI: 10.1016/j.tim.2024.09.007.

MENEZES, I. L.; MOURA PONE, S.; DA SILVA PONE, M. Vi. Clinical, demographic characteristics and antimicrobial resistance profile of *Staphylococcus aureus* isolated in clinical samples from pediatric patients in a tertiary hospital in Rio de Janeiro: 7-

year longitudinal study. **BMC Infectious Diseases**, *[S. l.]*, v. 24, n. 1, p. 1081, 2024. DOI: 10.1186/s12879-024-09986-7.

MERDJI, H. *et al*. Sex and gender differences in intensive care medicine. **Intensive Care Medicine**, *[S. l.]*, v. 49, n. 10, p. 1155–1167, 2023. DOI: 10.1007/s00134-023-07194-6.

MESSIAS, A. C. M. C. Detection of Oxacillin/Cefoxitin Resistance in *Staphylococcus aureus* Present in Recurrent Tonsillitis. **Microorganisms**, *[S. l.]*, v. 11, n. 3, p. 615, 2023. DOI: 10.3390/microorganisms11030615.

MIRÓN-RUBIO, M. Treatment of infections caused by multi-resistant microorganisms in hospital at home units. **Revista Española de Quimioterapia**, *[S. l.]*, v. 34, n. Suppl 1, p. 18–21, 2021. DOI: 10.37201/req/s01.05.2021.

MIRZA, H. C.. Glycopeptide Resistance in *S. aureus*. *Em*: **The Rise of Virulence and Antibiotic Resistance in *Staphylococcus aureus***. [s.l.] : IntechOpen, 2017. DOI: 10.5772/65471. Disponível em: https://www.intechopen.com/chapters/52490. Acesso em: 13 out. 2024.

MLYNARCZYK-BONIKOWSKA, B.; KOWALEWSKI, C.; KROLAK-ULINSKA, A.; MARUSZA, W. Molecular Mechanisms of Drug Resistance in Staphylococcus aureus. **International Journal of Molecular Sciences**, *[S. l.]*, v. 23, n. 15, p. 8088, 2022. DOI: 10.3390/ijms23158088.

MORAES, G. F. Q.; CORDEIRO, L. V.; JÚNIOR, F. P. de A. Main laboratory methods used for the isolation and identification of Staphylococcus spp. **Colombian Journal of Chemical-Pharmaceutical Sciences**, *[S. l.]*, v. 50, n. 1, 2021. DOI: 10.15446/rcciquifa.v50n1.95444. Disponível em: https://revistas.unal.edu.co/index.php/rccquifa/article/view/95444. Acesso em: 20 mar. 2025.

MURRAY, C. J. L. *et al*. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **The Lancet**, *[S. l.]*, v. 399, n. 10325, p. 629–655, 2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.

MUZIO, Di M. *et al*. Contact precaution procedures in healthcare facilities. **Annali Di Igiene: Medicina Preventiva E Di Comunita**, *[S. l.]*, v. 31, n. 5, p. 449–460, 2019. DOI: 10.7416/ai.2019.2306.

NANDHINI, P. *et al*. Recent Developments in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Treatment: A Review. **Antibiotics**, *[S. l.]*, v. 11, n. 5, p. 606, 2022. DOI: 10.3390/antibiotics11050606.

NASCIMENTO, P. A.; KOGAWA, A. C.; SALGADO, H. R. N. Current Status of Vancomycin Analytical Methods. **Journal of AOAC International**, *[S. l.]*, v. 103, n. 3, p. 755–769, 2020. DOI: 10.1093/jaocint/qsz024.

NAVARINI, A. *et al*. Accuracy of a vancomycin brain heart infusion screening plate for the screening of *Staphylococcus aureus* isolates with increased vancomycin minimum inhibitory concentrations. **The New Microbiologica**, *[S. l.]*, v. 38, n. 3, p. 423–426, 2015.

NIKOLIC, P.; MUDGIL, P. The Cell Wall, Cell Membrane and Virulence Factors of *Staphylococcus aureus* and Their Role in Antibiotic Resistance. **Microorganisms**, *[S. l.]*, v. 11, n. 2, p. 259, 2023. DOI: 10.3390/microorganisms11020259.

NIX, I. D. *et al*. Detection of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus* From Agar Cultures and Directly From Positive Blood Cultures Using MALDI-TOF Mass Spectrometry-Based Direct-on-Target Microdroplet Growth Assay. **Frontiers in Microbiology**, *[S. l.]*, v. 11, 2020. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00232. Disponível em: https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2020.00232/full. Acesso em: 1 jun. 2025.

PARDO, L. *et al*. Detection of Vancomycin Resistance among Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains Recovered from Children with Invasive Diseases in a Reference Pediatric Hospital. **Antibiotics**, *[S. l.]*, v. 13, n. 4, p. 298, 2024. DOI: 10.3390/antibiotics13040298.

PARK, M-J. *et al*. Accessory Gene Regulator Polymorphism and Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. **Annals of Laboratory Medicine**, *[S. l.]*, v. 35, n. 4, p. 399–403, 2015. DOI: 10.3343/alm.2015.35.4.399.

PARMAR, K. *et al.* Prevalence of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its antibiotic sensitivity in clinical samples in Tertiary Care Hospital. *[S. l.]*, 2024. DOI: 10.5281/ZENODO.10886682. Disponível em: https://zenodo.org/doi/10.5281/zenodo.10886682. Acesso em: 24 maio. 2025.

PATEL, H.; RAWAT, S. A genetic regulatory see-saw of biofilm and virulence in MRSA pathogenesis. **Frontiers in Microbiology**, *[S. l.]*, v. 14, 2023. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1204428. Disponível em: https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2023.1204428/full. Acesso em: 20 mar. 2025.

PLEBANI, M.; LIPPI, G. Sex and gender differences in COVID-19: a narrative review. **Journal of Sex- and Gender-Specific Medicine**, *[S. l.]*, v. 8, n. 2, p. 105–111, 2022.

PRUDENTE, B. S. **ESTUDO DO PERFIL POPULACIONAL DE *Staphylococcus aureus* RESISTENTE A METICILINA DE ORIGEM COMUNITÁRIA E HOSPITALAR EM HOSPITAL TERCIÁRIO, NA BUSCA DE AMOSTRAS hVISA**. 2015. Universidade Federal de Uberlândia, Instituto de Ciências Biomédicas, 2015. Disponível em: file:///C:/Users/User/Downloads/ESTUDO%20DO%20PERFIL%20POPULACIONAL%20DE%20Staphylococcus%20aureus%202015.pdf. Acesso em: 2 fev. 2024.

R CORE TEAM. *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2024. Disponível em: https://www.r-project.org/. Acesso em: 14 nov. 2025.

RENSNER, J. J. *et al*. Rapid detection of antimicrobial resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using MALDI-TOF mass spectrometry. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, *[S. l.]*, v. 13, p. 1281155, 2023. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1281155.

RICHE, C. V. W. *et al*. Epidemiology and risk factors for mortality among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremic patients in Southern Brazil. **PLOS ONE**, *[S. l.]*, v. 18, n. 4, p. e0283774, 2023. DOI: 10.1371/journal.pone.0283774.

RIMI, S. S. *et al*. Biofilm formation, agr typing and antibiotic resistance pattern in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from hospital environments. **PLOS ONE**, *[S. l.]*, v. 19, n. 8, p. e0308282, 2024. DOI: 10.1371/journal.pone.0308282.

ROCH, M.; SIERRA, R.; ANDREY, D. O. Antibiotic heteroresistance in ESKAPE pathogens, from bench to bedside. **Clinical Microbiology and Infection**, *[S. l.]*, v. 29, n. 3, p. 320–325, 2023. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.10.018.

RODRIGUES, G. P. *et al. STAPHYLOCOCCUS AUREUS* NO AMBIENTE HOSPITALAR. *Em*: RESEARCHGATE 2023, **Anais** [...]. : 2, 2023. DOI: 10.51189/conbracib2023/16933. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/371930342_STAPHYLOCOCCUS_AUREUS_NO_AMBIENTE_HOSPITALAR. Acesso em: 20 mar. 2025.

RODRIGUES, M. de A. *et al*. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a University Hospital in the South of Brazil. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, *[S. l.]*, v. 51, p. 35–41, 2015. DOI: https://doi.org/10.1590/S1984-82502015000100004.

ROMERO, L. C.; CUNHA, R. M. de L. Insights into the epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in special populations and at the community-healthcare interface. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, *[S. l.]*, v. 25, n. 6, p. 101636, 2021. DOI: 10.1016/j.bjid.2021.101636.

RONG, S. L.; LEONARD, S. N. **Heterogeneous Vancomycin Resistance in Staphylococcus Aureus: A Review of Epidemiology, Diagnosis, and Clinical Significance**. 2010. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1M526. Acesso em: 13 out. 2024.

ROSSATO, A. M. *et al*. Vancomycin MIC and agr dysfunction in invasive MRSA infections in southern Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, *[S. l.]*, v. 51, n. 4, p. 1819–1823, 2020. a. DOI: 10.1007/s42770-020-00384-0.

ROSSATO, A. M. *et al*. Resistance profile to antimicrobials agents in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from hospitals in South Brazil between 2014-2019. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, *[S. l.]*, v. 53, p. e20200431, 2020. b. DOI: 10.1590/0037-8682-0431-2020.

RUNGELRATH, V.; DELEO, Frank R. *Staphylococcus aureus* , Antibiotic Resistance, and the Interaction with Human Neutrophils. **Antioxidants & Redox Signaling**, *[S. l.]*, v. 34, n. 6, p. 452–470, 2021. DOI: 10.1089/ars.2020.8127.

SAKAMOTO, Y. *et al*. In-hospital mortality associated with community-acquired pneumonia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a matched-pair cohort study. **BMC Pulmonary Medicine**, *[S. l.]*, v. 21, p. 345, 2021. DOI: 10.1186/s12890-021-01713-1.

SAKOULAS, G. *et al*. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: Comparison of Susceptibility Testing Methods and Analysis of *mecA*-Positive Susceptible Strains. **Journal of Clinical Microbiology**, *[S. l.]*, v. 39, n. 11, p. 3946–3951, 2001. DOI: 10.1128/JCM.39.11.3946-3951.2001.

SAMUEL, P. *et al*. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization in Intensive Care and Burn Units: A Narrative Review. **Cureus**, *[S. l.]*, v. 15, n. 10, p. e47139, 2023. DOI: 10.7759/cureus.47139.

SANTOS, A. L. *et al.* Staphylococcus aureus: visiting a strain of hospital importance. **Brazilian Journal of Pathology and Laboratory Medicine**, *[S. l.]*, v. 43, n. 6, p. 413–423, 2007. DOI: 10.1590/S1676-24442007000600005.

SATOLA, S. W. *et al.* Comparison of Detection Methods for Heteroresistant Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* , with the Population Analysis Profile Method as the Reference Method. **Journal of Clinical Microbiology**, *[S. l.]*, v. 49, n. 1, p. 177–183, 2011. DOI: 10.1128/JCM.01128-10.

SEGAL, B. *et al*. Analysis of the Trends of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Gauteng Public Hospitals from 2009 to 2018. **Microbiology Spectrum**, *[S. l.]*, v. 11, n. 4, p. e03623-22, 2023. DOI: 10.1128/spectrum.03623-22.

SHARIATI, A. *et al.* The resistance mechanisms of bacteria against ciprofloxacin and new approaches for enhancing the efficacy of this antibiotic. **Frontiers in Public Health**, *[S. l.]*, v. 10, 2022. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1025633. Disponível em: https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2022.1025633/full. Acesso em: 20 mar. 2025.

SHARIATI, A. *et al.* 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**, *[S. l.]*, v. 10, n. 1, p. 12689, 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-69058-z.

SHOHAYEB, M.; EL-BANNA, T.; ELSAWY, L. E.; EL-BOUSEARY, M. M. Panton-Valentine Leukocidin (PVL) genes may not be a reliable marker for community-acquired MRSA in the Dakahlia Governorate, Egypt. **BMC Microbiology**, *[S. l.]*, v. 23, n. 1, p. 315, 2023. DOI: 10.1186/s12866-023-03065-8.

SIDDIQUI, A. H.; KOIRALA, J. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. *Em*: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482221/. Acesso em: 16 set. 2025.

SILVA, L. P. *et al.* Molecular Epidemiology of *Staphylococcus aureus* and MRSA in Bedridden Patients and Residents of Long-Term Care Facilities. **Antibiotics**, *[S. l.]*, v. 11, n. 11, p. 1526, 2022. DOI: 10.3390/antibiotics11111526.

SILVEIRA, A. C. O. *et al*. Molecular epidemiology of heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, *[S. l.]*, v. 19, n. 5, p. 466–472, 2015. DOI: 10.1016/j.bjid.2015.06.013.

SILVEIRA, A. C. O. *et al*. **Evaluation of the Accuracy of Phenotypic Methods for the Detection of Heteroresistant Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* (hVISA) | Request PDF**. 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/311310436_Evaluation_of_the_Accuracy_of_Phenotypic_Methods_for_the_Detection_of_Heteroresistant_Vancomycin-Intermediate_Staphylococcus_aureus_hVISA. Acesso em: 21 out. 2024.

SILVEIRA, A. C. O. *et al.* Is prediffusion test an alternative to improve accuracy in screening hVISA strains and to detect susceptibility to glycopeptides/lipopeptides? **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, *[S. l.]*, v. 79, n. 4, p. 401–404, 2014. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.04.008.

SOUZA, D. C.; COGO, L. L.; FILHO, A. R. F. **Small colony variants of Staphylococcus aureus: a new target in Cystic Fibrosis**. 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/309838824_Colonias_variantes_pequenas_de_Staphylococcus_aureus_um_novo_alvo_em_Fibrose_Cistica. Acesso em: 6 jun. 2025.

SOUZA, D. C. *et al*. Thymidine-auxotrophic *Staphylococcus aureus* small-colony variant bacteremia in a patient with cystic fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, *[S. l.]*, v. 55, n. 6, p. 1388–1393, 2020. DOI: 10.1002/ppul.24730.

SREEDHARAN, H.; PAI, K. A. Susceptibility of Clinical Isolates of Section *Staphylococcus aureus* to Ceftaroline. *[S. l.]*, 2021.

SREEJISHA, M.; MULKI, S. S.; SHENOY, S.; DHANASHREE, B.; M, C.; BHAT, G. Heterogeneous Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus* Infections in Diabetic and Non-Diabetic Patients – A Hospital-Based Comparative Study. **Infection and Drug Resistance**, *[S. l.]*, v. Volume 16, p. 9–17, 2023. DOI: 10.2147/IDR.S393415.

STOGIOS, P. J.; SAVCHENKO, A. Molecular mechanisms of vancomycin resistance. **Protein Science**, *[S. l.]*, v. 29, n. 3, p. 654–669, 2020. DOI: 10.1002/pro.3819.

TANG, W.; RANGANATHAN, N.; SHAHREZAEI, V.; LARROUY-MAUMUS, G. MALDI-TOF mass spectrometry on intact bacteria combined with a refined analysis framework allows accurate classification of MSSA and MRSA. **PLOS ONE**, *[S. l.]*, v. 14, n. 6, p. e0218951, 2019. DOI: 10.1371/journal.pone.0218951.

TASNEEM, U. *et al*. Methicillin resistant Staphylococcus aureus: A brief review of virulence and resistance: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* virulence and resistance. **Journal of the Pakistan Medical Association**, *[S. l.]*, v. 72, n. 3, 2022. DOI: 10.47391/JPMA.0504. Disponível em: https://ojs.jpma.org.pk/index.php/public_html/article/view/504. Acesso em: 11 mar. 2024.

TEIXEIRA, N. B. *et al*. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among insulin-dependent diabetic individuals in Brazil. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, *[S. l.]*, v. 20, n. 1, p. 12, 2021. DOI: 10.1186/s12941-020-00401-y.

TERRA, M. R.; SILVA, R. S. VANCOMYCIN-AN ANTIMICROBIAL OF NOSOCOMIAL IMPORTANCE. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research– BJSCR**, *[S. l.]*, v. 19, n. 3, p. pp.76-80, 2017.

TIAN, Y.; CHONG, X.; YAO, S.; XU, M. Spectral Data Analysis and Identification of Vancomycin Hydrochloride. **Frontiers in Chemistry**, *[S. l.]*, v. 9, p. 753060, 2021. DOI: 10.3389/fchem.2021.753060.

TONG, S. Y. C.; CHEN, L. F.; FOWLER, V. G. Colonization, pathogenicity, host susceptibility, and therapeutics for *Staphylococcus aureus*: what is the clinical relevance? **Seminars in Immunopathology**, *[S. l.]*, v. 34, n. 2, p. 185–200, 2012. DOI: 10.1007/s00281-011-0300-x.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiology**. 10ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2012. . Acesso em: 20 mar. 2024.

TROEMAN, D. P. R. *et al.* Association of *Staphylococcus aureus* Bacterial Load and Colonization Sites With the Risk of Postoperative *S. aureus* Infection. **Open Forum Infectious Diseases**, *[S. l.]*, v. 11, n. 8, p. ofae414, 2024. DOI: 10.1093/ofid/ofae414.

TSUTSUURA, M. *et al*. The monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analyses of area under the concentration-time curve-guided dosing and trough-guided dosing. **BMC Infectious Diseases**, *[S. l.]*, v. 21, n. 1, p. 153, 2021. DOI: 10.1186/s12879-021-05858-6.

TUCHSCHERR, L.; LÖFFLER, B.; PROCTOR, R. A. Persistence of *Staphylococcus aureus*: Multiple Metabolic Pathways Impact the Expression of Virulence Factors in Small-Colony Variants (SCVs). **Frontiers in Microbiology**, *[S. l.]*, v. 11, 2020. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01028. Disponível em: https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2020.01028/full. Acesso em: 20 mar. 2025.

TUON, F. F. *et al.* Antimicrobial Treatment of *Staphylococcus aureus* Biofilms. **Antibiotics**, *[S. l.]*, v. 12, n. 1, p. 87, 2023. DOI: 10.3390/antibiotics12010087.

TURNER, N. A. *et al*. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. **Nature Reviews. Microbiology**, *[S. l.]*, v. 17, n. 4, p. 203–218, 2019. DOI: 10.1038/s41579-018-0147-4.

VINCENT, A. T. Evolutionary speed of proteins in the genus *Staphylococcus*: a focus on proteins involved in natural competence. **Genome**, *[S. l.]*, v. 68, p. 1–8, 2025. DOI: 10.1139/gen-2024-0134.

VLAEMINCK, J. *et al*. Exploring Virulence Factors and Alternative Therapies against *Staphylococcus aureus* Pneumonia. **Toxins**, *[S. l.]*, v. 12, n. 11, p. 721, 2020. DOI: 10.3390/toxins12110721.

WOOTTON, M. *et al.* A modified population analysis profile (PAP) method to detect hetero-resistance to vancomycin in *Staphylococcus aureus* in a UK hospital. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, *[S. l.]*, v. 47, p. 399–403, 2001.

WORKU, S. *et al*. Molecular Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* among Patients Diagnosed with Surgical Site Infection at Four Hospitals in Ethiopia. **Antibiotics**, *[S. l.]*, v. 12, n. 12, p. 1681, 2023. DOI: 10.3390/antibiotics12121681.

YUSOF, C. R.; NORHAYATI, M. N.; MOHD AZMAN, Y. Bacterial coinfection and antibiotic resistance in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. **PeerJ**, *[S. l.]*, v. 11, p. e15265, 2023. DOI: 10.7717/peerj.15265.

ZHANG, K. *et al.* Novel multiplex PCR assay for characterization and concomitant subtyping of *staphylococcal* cassette chromosome mec types I to V in methicillin-resistant Staphylococcus aureus. **Journal of Clinical Microbiology**, *[S. l.]*, v. 43, n. 10, p. 5026–5033, 2005. DOI: 10.1128/JCM.43.10.5026-5033.2005.

ZHANG, S. *et al*. Systematic Review and Meta-Analysis of the Epidemiology of Vancomycin-Intermediate and Heterogeneous Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* Isolates. **PLOS ONE**, *[S. l.]*, v. 10, n. 8, p. e0136082, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0136082.

ZHANG, X-L *et al.* Epidemiological profile and antimicrobial resistance trends of *Staphylococcus aureus* in Chinese pediatric intensive care units from 2016 to 2022: a multi-center retrospective study. **BMC Infectious Diseases**, *[S. l.]*, v. 25, n. 1, p. 298, 2025. DOI: 10.1186/s12879-025-10704-0.

ZHENG, X. *et al*. The cell envelope of *Staphylococcus aureus* selectively controls the sorting of virulence factors. **Nature Communications**, *[S. l.]*, v. 12, n. 1, p. 6193, 2021. DOI: 10.1038/s41467-021-26517-z.

ZHU, Z. *et al*. Molecular Characteristics and Pathogenicity of *Staphylococcus aureus* Exotoxins. **International Journal of Molecular Sciences**, *[S. l.]*, v. 25, n. 1, p. 395, 2024. DOI: 10.3390/ijms25010395.

ZURITA, J.; MEJÍA, C.; GUZMÁN- BLANCO, M. Diagnosis and susceptibility testing for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Latin America. **Braz J Infect Dis**, *[S. l.]*, v. 14, p. (Suppl 2):S97-S10, 2010.

ANEXO 1

HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - HCUFPR

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA E GENOTÍPICA DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS ISOLADOS DE PACIENTES EM AMBIENTE HOSPITALAR

Pesquisador: Keite da Silva Nogueira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 85018324.4.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.354.854

Apresentação do Projeto:

Observacional de corte transversal. A pesquisa será realizada no laboratório de Bacteriologia e no laboratório de biologia molecular da Unidade de Análises Clínicas e Anatomia Patológica (UACAP) do CHC-UFPR, Curitiba, Paraná. Serão incluídos no estudo isolados de S. aureus obtidos de amostras da corrente sanguínea de pacientes internados no (CHC-UFPR) durante o período de janeiro de 2020 a outubro de 2024. Os isolados estão estocados em criotubos contendo caldo de soja tríptico (TSB) com glicerol a 10% e armazenados em freezer a ¿ 80 ºC.

Fazem parte de um banco de cepas guardados com a finalidade de vigilância epidemiológica, como investigação de surtos ou novos mecanismos de virulência/resistência que possam surgir.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a presença de heterorresistência à vancomicina em isolados de S. aureus obtidos a partir de hemoculturas de pacientes internados no CHCUFPR entre 2020 e 2024

Objetivo Secundário:

1. Confirmar a identificação em nível de espécie dos isolados através de espectrometria de massa pelo sistema MALDI-TOF;
2. Consultar via sistema do hospital, resultados do perfil de suscetibilidade a antimicrobianos de acordo com a metodologia preconizada pelo BrCast;

HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - HCUFPR

Plataforma Brasil

3. Detectar através da técnica de PCR, a presença do gene mecA e outros genes de resistência ou virulência;

4. Realizar o teste de triagem hVISA de acordo com a metodologia preconizada pelo BrCast;

5. Realizar o teste confirmatório hVISA pelo método PAP;6. Realizar sequenciamento genômico dos isolados identificados como hVISA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco baixo relacionado ao uso de dados, a confidencialidade, o vazamento das informações dos pacientes como nome, idade, dados clínicos e desfecho da internação. Para minimizar os riscos, a planilha Excel na qual ficaram armazenados os resultados do estudo e os dados dos pacientes terão senha para acessá-la e só as pessoas autorizadas poderão acessar (pesquisador principal e assistente) . Os nomes dos pacientes serão abreviados na planilha e para os experimentos serão utilizados números para cada cepa isolada de amostras de seu respectivo paciente. Se ocorrer a necessidade, em último caso, a consulta de prontuário físico será acessada em local restrito de prontuários.

Benefícios:

Os resultados obtidos mostraram a real situação do fenótipo hVISA em isolados MRSA no hospital em estudo, trazendo maior atenção ao tratamento e medidas de controle dessa população de células bacterianas. Trabalhos futuros poderão trazer métodos que realmente possam ser aplicados na rotina laboratorial para detecção desse fenótipo, contribuindo na sobrevida dos pacientes, controle dos isolados resistentes e na diminuição de gastos no tratamento e tempo de internação hospitalar.

Metodologia de Análise de Dados:

Mundial da Saúde (OMS) desde 2015 através do programa global de vigilância da resistência antimicrobiana (GLASS) reforça a necessidade dos relatos de resistência para trazer a real gravidade no mundo (ÁLVAREZ et al., 2019; ANDRADE et al., 2020; TASNEEM et al., 2022).Desse modo, considerando o impacto que a infecção por MRSA causa nas instituições de saúde mundialmente, e a heterorresistência associada à falha terapêutica e progressão da resistência, o objetivo do presente trabalho será investigar através de técnicas mais sensíveis, a presença do fenótipo hVISA em isolados de MRSA obtidos da rotina laboratorial do hospital em estudo.

tópico 5 página 22 e na etapa 4 da plataforma Brasil.
Pendencia atendida.

Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta -se pela aprovação do projeto, conforme proposto, para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Os documentos da pesquisa devem ser mantidos arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2455415.pdf	21/01/2025 23:53:58		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_corrigido.pdf	21/01/2025 23:51:27	MICHELE DE MOURA HENRIQUE BUENO	Aceito
Outros	Modelo_carta_respostas_as_pendencias_cep_word.doc	21/01/2025 23:50:11	MICHELE DE MOURA HENRIQUE BUENO	Aceito
Cronograma	Cronograma_corrigido.pdf	21/01/2025 23:48:51	MICHELE DE MOURA HENRIQUE BUENO	Aceito
Outros	Modelo_carta_respostas_as_pendencias_cep.pdf	21/01/2025 23:47:17	MICHELE DE MOURA HENRIQUE BUENO	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico /	TERMO_de_guarda_de_material_biologico.pdf	13/01/2025 10:27:27	MICHELE DE MOURA HENRIQUE BUENO	Aceito

Biorepositório / Biobanco	TERMO_de_guarda_de_material_biologico.pdf	13/01/2025 10:27:27	MICHELE DE MOURA HENRIQUE BUENO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_tcle_pdf.pdf	13/01/2025 10:22:01	MICHELE DE MOURA HENRIQUE BUENO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	MODELO_projeto_de_pesquisa.docx	23/11/2024 11:14:41	MICHELE DE MOURA HENRIQUE BUENO	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	23/11/2024 11:14:15	MICHELE DE MOURA HENRIQUE BUENO	Aceito
Declaração de concordância	CARTA_de_anuencia_gestor_chc.pdf	23/11/2024 09:56:32	MICHELE DE MOURA HENRIQUE BUENO	Aceito
Declaração do Patrocinador	DECLARACAO_ausencia_de_custos.pdf	23/11/2024 09:55:36	MICHELE DE MOURA HENRIQUE BUENO	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	PESQUISADOR_responsavel.pdf	23/11/2024 09:53:44	MICHELE DE MOURA HENRIQUE BUENO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CONCORDANCIA_das_unidades_e_servicos_envolvidos.pdf	23/11/2024 09:49:26	MICHELE DE MOURA HENRIQUE BUENO	Aceito
Outros	QUALIFICACAO_pesquisadores_lattes.pdf	23/11/2024 09:47:52	MICHELE DE MOURA HENRIQUE BUENO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_de_compromisso_da_equipe_da_pesquisa.pdf	23/11/2024 09:44:30	MICHELE DE MOURA HENRIQUE BUENO	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_derostoassinada.pdf	23/11/2024 09:34:21	MICHELE DE MOURA HENRIQUE BUENO	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não