

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**

**Curso de Biomedicina**

**Marcela Souza Alves**

**Vinícius de Camargo Callefi**

***STAPHYLOCOCCUS AUREUS* NAS INFECÇÕES RELACIONADAS À  
ASSISTÊNCIA À SAÚDE E O IMPACTO DE SEUS MECANISMOS DE  
VIRULÊNCIA E RESISTÊNCIA**

**São Paulo**

**2022**

**Marcela Souza Alves**

**Vinícius de Camargo Callefi**

**STAPHYLOCOCCUS AUREUS NAS INFECÇÕES RELACIONADAS À  
ASSISTÊNCIA À SAÚDE E O IMPACTO DE SEUS MECANISMOS DE  
VIRULÊNCIA E RESISTÊNCIA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao curso de Biomedicina do  
Centro Universitário São Camilo, orientado  
pela Profa. MsC. Jeane Bueno Facioli,  
como requisito parcial para obtenção do  
título de Bacharel em Biomedicina.

**Orientado pela Profa. MsC. Jeane Bueno Facioli**

**São Paulo**

**2022**

**Ficha Catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo**

Alves, Marcela Souza

Staphylococcus aureus nas infecções relacionadas à assistência à saúde e o impacto de seus mecanismos de virulência e resistência / Marcela Souza Alves, Vinícius de Camargo Calfeffi. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2022.

55 p.

Orientação de Jeane Bueno Facioli.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2022.

1. Assistência integral à saúde 2. Farmacorressistência bacteriana 3. Infecção hospitalar 4. Staphylococcus aureus 5. Virulência I. Calfeffi, Vinícius de Camargo II. Facioli, Jeane Bueno III. Centro Universitário São Camilo IV. Título

CDD: 616.01

**Marcela Souza Alves**  
**Vinícius de Camargo Callefi**

**STAPHYLOCOCCUS AUREUS NAS INFECÇÕES RELACIONADAS À  
ASSISTÊNCIA À SAÚDE E O IMPACTO DE SEUS MECANISMOS DE  
VIRULÊNCIA E RESISTÊNCIA**

**São Paulo, 18 de maio de 2022.**

---

**Professor Orientador (Jeane Bueno Facioli)**

---

**Professor Examinador (Dyana Alves Henriques)**

**São Paulo**

**2022**

## **DEDICATÓRIA**

Dedicamos este trabalho aos nossos pais, irmãos, avós, familiares e a nossa orientadora, professora MsC Jeane Bueno Facioli, que estiveram conosco durante todos esses anos de nossa graduação.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos principalmente a nossa orientadora, professora MsC Jeane Bueno Facioli, que esteve presente durante nossa formação e escrita do trabalho. Também gostaríamos de agradecer aos nossos pais, irmãos, avós e familiares por todo apoio.

## RESUMO

*Staphylococcus aureus* é uma das principais bactérias responsáveis pelas Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), com mais de 320.000 casos de infecções confirmadas nos EUA, além ter sido a terceira bactéria mais isolada em infecções de corrente sanguínea associada à cateter venoso central em Unidades de terapia intensiva no Brasil nos últimos anos. Sendo de elevada importância para saúde pública, essa bactéria é capaz de infectar pacientes hospitalizados com facilidade devido a transmissão direta por profissionais da saúde que lidam com pacientes, permanência em superfícies, dispositivos protéticos e cateteres gerados pelo biofilme. *S. aureus* é capaz de causar diferentes tipos de complicações como: pneumonia, osteomielite e principalmente infecções de corrente sanguínea e endocardite. Devido a capacidade de formação de biofilme, outros mecanismos de virulência e sua resistência a múltiplos antimicrobianos como a meticilina, e outros antibióticos beta lactâmicos, têm gerado grandes preocupações em relação ao tratamento, tendo como principal opção a vancomicina e outros antibióticos como daptomicina aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA). Assim, através de uma revisão bibliográfica este trabalho apresenta a relevância do microrganismo no âmbito das IRAS.

Palavras-chave: *Staphylococcus aureus*, MRSA, Assistência à saúde, IRAS, Virulência, Resistência, Nosocomial, vancomicina, meticilina, oxacilina, biofilme.

## ABSTRACT

*Staphylococcus aureus* is one of the main bacteria responsible for Healthcare-Associated Infections (HAIs) with more than 320,000 confirmed cases in the US, in addition to being the third most isolated bacteria in bloodstream infections associated with central venous catheters in Intensive Care Units in Brazil in recent years. Being of great importance in public health, this bacteria is able to easily infect hospitalized patients due to direct transmission by health professionals who deal with patients, permanence on surfaces, prosthetic devices and catheters generated by the biofilm. *S. aureus* is capable of causing many types of complications such as pneumonia, osteomyelitis, and especially bloodstream infections and endocarditis. Due to biofilm, other virulence mechanisms, its resistance to multiple antimicrobials such as methicillin, and other beta-lactam antibiotics, has generated great concerns regarding treatment, having vancomycin and other antibiotics such as daptomycin approved by the Food and Drug Administration (FDA). Thus, through a bibliographic review, this work presents the relevance of the microorganism in the context of HAIs.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> <i>Staphylococcus aureus</i> corado por Gram.....	16
<b>Figura 2.</b> Estrutura da parede Gram-positiva.....	17
<b>Figura 3.</b> Estrutura da parede Gram-negativa.....	17
<b>Figura 4.</b> Mecanismo das enzimas celulares na resistência às drogas de <i>S. aureus</i> .....	25
<b>Figura 5.</b> Colônias de <i>Staphylococcus aureus</i> em uma placa de ágar-sangue.....	28
<b>Figura 6.</b> Procedimento da coloração de Gram.....	28
<b>Figura 7.</b> Resultados do teste de catalase em lâminas. A reação positiva foi produzida por <i>Staphylococcus aureus</i> (acima); a reação negativa foi produzida por <i>Streptococcus pyogenes</i> (abaixo).....	29
<b>Figura 8.</b> Ágar Sal Manitol. À direita está um <i>Staphylococcus</i> coagulase-negativo e à esquerda o <i>S. aureus</i> .....	30
<b>Figura 9.</b> Prova da Coagulase. Teste positivo (acima) e teste negativo (abaixo).....	31
<b>Figura 10.</b> Teste de DNase com HCl 1N.....	31
<b>Figura 11.</b> Spectra MRSA.....	33

## LISTA DE ABREVIATURAS

ABSSSI - Infecções bacterianas agudas de pele e da estrutura da pele

ANBIO - Agência Nacional de Biossegurança

CCIH - Comissão de Controle de Infecção Hospitalar

CIM - Concentração Inibitória Mínima

DNase - Enzima desoxirribonuclease

ECDC - Centro Europeu de Controle e Prevenção de Doenças

EPI - Equipamentos de Proteção Individual

FDA - Food and Drug Administration

HA-MRSA - Hospital-Acquired MRSA

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

IRAS - Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

MALDI-TOF MS - Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time Of Flight Mass Spectrometry

MRSA - *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina

OPAS - Organização Pan-Americana de Saúde

PAH - Pneumonias Adquiridas em Hospital

PBP - Proteínas Ligadoras de Penicilina

PCI - Prevenção e Controle de Infecção

PIA - Adesina Polissacarídica Intercelular

PRSA - *Staphylococcus aureus* Resistente à Penicilina

PVL - Panton Valentine Leukocidin

SCCmec - *Staphylococcal cassette chromosome*

S CoN - *Staphylococcus coagulase negativa*

SCT - Síndrome do Choque Tóxico

SENTRY - Antimicrobial Surveillance Program

SHT - *Staphylococcal Synergohymenotropic*

TSST-1 - Toxina-1 da Síndrome do Choque Tóxico

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

VISA - Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*

VRSA - *Staphylococcus aureus* Resistente à Vancomicina

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>11</b>
<b>2.1 Objetivos específicos.....</b>	<b>11</b>
<b>3 METODOLOGIA .....</b>	<b>12</b>
<b>4 DESENVOLVIMENTO .....</b>	<b>13</b>
4.1 Importância Clínica de <i>Staphylococcus aureus</i> nas Infecções Relacionada à Assistência à Saúde .....	13
4.2 Transmissão.....	14
4.3 <i>Staphylococcus aureus</i> .....	15
4.3.1 Características gerais.....	15
4.3.2 Parede Celular .....	16
4.3.3 Fatores de Virulência.....	18
4.3.4 Biofilme .....	21
4.3.5 Principais Tipos de Infecções .....	22
4.4 Mecanismos de Resistência.....	24
4.5 Identificação Laboratorial.....	28
4.5.1 Catalase .....	29
4.5.2 Fermentação do Manitol .....	29
4.5.3 Coagulase .....	30
4.5.4 DNase.....	31
4.5.5 Novobiocina .....	32
4.5.6 Identificação de MRSA por meios cromogênicos .....	32
4.5.7 Automação .....	33
4.6 Epidemiologia.....	34
4.7 Tratamento e Controle .....	35
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>38</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>40</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são consideradas infecções localizadas ou sistêmicas adquiridas após 48 horas da admissão hospitalar e em até 48 horas após alta da Unidade de Terapia Intensiva (UTI), e podem ser causadas tanto por organismos da microbiota do paciente quanto de organismos de fonte exógena. Atualmente estão inseridas em uma temática alarmante nas unidades prestadoras de serviços à saúde e são consideradas um enorme problema de saúde pública mundial, visto que resultam em um aumento no tempo de hospitalização e estão entre as seis principais causas de óbito no Brasil, sendo que em média, de 5 a 15% dos pacientes internados desenvolvem IRAS (JESUS *et al.*, 2020; MIRANDA *et al.*, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2009; SALEEM *et al.*, 2019).

Entre os principais microrganismos causadores de IRAS, está *Staphylococcus aureus*, um dos patógenos mais frequentemente identificados em ambiente nosocomial. *S. aureus* são cocos Gram-positivos oportunistas e fazem parte da microbiota residente de cerca de 20 a 30% dos seres humanos, estando presentes nas mucosas e na pele, além de estarem presentes em cerca de 60% dos seres humanos como microbiota transiente (CRAFT *et al.*, 2019; HAQUE *et al.*, 2018).

Essa bactéria está frequentemente relacionada com infecções da pele e subcutâneas, causando acnes e furúnculos, porém podem causar infecções graves como pneumonia, meningite, endocardite, infecções do trato urinário, síndrome do choque tóxico e septicemia, pois conseguem facilmente se associar à dispositivos protéticos e cateteres no ambiente de assistência à saúde, facilitando a sua disseminação pelo organismo através da corrente sanguínea (SALES, 2012).

A diferença entre a infecção ou colonização ainda não foi totalmente compreendida, porém sabe-se que está associada a fatores intrínsecos do hospedeiro e à estirpe de *S. aureus* (CRAFT *et al.*, 2019; SALES, 2012).

Geralmente podem ser transmitidos diretamente através do contato de superfícies como a cavidade oral, ou indiretamente quando contaminam as mãos que podem ocasionar a transferência para outras cavidades mucosas como olhos e nariz, além de serem transmitidos indiretamente por meio de fômites ou outros objetos

inanimados, devido à sua capacidade de adesão à superfícies bióticas e abióticas utilizando proteínas de superfície como fímbrias, pili, exopolissacarídeos e o biofilme que proporciona proteção a diferentes ambientes e um menor estresse à bactéria em comparação às outras que não se encontram nesse estado. Além de outros importantes fatores de virulência como a proteína de fibronectina, cápsula polissacarídica, hemolisinas e enterotoxinas que propiciam e facilitam a ocorrência de importantes enfermidades (AS, 2017; CRAFT *et al.*, 2019; HAQUE *et al.*, 2018; JARADAT, *et al.*, 2020).

Infecções hospitalares por *S. aureus* resistentes à penicilina (PRSA) foram primeiramente observadas na década de 1940. A fim de combater essa resistência, em 1959 foi introduzida a meticilina, que proporciona uma resistência à ação das beta-lactamases produzidas pelo *S. aureus*, que têm a capacidade de hidrolisar o anel beta-lactâmico da penicilina, tornando-a inativa. Ainda assim, surgiram isolados resistentes a esse antibiótico, que foram denominados *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina (MRSA) (CRAFT *et al.*, 2019).

Por conta de fatores como: transmissão entre pacientes, hospitalização prolongada, cirurgias, uso indevido de antibióticos, procedimentos invasivos, alta resistência a antimicrobianos e a transferência horizontal de gene, as estirpes de MRSA tiveram um rápido avanço em ambiente hospitalar. Esses fatores geram um grande empecilho tratando-se de contenção e tratamento, pois os pacientes continuam sendo expostos a diversos riscos de infecções e os antibióticos disponíveis para uso são limitados devido à resistência adquirida pelas estirpes (CRAFT *et al.*, 2019; LIMA *et al.*, 2015; SALES, 2012).

De acordo com o relatório *Antibiotic Resistance Threats In The United States* de 2019, nos anos de 2014, 2016 e 2017 respectivamente, ocorreram 365.400, 343.100 e 323.700 casos de MRSA, sem a inclusão de muitas das infecções de pele que ocorrem, mas não são diagnosticadas.

Em 2017 foram relatados quase 120.000 casos de infecções da corrente sanguínea e cerca de 19.832 mortes associadas a *Staphylococcus aureus*, ocorridas em todo os EUA, segundo o *Morbidity and Mortality Weekly Report* de 2019 do *Centers for Disease Control and Prevention*.

Em um estudo utilizando dados do SENTRY (*Antimicrobial Surveillance Program*) foram coletadas cerca de 264.901 amostras de episódios de infecção de corrente sanguínea em mais de 200 centros médicos em 45 nações entre 1997 e 2016, o patógeno mais encontrado foi *Staphylococcus aureus* (20,7%), seguido por *Escherichia coli* (20,5%), *Klebsiella pneumoniae* (7,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (5,3%) e *Enterococcus faecalis* (5,2%) (DIEKEMA *et al.*, 2019).

No Brasil, segundo o Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 14 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, os microrganismos mais frequentemente notificados como agentes etiológicos de infecções primárias de corrente sanguínea laboratorial (IPCSL) associado a cateter venoso central em UTIs adulto no ano de 2015 foram: *K. pneumoniae*, *Staphylococcus coagulase negativa* (SCoN) e *Staphylococcus aureus*, representando respectivamente 16,9%, 16,5%, e 13,2%.

Portanto, medidas preventivas e um melhor monitoramento epidemiológico mostram-se necessários e efetivos para o controle dessa transmissão. O isolamento dos pacientes infectados/colonizados deve ser realizado, quando possível, cuidados como a lavagem das mãos, equipamentos de proteção individuais, devem ser usados por visitantes e funcionários (LIMA *et al.*, 2015).

Além disso, o âmbito econômico acaba por influenciar consideravelmente no tratamento das infecções. A disseminação de estirpes resistentes acarreta no prolongamento do tempo de internação, assim como no aumento do custo do tratamento. Estruturas físicas precárias e a carência de recursos necessários para uma qualidade adequada nos serviços de saúde são fatores que levam os países subdesenvolvidos a uma carga de IRAS cerca de 20 vezes maior em comparação aos países desenvolvidos (LIMA *et al.*, 2015; PADOVEZE *et al.*, 2014).

## 2 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é demonstrar por meio de uma revisão bibliográfica a importância da bactéria *Staphylococcus aureus* e a influência de seus fatores de virulência e resistência em infecções relacionadas à assistência à saúde.

### 2.1 Objetivos específicos

Analisar dados epidemiológicos que demonstram a importância clínica da bactéria nos ambientes de assistência à saúde e fornecer informações relevantes sobre as infecções no decorrer dos últimos anos.

Descrever os diferentes tipos de infecções causadas e sua importância clínica.

Verificar os mecanismos de patogenicidade e resistência do microrganismo.

Apresentar as alternativas eficientes e disponíveis para o tratamento e controle das infecções.

### 3 METODOLOGIA

O estudo foi realizado por meio de pesquisas em artigos, dissertações e teses extraídas da base de dados SciELO, de sites de coleção de artigos científicos como Elsevier Nature, PubMed e Medline, além de pesquisas bibliográficas na Biblioteca Pe. Inocente Radrizzani, com a intenção de apresentar uma revisão literária que exponha os objetivos citados.

Palavras-chave: *Staphylococcus aureus*, MRSA, Assistência à saúde, IRAS, virulência, resistência, nosocomial, vancomicina, metilina, oxacilina, biofilme.

## 4 DESENVOLVIMENTO

### 4.1 Importância Clínica de *Staphylococcus aureus* nas Infecções Relacionada à Assistência à Saúde

*Staphylococcus aureus* é um patógeno oportunista com uma grande variedade de fatores de virulência, e clinicamente uma das mais importantes espécies do gênero, considerado um dos principais microrganismos causadores de IRAS adquiridas tanto na comunidade quanto em ambiente hospitalar (AS, 2017; COSTA *et al.*, 2019).

Essa bactéria possui grande relevância clínica pela facilidade na qual se dissemina no meio intra-hospitalar, que somado à sua resistência a antimicrobianos, dá a *S. aureus* a capacidade de infectar desde indivíduos imunocomprometidos até indivíduos sadios (AS, 2017; COSTA *et al.*, 2019; TURNER *et al.*, 2019).

As IRAS influenciam diretamente na letalidade, duração no tempo de internação e custos referentes aos procedimentos de saúde. A falta de recursos, estrutura física apropriada e serviços adequados contribuem para o aumento dos casos e a dificuldade no controle dos mesmos. Os países subdesenvolvidos apresentam níveis elevados nos casos de IRAS em comparação aos países desenvolvidos, com taxas no Brasil chegando a 22,8% enquanto na Europa esse número é inferior a 9% (PADOVEZE, 2014).

Segundo dados fornecidos pela Agência Nacional de Biossegurança (ANBIO), cerca de 80% dos hospitais não realizam o controle das infecções hospitalares de maneira adequada, logo, é difícil estimar com precisão o real estado das IRAS no Brasil (COSTA *et al.*, 2019). Esse controle é prejudicado também pela superlotação dos leitos e dificuldade dos funcionários em lidar com a grande variação de pacientes, acarretando na aglomeração de internados e no descuido nos cuidados de higiene (ALVAREZ *et al.*, 2010).

Anteriormente a invenção dos antibióticos, infecções graves causadas por *S. aureus* eram consideradas como uma sentença de morte, porém após a descoberta da penicilina por Alexander Fleming, essas infecções se tornaram mais facilmente tratáveis. Contudo, depois de alguns anos de introdução da penicilina, as primeiras

estirpes resistentes começaram a aparecer. Resultando em mais de 95% isolados de *S. aureus* resistentes à penicilina (GAJDÁCS, 2019).

As infecções por MRSA são uma das mais recorrentes infecções hospitalares e estão associadas com a morbidade e mortalidade. Um número cada vez maior de pacientes acometidos pelo MRSA é levado as cirurgias, com cerca de 40% infectados a partir de uma bacteremia por cateteres centrais. As bacteremias são globalmente causadas pelo MRSA e estão associadas a morte precoce em cerca de 20 a 30% dos pacientes acometidos. A incidência anual de infecções de corrente sanguínea nos EUA varia de 4,3 a 38,2 por 100.000 pessoas (AH; J, 2021 GU *et al.*, 2020).

O controle de MRSA nos ambientes hospitalares tornou-se dificultoso pela superlotação de pacientes e a falta de profissionais, pois isso acarretou na diminuição aos cuidados de higiene pelos profissionais de saúde e também em um aumento na circulação tanto de funcionários, quanto de pacientes pelo hospital. Por sua vez, com a elevada taxa de MRSA no ambiente hospitalar, o tempo de hospitalização aumentou e os leitos ficaram imobilizados, agravando ainda mais o controle das infecções (ALVAREZ *et al.*, 2010).

## 4.2 Transmissão

*S. aureus* é uma bactéria que habita o epitélio escamoso úmido da parte anterior do vestíbulo nasal, axilas e virilha e está presente em cerca de 20 a 30% dos seres humanos, com a capacidade de se disseminar para outras partes do corpo através da pele. Indivíduos que são carreadores assintomáticos de *S. aureus* podem se tornar uma fonte de disseminação tanto nos ambientes de assistência à saúde quanto na comunidade, colonizando outros indivíduos que também se tornarão suscetíveis à transmissão do patógeno (CRAFT *et al.*, 2019; LOPES *et al.*, 2017; PROCOP, 2018; TANG, 2014).

Colônias de MRSA já foram facilmente recuperadas de inúmeros fômites presentes em ambientes domésticos, como celulares, notebooks, canetas, gravatas e luvas. A permanência do microrganismo nesses locais torna a descolonização de

MRSA dificultosa e pode contribuir com a transmissão por meio de contatos domésticos (TURNER *et al.*, 2019).

Nos locais de assistência à saúde a transmissão ocorre em sua maior parte pelas mãos dos trabalhadores, que se contaminaram diretamente pelo contato com o paciente ou através de superfícies contaminadas. Os principais objetos hospitalares responsáveis pela transmissão de *S. aureus* incluem estetoscópios, gravatas, cabelos, alimentos, teclados de computador, canetas, mesas, unhas, roupas de cama, pisos mesmo após a limpeza, fômites, objetos inanimados infectados e aerossóis podem conter a presença da bactéria por conta da formação de biofilme que ocorre nesses locais (AS, 2017; COSTA *et al.*, 2019; TANG, 2014).

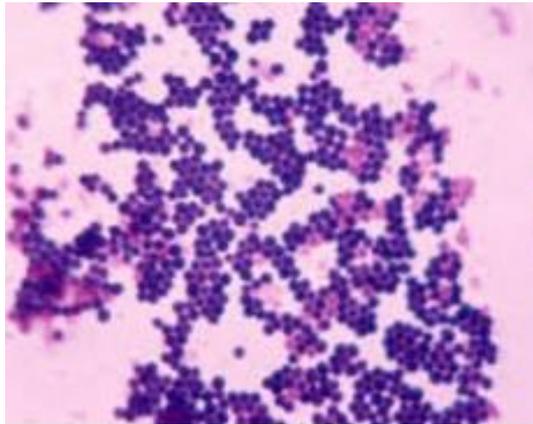
Em um estudo realizado entre cinco unidades de internação de um hospital escola do interior paulista, a equipe auxiliar de enfermagem foi a categoria com maior número de carreadores de *S. aureus* (53,5%), o que reflete o amplo contato destes profissionais com os pacientes e seus cuidados (LOPES *et al.*, 2017).

### **4.3 *Staphylococcus aureus***

#### **4.3.1 Características gerais**

*S. aureus* são bactérias do gênero *Staphylococcus* pertencente à família *Staphylococcaceae*, Gram-positivas, anaeróbias facultativas, imóveis, não fastidiosas, não formadoras de esporos, com morfologia esférica, medindo cerca de 0,5 a 1,5 $\mu$ m de diâmetro. Geralmente são visualizadas em agrupamentos com o formato de cachos de uvas (Figura 1), podendo também apresentar-se em cadeias curtas, aos pares, ou ainda como células isoladas. De modo geral suas colônias apresentam cor creme, mas também podem ser encontradas numa pigmentação amarelada ou dourada (GNANAMANI *et al.*, 2017; KHAN *et al.*, 2015; LA MAZA *et al.*, 2020; MURRAY, 2014; TORTORA, 2017).

**Figura 1** - *Staphylococcus aureus* corado por Gram.



Fonte: Luis G. Fernández, *et al.*, 2017.

São resistentes a diversas condições ambientais, incluindo: circunstâncias de aerobiose e anaerobiose, temperaturas entre 6 a 48°C, sendo 37°C a ideal, pH de no mínimo 4.2 e máximo de 9.3, com ideal de 7,0-7,5; toleram cloreto de sódio em até 25%, com ideal entre 7-10%, produtoras de hemolisinas, com hemólise frequentemente observada em ágar sangue, parte da classe dos beta-hemolíticos, que realizam a hemólise total das hemácias, formando uma zona clara ao redor das colônias (LA MAZA *et al.*, 2020; MURRAY, 2014; TRABULSI, 2015).

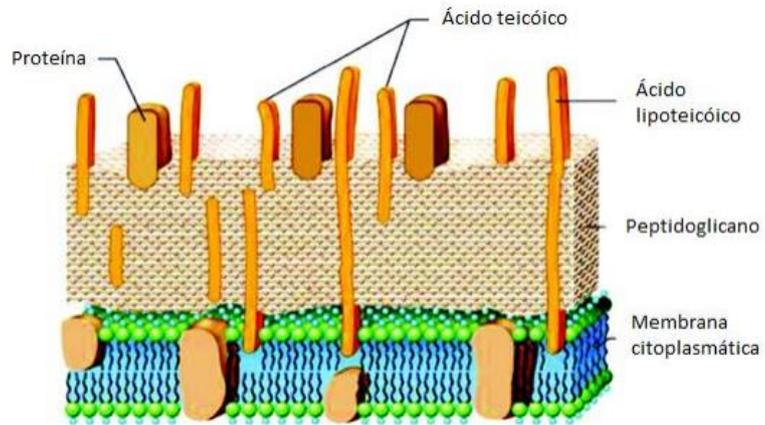
#### **4.3.2 Parede Celular**

A parede celular bacteriana confere rigidez à bactéria e é composta por um complexo macromolecular chamado de peptideoglicano, formado por monossacarídeos denominados N-acetilglicosamina (NAG) e ácido N-acetilmurâmico (NAM), ligados por polipeptídeos que envolve a célula (Figura 2) (TORTORA, 2017).

A parede das bactérias Gram-positivas consiste de várias camadas de peptideoglicano, possui ácido teicoico, e também um espaço entre a parede e a membrana plasmática, chamado de espaço periplasmático, que contém ácido lipoteicoico (Figura 3). Nas bactérias Gram-negativas, a parede contém uma camada

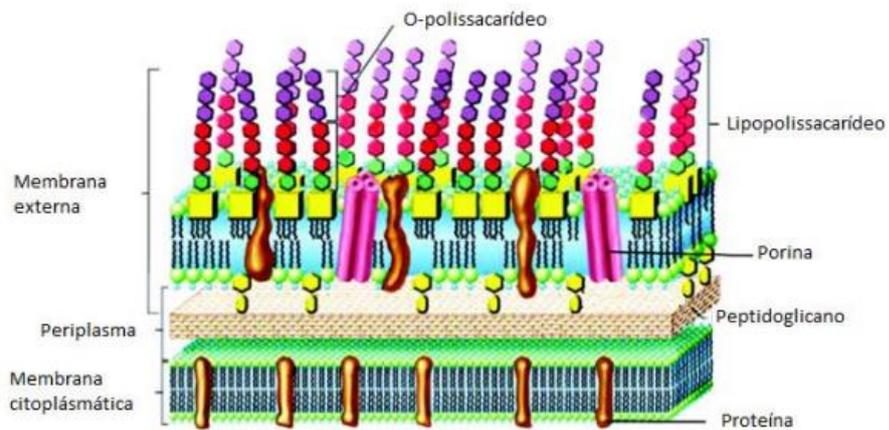
finas de peptidoglicano e uma membrana externa, que contribui para a evasão da fagocitose e para as ações do complemento (TORTORA, 2017).

**Figura 2 - Estrutura da parede Gram-positiva.**



Fonte: BOEIRA, 2017.

**Figura 3 - Estrutura da parede Gram-negativa.**



Fonte: BOEIRA, 2017.

### 4.3.3 Fatores de Virulência

Fatores de virulência são variados mecanismos que permitem a adesão a superfícies, evasão do sistema imunológico, danos por produção e secreção de toxinas, tendo uma íntima relação com a gravidade e ampla gama de infecções causadas pelo microrganismo (BIEN *et al.*, 2011).

Revestindo a camada externa da parede celular, existe uma cápsula polissacarídica, que tem ação anti-fagocítica, permitindo assim a continuidade do processo infeccioso, possibilitando também a disseminação e invasão de outros tecidos. Cerca de 76 a 90% dos isolados clínicos de MRSA são produtores de polissacarídeos capsulares, que são responsáveis por aumentar a virulência do patógeno prejudicando a opsonização do sistema complemento impedindo a fagocitose (ALGAMMAL *et al.*, 2020; LIMA *et al.*, 2015).

Em sua parede celular há componentes importantes como peptideoglicanos e ácidos teicóicos. Os ácidos teicóicos contribuem na adesão das superfícies, já os ácidos lipoteicóicos, que estão presentes na membrana celular, asseguram a ligação do peptideoglicano a ela. Todos esses elementos conferem rigidez e elasticidade à sua parede celular, e ainda são capazes de induzir resposta imunológica ativando a via do complemento, aumentando a quimiotaxia de neutrófilos e estimulando a produção de anticorpos responsáveis pela opsonização (PROCOP, 2018).

A Proteína A é outro fator importante para a virulência deste patógeno, trata-se de uma adesina capaz de dificultar a opsonização e a fagocitose, ligando-se à região Fc de quase todas as subclasses de IgG produzidas pelo corpo humano. Além disso, ela atua nos receptores de linfócitos B, controlando a produção de anticorpos específicos. Também pode ativar o sistema complemento e pode provocar reações de hipersensibilidade (PROCOP, 2018).

Uma outra importante função da Proteína A é a identificação do *S. aureus* pela detecção de antígenos em amostras de líquidos corporais, por testes de coaglutinação, como o teste *Pastorex Staph-Plus* que permite a identificação de *Staphylococcus aureus* por meio da aglutinação, pela detecção de proteínas A, polissacarídeos capsulares e da afinidade de fibrinogênio. O reagente deste teste é

produzido por meio da sensibilização de partículas de látex com anticorpos IgG monoclonais direcionados contra polissacarídeos presentes na cápsula da bactéria e fibrinogênios. Com a presença das proteínas capsulares do *S. aureus*, uma intensa aglutinação pode ser observada a olho nu permitindo assim sua identificação (Pastorex STAPH-PLUS, 2020; PROCOP, 2018).

Dentre as enzimas produzidas pelo *S. aureus*, a catalase tem grande relevância e está presente na maioria das estirpes patogênicas. A catalase é capaz de se ligar à protrombina, ativando-a e promovendo a conversão do fibrinogênio em fibrina. Essa ação pode acabar recobrando as bactérias com essa fibrina, dificultando a sua fagocitose (PROCOP, 2018; TORTORA, 2017).

A fim de auxiliar em sua disseminação pelo organismo, é capaz de produzir toxinas que não são contidas pelo sistema imune de maneira eficaz. Dentre as principais toxinas secretadas pelo *Staphylococcus aureus*, está a  $\alpha$ -toxina, secretada por cerca de 95% dos isolados clínicos de *S. aureus*, reconhecida como motivo de necrose tecidual, infecções letais, além de exercer ação citotóxica em variados tipos celulares e ações neurotóxicas (BENNETT *et al.*, 2020; PROCOP, 2018; SAVINI, 2018; TORTORA, 2017).

A  $\alpha$ -toxina é capaz de lisar hemácias de uma grande diversidade de animais, com uma menor efetividade em hemácias seres humanos. Macrófagos, monócitos e linfócitos também sofrem lise pela  $\alpha$ -toxina, já os granulócitos são altamente resistentes. Em ágar sangue produz uma ampla região de hemólise completa, é hidrofílica e capaz de formar poros de 1 a 3 nanômetros em membranas de células eucariotas provocando hemólise. Muitos estudos identificaram uma alta e neutralizante resposta imune contra a alfa toxina ocorrida após sepses e pneumonias (BENNETT *et al.*, 2020; PROCOP, 2018; SAVINI, 2018; TORTORA, 2017).

Por sua vez, a  $\beta$ -toxina tem ação citotóxica em monócitos de seres humanos, porém não tem atividade em linfócitos, granulócitos e fibroblastos. No ágar a  $\beta$ -toxina produz uma hemólise incompleta (PROCOP, 2018; SAVINI, 2018; TORTORA, 2017).

A  $\delta$ -hemolisina atua como surfactante, e tem presença estimada em cerca de 97% das cepas de *S. aureus*, a delta-hemolisina gera extravasamento celular por meio da formação de canais. Por fim, a  $\gamma$ -hemolisina é uma toxina bicomponente formadora

de poros, isolada de diferentes fluidos de cultura, com atividade citolítica principalmente em neutrófilos e macrófagos (PROCOP, 2018; SAVINI, 2018).

A *Panton Valentine Leukocidin* (PVL) é uma citotoxina extracelular pertencente à família das toxinas *Staphylococcal Synergohymenotropic* (SHT), capaz de formar poros na membrana de células humanas, se distribuindo entre os *S. aureus* graças a transferência horizontal somada a expansão clonal. A citotoxina é capaz de ligar-se ao sistema complemento nos receptores C5aR e C5L2 na superfície de leucócitos incluindo: macrófagos, monócitos e neutrófilos causando posterior extravasamento e lise celular (DIVYAKOLU *et al.*, 2019; SAVINI, 2018; SPAAN, 2013).

A TSST-1 (Toxina-1 da Síndrome do Choque Tóxico), enterotoxinas estafilocócicas e as toxinas esfoliativas fazem parte de um grupo de exotoxinas produzidas pelo *S. aureus*. As enterotoxinas estafilocócicas atuam como superantígenos, estimulando a proliferação de linfócitos T, sem qualquer relação com a especificidade dos antígenos. Essas exotoxinas estimulam a produção de linfócitos T policlonais, que com posterior ativação por superantígenos gera a síndrome do choque tóxico pelo surto de liberação de citotoxinas que ocasiona uma resposta inflamatória (BIEN *et al.*, 2011; PROCOP, 2018). As toxinas esfoliativas (ETA e ETB) estão relacionadas com a síndrome da pele escaldada estafilocócica e possuem atividade mitogênica associada aos linfócitos (PROCOP, 2018).

Em um estudo realizado por Portillo *et al*, foi observado que isolados de *Hospital-Acquired* MRSA (HA-MRSA) contém predominantemente o agrupamento de genes de enterotoxinas. E que quando pacientes com bacteremia e pneumonia estavam infectados por HA-MRSA com a presença dos genes de enterotoxinas: *sem*, *sen* e *seo*, obtinham um aumento significativo no risco de mortalidade (PORTILLO *et al.*, 2013).

#### 4.3.4 Biofilme

*S. aureus* podem causar importantes infecções através de catéteres e dispositivos protéticos, muito dessa capacidade deve-se à formação de comunidades multicelulares de bactérias conhecidas como biofilmes, compostas por: monossacarídeos, proteínas, peptídeos, exopolissacarídeos e DNA extracelular, que além de permitir o agrupamento das bactérias e auxiliar na adesão a superfícies, possibilitam a troca de material genético entre colônias devido à sua proximidade. As bactérias que formam o biofilme encontram-se em um estado semi-dormente, o que acaba por dificultar o tratamento por antibióticos, além de serem resistentes a peptídeos antimicrobianos e fagocitose por macrófagos e neutrófilos (MURRAY, 2014; PROCOP, 2018; TANG, 2014; TORTORA, 2017).

A adesão às superfícies e dispositivos médicos é o primeiro passo para formação do biofilme, e se deve a autolisinas, uma família diversa de enzimas degradadoras de peptidoglicano, que participam de processos importantes como: a autólise, divisão celular, reciclagem do peptidoglicano e mediam a fixação nas superfícies plásticas ou metálicas. O acúmulo de biofilme pode ser mediado pela Adesina Polissacarídica Intercelular ou (PIA), que é uma matriz de poli-n acetil glicosamina, a qual envolve e conecta as bactérias em um biofilme. As proteínas ligantes de fibronectina A e B são outras importantes proteínas que promovem acúmulo de biofilme e são encontradas em alguns isolados de HA-MRSA (Hospital-Acquired MRSA) (OSIPOVITCH; GRISWOLD, 2014; TANG, 2014).

Utilizando isolados de MRSA, Pozzi *et al* reportaram que a produção de biofilme pode ser independente de PIA, sendo assim dependente das proteínas ligantes de fibronectina A e B e as autolisinas. A atividade autolítica das (Atls) e o DNA extracelular dos isolados de MRSA estão envolvidos nos primeiros estágios da produção do biofilme, enquanto as proteínas de ligação de fibronectina promovem o acúmulo intercelular subsequente e a maturação do biofilme (POZZI *et al.*, 2012).

#### 4.3.5 Principais Tipos de Infecções

Apesar de sua presença a princípio comensal, *S. aureus* é capaz de se tornar patogênicos e iniciar um processo infeccioso na ocorrência de lesões ou traumas em outras regiões. Procedimentos cirúrgicos e inserção de dispositivos invasivos que ocorrem principalmente em UTIs podem acarretar neste processo (COSTA *et al.*, 2019). Os tipos de infecções podem variar desde acometimentos localizados na pele, até disseminações e infecções sistêmicas graves (RATTI; SOUSA, 2009).

Entre as infecções cutâneas causadas pela bactéria, a mais frequente é a foliculite, uma infecção do folículo piloso que causa sua vermelhidão e inchaço. Em sua forma profunda, no furúnculo, o folículo piloso juntamente com a glândula sebácea anexa a ele são acometidos, um abscesso é então formado pelo crescimento de uma acne que se aprofunda na pele (GHALEHNOO, 2018; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2017). Outra forma importante é o impetigo, um tipo de lesão contagiosa que é caracterizada por feridas vermelhas localizadas na face perto do nariz e da boca, geralmente presentes em crianças de 2 a 5 anos (CRAFT *et al.*, 2019, TORTORA, 2017).

Algumas infecções podem ser causadas por toxinas esfoliativas, como a síndrome da pele escaldada, que leva ao deslocamento da pele. Ocorre o aparecimento de vesículas ou bolhas que contém líquido límpido, com posterior descamação das camadas superficiais da pele. Uma forma tópica desta síndrome é o impetigo bolhoso, que se apresenta por meio de bolhas tóxicas e é contagioso (GHALEHNOO, 2018; PROCOP, 2018).

Toxinas presentes em alimentos também podem levar a um quadro infeccioso, mas tratam-se de algumas estirpes de *S. aureus* que produzem enterotoxinas termoestáveis que podem contaminar alimentos como saladas de batata, sorvete, produtos de confeitaria, alimentos enlatados e carnes processadas. Os primeiros sintomas que aparecem cerca de 2h a 6h após a ingestão são náuseas, vômitos, cólicas abdominais e diarreia (GHALEHNOO, 2018; PROCOP, 2018).

Outra doença causada por toxina é a síndrome do choque tóxico (SCT), que atinge vários sistemas. A síndrome ficou conhecida devido aos primeiros relatos

frequentes em mulheres, principalmente durante a menstruação que utilizavam absorventes íntimos internos, devido ao seu material que proporciona um ambiente favorável para a produção da toxina TSST-1 quando está inserido na vagina, a toxina é capaz de atravessar as membranas mucosas e atingir a corrente sanguínea. Os sintomas envolvem febres, vômitos, hipotensão, diarreia, insuficiência renal, cefaleia, calafrios, erupções cutâneas que se assemelham a queimaduras solares, posterior choque e possível falência de órgãos (PROCOP, 2018; TORTORA, 2017).

Infecções pulmonares podem fazer parte do processo infeccioso, sendo ocasionadas pela aspiração ou por disseminação via corrente sanguínea a partir de outro local. *S. aureus* vêm se apresentando como uma das causas mais frequentes de pneumonia hospitalar, sendo detectável em pacientes com sistema imunológico fragilizado, com sintomas gripais e em tratamento com antibióticos e imunossupressores (GHALEHNOO, 2018; PROCOP, 2018).

Infecções da corrente sanguínea e endocardites também podem estar presentes e trazer complicações para o quadro. Geralmente a infecção sistêmica ocorre devido ao uso de cateteres e outros dispositivos dentro do ambiente hospitalar, e caso essa seja a causa da infecção, a remoção do material deve ser feita para a retirada do microrganismo da corrente sanguínea. Os indivíduos geralmente apresentam calafrios, tremores e febre, e é possível observar lesões cutâneas hemorrágicas que podem evoluir para úlceras necróticas. As endocardites mais habituais são as endocardites de valva nativa e de prótese valvar, podem ser formadas vegetações sobre as valvas, que acabam se desprendendo e formando um êmbolo nas artérias coronárias, que segue para artérias periféricas atingindo outros sistemas (PROCOP, 2018).

#### 4.4 Mecanismos de Resistência

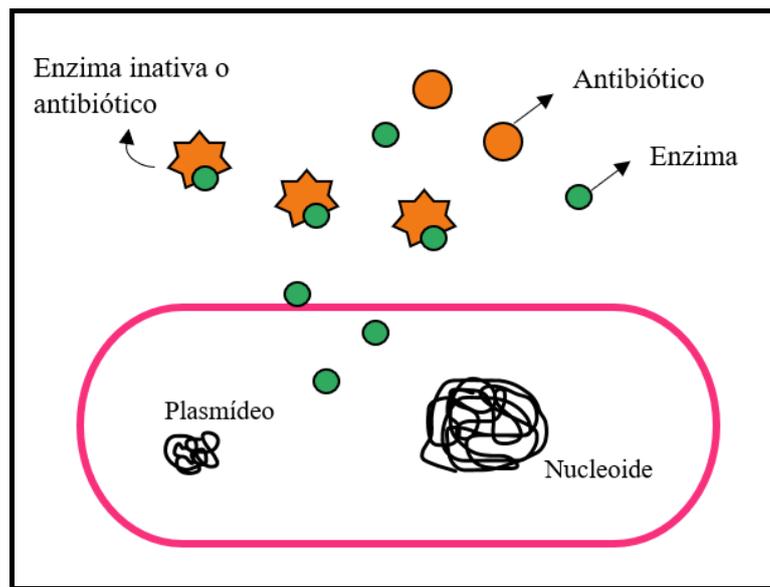
Na década de 1940, a resistência à antibióticos foi observada em infecções hospitalares por *S. aureus* resistente à penicilina (PRSA), um antibiótico beta-lactâmico que se mostrou bem eficaz contra microrganismos Gram-positivos, porém após o primeiro ano de seu uso clínico, estirpes de *S. aureus* resistentes à penicilina começaram a aparecer. Os antibióticos beta-lactâmicos possuem o anel beta-lactâmico, que atua ligando-se à Proteínas Ligadoras de Penicilina (PBP), que são proteínas associadas a biossíntese do peptidoglicano, impedindo a síntese do mesmo, ou induzindo a ação enzimática da bactéria, levando à autólise e morte bacteriana. Estes antibióticos apresentam baixa toxicidade direta, pois seu local de atuação específico é na parede celular, ausente nas células humanas. As estirpes resistentes apareceram devido à presença do gene *blaZ*, que reside em um transposon contido no plasmídeo que codifica a penicilinase, responsável por clivar o anel beta-lactâmico e inativar o antibiótico (AZEVEDO, 2014; CRAFT *et al.*, 2019; FERREIRA *et al.*, 2017; GNANAMANI *et al.*, 2017; GUO *et al.*, 2020; HICKS, 2020).

A fim de combater essa resistência, em 1959 foi introduzida a meticilina, que também é um antibiótico beta-lactâmico, que se liga a proteínas chamadas de PBPs que participam da síntese da parede celular, impedindo a sua formação e resultando em lise bacteriana. O gene *mecA* presente no elemento genético móvel *SCCmec* (*Staphylococcal cassette chromosome*), é o principal gene que confere a resistência à meticilina pela produção de PBPs. As PBPs têm a função de catalisar reações necessárias para a síntese da parede celular. Como mecanismo de resistência, há o desenvolvimento de uma proteína chamada PBP2a, que possui baixa afinidade pelos antibióticos beta-lactâmicos, e juntamente com a PBP2 nativa, irão contribuir para a síntese da parede celular mesmo com a presença de um beta-lactâmico. É possível que a origem do MRSA tenha sido devido à uma transferência do gene *SCCmec* para outras linhagens de *S. aureus*, conferindo essa resistência (CRAFT *et al.*, 2019; GELATTI *et al.*, 2019; GNANAMANI *et al.*, 2017; SAVINI, 2018).

Na década de 1960 com o surgimento do *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina e sua disseminação, os  $\beta$ -lactâmicos tiveram seu uso limitado em infecções por MRSA (HAMILTON; MACGOWAN, 2019).

As beta-lactamases são importantes enzimas que quando secretadas excessivamente pelo MRSA diminuem a eficácia dos antibióticos, levando a essa resistência, podendo acontecer por dois mecanismos. O primeiro ocorre pela hidrólise e inativação dos antibióticos beta-lactâmicos pela beta-lactamase, e o segundo por uma grande quantidade de beta-lactamases que se ligam rapidamente e fortemente aos antibióticos extracelulares, impedindo-os de atingirem o espaço intracelular e o sítio de ação, como representado na Figura 4 (GUO *et al.*, 2020).

**Figura 4** - Mecanismo das enzimas celulares na resistência às drogas de *S. aureus*.



Fonte: (GUO *et al.*, 2020) adaptado.

Em 1958 a vancomicina teve seu uso aprovado em infecções estafilocócicas. A vancomicina é um antibiótico hidrofílico que é capaz de fazer ligações de hidrogênio com a região terminal D-Ala-D-Ala presente em um precursor do peptidoglicano, o lipídeo II, causando uma mudança conformacional que impossibilita sua utilização na síntese da parede celular, impedindo o crescimento e a transpeptidação, causando uma instabilidade e posterior lise da célula bacteriana. No início dos anos 80, devido à um aumento de infecções por MRSA associada aos cuidados à saúde, a utilização da vancomicina foi crescente e sua eficácia contra o MRSA foi bem estabelecida, tornando-se uma droga anti-MRSA emergente (CONG *et al.*, 2020; GNANAMANI *et al.*, 2017; TERRA; SILVA, 2017).

Em 2002 aconteceu o primeiro relato de uma estirpe de *S. aureus* apresentando resistência à meticilina e carreadora do gene *vanA*, que confere uma

alta resistência à vancomicina. Após este relato, casos subsequentes de estirpes de *S. aureus* com resistência à vancomicina ocorreram, e então as estirpes com concentração inibitória mínima (CIM) maiores que 8mg/L foram chamadas de *S. aureus* resistentes à vancomicina (VRSA) (GNANAMANI *et al.*, 2017).

Além do VRSA, outro tipo de resistência associada à vancomicina foi observado em estirpes de *S. aureus* no ano de 1997 no Japão, denominado de Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA). Para a diferenciação entre os dois tipos, é feito um teste para determinar o CIM necessário para a inibição do crescimento da bactéria. O CIM da vancomicina entre 4-8µg/ml classifica a estirpe como VISA, já o CIM de ≥16µg/ml refere-se a um VRSA (CDC, 2010; GARDETE, 2014; HOWDEN *et al.*, 2014).

O gene associado à resistência à vancomicina é o gene *van*, que quando expresso realiza a troca do complexo D-alanil-D-alanina por D-alanina-D-lactato, codificada pelos genes *van A*, *van B* e *van D*, diminuindo assim a afinidade da vancomicina à camada de peptideoglicano (TERRA; SILVA, 2017).

A resistência aos antibióticos utilizados para tratamento de infecções causadas pelo *S. aureus* pode advir de mutações genéticas que alteram o alvo da DNA girase ou reduzem as proteínas de membrana externa, diminuindo assim o acúmulo de drogas (GUO *et al.*, 2020). A transdução de genes mediada por plasmídeo é outro importante mecanismo que concede a bactéria a capacidade de expandir seu genoma e adicionar genes de resistência à ele, além da habilidade de transferir seu material genético para outras estirpes de *S. aureus*, permitindo o surgimento de novas variantes resistentes sem a necessidade de mutação gênica, gerando assim uma grande preocupação e dificuldade terapêutica (CRAFT *et al.*, 2019; GUO *et al.*, 2020).

O biofilme é outro fator presente em uma grande quantidade de bactérias existentes na natureza que proporciona uma forte adesão, e provê uma dupla proteção contra os antimicrobianos, pois age como uma barreira farmacocinética dificultando a difusão da droga, além do fator de grande parte dos antibióticos serem eficazes apenas contra bactérias ativas e replicantes, proporcionando assim um grande desafio no combate ao biofilme. (GUO *et al.*, 2020; TAHAEI *et al.*, 2021).

Os sistemas de efluxo também são importantes para a resistência, e fazem parte da estrutura fisiológica da bactéria. Os genes que codificam esse sistema são expressos e ativados quando há indução por substratos no ambiente por um longo período, ocasionando em uma elevação na capacidade de efluxo de substâncias e na resistência aos antibióticos (GUO *et al.*, 2020).

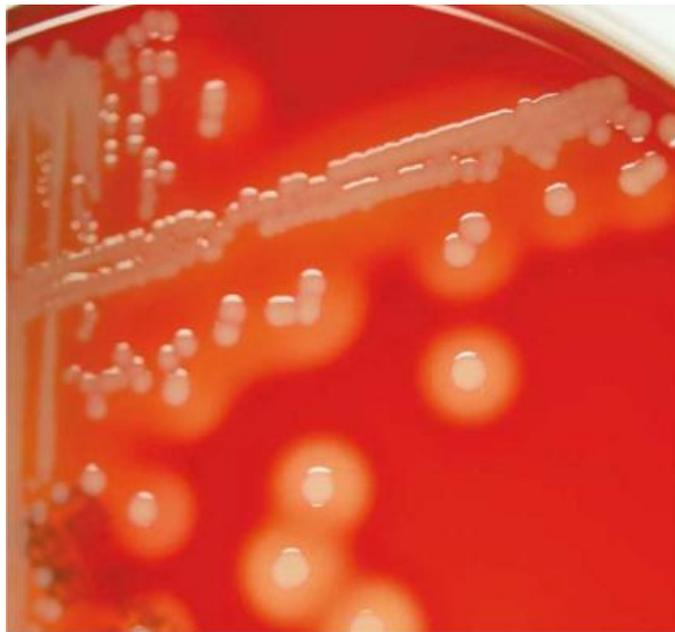
Outro dos mecanismos de resistência, envolve a permeabilidade da membrana celular, que quando reduzida, influencia na energia metabólica da bactéria, em consequência, a absorção da droga é reduzida, levando a resistência (GUO *et al.*, 2020).

A maneira pela qual a antibioticoterapia é aplicada está diretamente ligada ao desenvolvimento de novos mecanismos resistência aos antibióticos demonstrada pelo *S. aureus*. Contudo, a compreensão da patogenicidade desse microrganismo é de extrema importância, pois reflete diretamente em uma menor seleção de estirpes resistente a múltiplas drogas por conta de uma orientação aos profissionais em relação a racionalização na antibioticoterapia (SANTOS *et al.*, 2007).

#### 4.5 Identificação Laboratorial

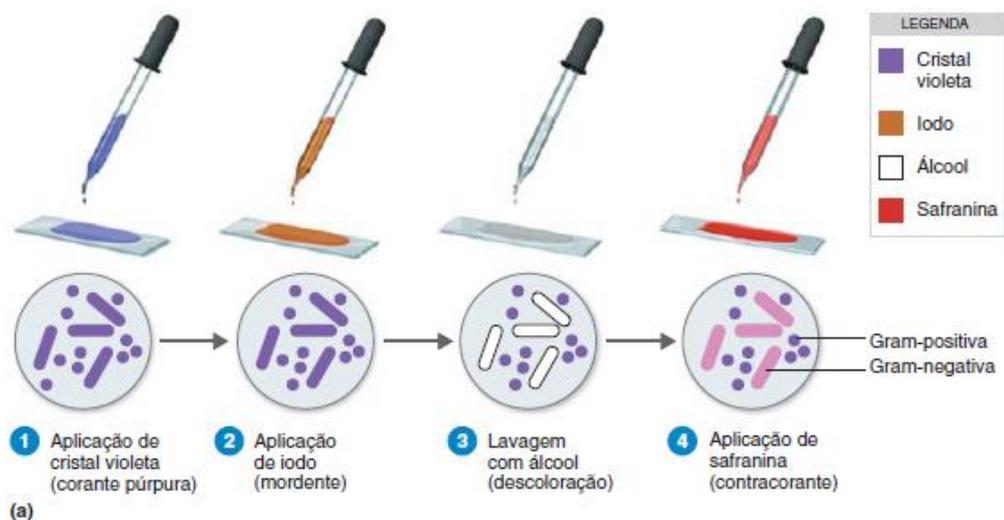
A semeadura do material recebido é feita em ágar rico, e após o seu crescimento em placa, como demonstrado na Figura 5, deve-se realizar uma coloração de Gram para auxiliar na identificação dos cocos Gram-positivos em arranjo de cachos (MURRAY, 2014; SAVINI, 2018).

**Figura 5** - Colônias de *Staphylococcus aureus* em uma placa de ágar-sangue.



Fonte: BROOKS, 2014.

**Figura 6** - Procedimento da coloração de Gram.

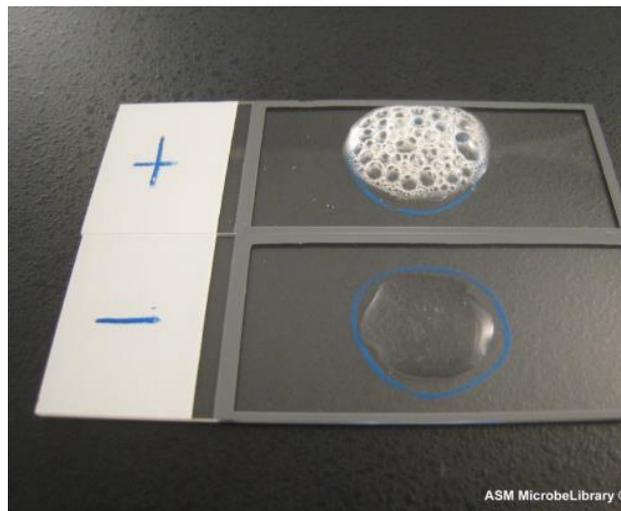


Fonte: TORTORA, 2017.

### 4.5.1 Catalase

Na rotina laboratorial, *S. aureus* pode ser distinguido dos outros cocos Gram-positivos pela prova da catalase, a bactéria que possui a presença dessa enzima irá catalisar a quebra de peróxido de hidrogênio em água e oxigênio molecular, que é observado quando há produção de efervescência (Figura 7) (PROCOP, 2018).

**Figura 7** - Resultados do teste de catalase em lâminas. A reação positiva foi produzida por *Staphylococcus aureus* (acima); a reação negativa foi produzida por *Streptococcus pyogenes* (abaixo).

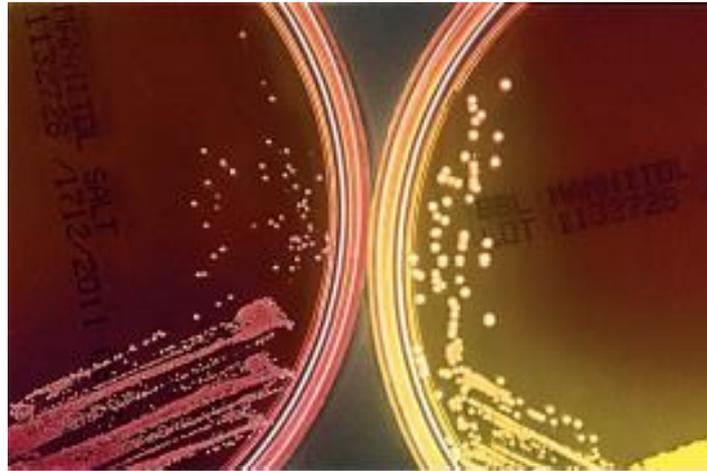


Fonte: REINER, 2010.

### 4.5.2 Fermentação do Manitol

Devido à sua capacidade de fermentar o manitol contendo 7,5% de cloreto de sódio, uma das maneiras de identificação é a semeadura dessa bactéria no ágar manitol (Figura 8). O ágar contém uma alta concentração de sal que inibe o crescimento de vários microrganismos que habitam a pele e membranas mucosas. Originalmente a placa possui um indicador de pH chamado vermelho de fenol, que quando fermentado gera produção de ácido, tornando o meio amarelo (LA MAZA *et al.*, 2020; PROCOP, 2018).

**Figura 8** - Ágar Sal Manitol. À esquerda está um *Staphylococcus* coagulase-negativo e à direita o *S. aureus*.



Fonte: LA MAZA *et al.*, 2020.

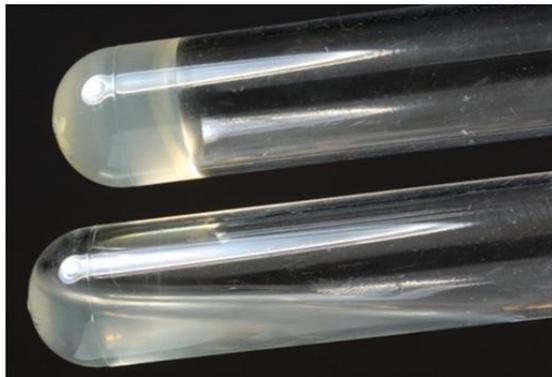
#### 4.5.3 Coagulase

A prova da coagulase (Figura 9) auxilia na diferenciação entre *S. aureus* e SCoN, os quais são menos patogênicos. Verifica-se nessa prova se o microrganismo de interesse possui a enzima coagulase, que forma um complexo ao reagir com um fator plasmático, atuando sobre o fibrinogênio no plasma e formando a fibrina. São colocados 0,5mL de plasma com EDTA em um tubo de ensaio, adiciona-se a colônia de interesse com uma alça e é deixado em incubação por 4h a  $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ . Se não houver formação de coágulo, é retirado da estufa deixado por 24h em temperatura ambiente para observar a presença de estafiloquinase, que em temperaturas em torno de  $35^{\circ}\text{C}$  atua digerindo o coágulo, ocasionando em um teste falso negativo (PROCOP, 2018; TRABULSI, 2015).

#### 4.5.4 DNase

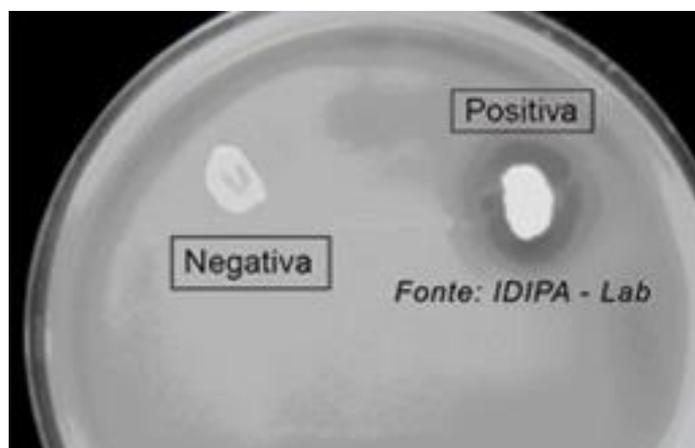
*S. aureus* também produz a enzima desoxirribonuclease (DNase) que é detectada a partir da utilização do meio de cultura de ágar DNase, ou com a utilização do azul de toluidina, que quando presente na placa, após 24 horas de incubação a 35°C, adquire uma coloração azul demonstrando que houve a hidrólise do DNA na região onde o inóculo foi realizado (Figura 10) (PROCOP, 2018).

**Figura 9** - Prova da Coagulase. Teste positivo (acima) e teste negativo (abaixo).



FONTE: exodocientifica

**Figura 10** - Teste de DNase com HCl 1N



FONTE: IDIPA - Lab

#### 4.5.5 Novobiocina

O teste de novobiocina é utilizado para diferenciar *S. aureus* de alguns SCoN, e é utilizado um disco com o antibiótico em concentração de 5 µg. O *Staphylococcus saprophyticus* é resistente à novobiocina, já outros *Staphylococcus* coagulase negativa são sensíveis, como por exemplo *Staphylococcus epidermidis* (TRABULSI, 2015; ZURITA *et al.*, 2010).

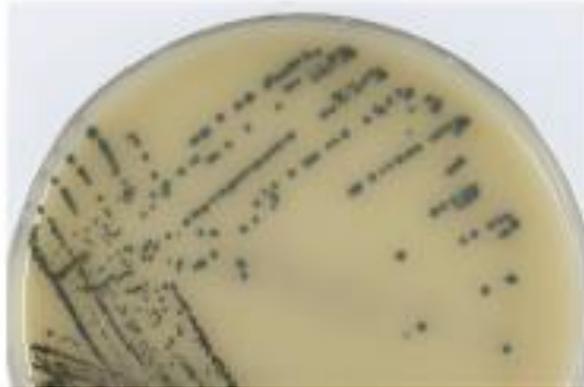
#### 4.5.6 Identificação de MRSA por meios cromogênicos

Os meios de cultura utilizados na detecção de MRSA produzem colônias de cores distintas devido aos substratos cromogênicos que são hidrolisados por enzimas bacterianas. Eles também possuem cefoxitina, um antibiótico que permite a detecção da resistência à metilina (PROCOP, 2018).

Após a semeadura, os meios são incubados por um período específico de acordo com a recomendação do fabricante. As análises das culturas costumam ser realizadas em até 48 horas de incubação, com a primeira leitura entre 18 a 24 horas.

Os meios para detecção de MRSA são altamente sensíveis com uma baixa variação de apenas 78% a 80% até 97% a 99% comparados a métodos utilizados na detecção de MRSA. Alguns meios utilizados atualmente são: ágar Spectra® MRSA (Figura 11), BBL CHROMagar® MRSA II, MRSASelect®, ágar chromID® MRSA, ágar Brilliance® MRSA, CHROMagar® e Oxacillin-Resistance Screening Agar® (PROCOP, 2018).

**Figura 11 - Spectra MRSA**



FONTE: LA MAZA, 2020.

#### **4.5.7 Automação**

O Phoenix 100 e o Vitek 2 são equipamentos que utilizam cartões colorimétricos, e são muito utilizados em hospitais para identificação de microrganismos. O Phoenix utiliza testes bioquímicos cromogênicos e fluorogênicos para identificação dos microrganismos, além de utilizar teste a base de microdiluição para avaliar a suscetibilidade a antimicrobianos. O Vitek 2 utiliza um sistema de *Advanced Colorimetry*<sup>™</sup> para identificar os isolados clínicos e compara o crescimento da bactéria isolada do paciente com crescimento de isolados com CIM conhecidos para determinar valores de CIM (BD PHOENIX<sup>™</sup>, 2022; BIOMÉRIEUX 2022; BIOMÉRIEUX SA, 2017, CHATZIGEORGIU *et al.*, 2011).

O método *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time Of Flight Mass Spectrometry* (MALDI-TOF MS) se baseia na espectrometria de massa e compara o espectro de massa do isolado com um banco de dados de espectros de referência, proporcionando a identificação dos microrganismos (PATEL, 2015; SINGHAL *et al.*, 2015).

O diagnóstico convencional de infecções bacterianas demora cerca de 24 até 48 horas, porém os laboratórios de microbiologia necessitam de rapidez na identificação. Em adição, muitos estudos demonstram que o método de MALDI-TOF MS, foi tão eficiente quanto, ou até superou os métodos convencionais de

identificação em quesitos de velocidade e precisão na detecção dos microrganismos (PATEL, 2015; SINGHAL *et al.*, 2015).

#### 4.6 Epidemiologia

As taxas de infecções por MRSA aumentaram rapidamente entre a década de 1990 e o início de 2000. Os grupos que mais possuem risco de infecção por MRSA envolvem crianças, idosos, usuários de drogas injetáveis, indivíduos com HIV, fibrose cística e indivíduos com contato frequente ao atendimento à saúde (TURNER, 2019).

A vigilância do microrganismo consiste em prover dados e informações que contribuam para a redução da morbidade e mortalidade, ao mesmo passo melhorando as condições de saúde. Para isso os dados devem ser devidamente coletados e divulgados constantemente nas medidas cabíveis com cada tipo de unidade prestadora de serviços de saúde (MEJÍA *et al.*, 2010).

Cerca de 60% dos isolados de *S. aureus* nas UTIs de hospitais são de MRSA, sendo o número de mortes cerca de 19.000 casos por ano devido a essas infecções. Em 2005 nos Estados Unidos, estima-se que houveram cerca de 18.650 mortes de pacientes infectados por MRSA, levando a uma intensa preocupação sobre a bactéria (SAVINI, 2018; VIEIRA, 2010).

Uma pesquisa realizada em hospitais de 33 países coordenada pelo Centro Europeu de Controle e Prevenção de Doenças (ECDC) mostrou que *S. aureus* foi o segundo microrganismo mais isolado, sendo a principal causa de infecções no âmbito cirúrgico (ECDC, 2013). Também de acordo com o ECDC, a ocorrência de MRSA relatada por toda a Europa teve grandes variações, com as porcentagens mais altas na parte sul e sudeste em 2016 (ECDC, 2016).

Segundo dados da *National Healthcare Safety Network* coletados de aproximadamente 2.000 hospitais, *S. aureus* ficou em primeiro lugar entre os microrganismos mais isolados de infecções (MONACO *et al.*, 2016).

Desde o início dos anos 90, os Estados Unidos e a Europa adotaram um esquema de vigilância para MRSA dentro dos hospitais que contribuíram para a

documentação das infecções, que se mostraram em uma crescente constante, com mais de 50% dos isolados de *S. aureus* resistentes à meticilina (MEJÍA *et al.*, 2010).

A metodologia de vigilância de MRSA na América Latina administrada por hospitais tem como propósito o monitoramento, avaliação e divulgação das incidências das infecções, assim como o detalhamento das suas características (MEJÍA *et al.*, 2010).

Ainda que existam tentativas para o controle da epidemiologia de MRSA, não se sabe ao certo o estado atual das infecções nesta região. Segundo dados da Agência Nacional de Biossegurança (ANBIO), cerca de 80% dos hospitais não realizam o devido controle das infecções, por consequência não ocorre a divulgação de dados, dificultando a aquisição de dados recentes que reflitam o estado real das infecções hospitalares no Brasil. Hospitais maiores e com mais recursos contribuem com dados estatísticos para o monitoramento com o auxílio da equipe de vigilância, porém os centros menores de serviços de saúde não conseguem apanhar esses dados para contribuir com a estatística. Para contribuir com o controle e tratamento dessas infecções são necessários relatórios regulares sobre o estado de vigilância local e confiabilidade dessas informações (COSTA *et al.*, 2019; MEJÍA *et al.*, 2010).

#### **4.7 Tratamento e Controle**

Os antibióticos recomendados para o tratamento de MRSA variam de acordo com a indicação clínica. Apesar de sua nefrotoxicidade e das variadas doses em relação ao peso corpóreo a vancomicina, um antimicrobiano glicopeptídeo aprovado pelo FDA, é utilizada no tratamento de pacientes com: pneumonia, infecções osteoarticulares, infecções bacterianas de pele e tecidos associados, e durante décadas no tratamento de endocardites e bacteremias em pacientes acometidos por MRSA. Porém pode se tornar menos efetiva em uma concentração inibitória mínima próxima de 2 mg/L, causando um fenômeno conhecido como *MIC creep*, caracterizado pelo aumento da concentração inibitória mínima da vancomicina para inibição de um microrganismo ao longo do tempo, aumentando assim os riscos de falha no tratamento (ALJOHANI *et al.*, 2020; CHOO; CHAMBERS, 2016; TURNER, 2019).

Daptomicina é um antibiótico lipopeptídeo, e como a vancomicina se mostrou eficiente e foi aprovado pelo FDA em casos de bacteremias e endocardites, porém por conta de sua inativação pelo surfactante pulmonar, a daptomicina não é indicada em casos de infecções secundárias a pneumonias causadas por MRSA (ALJOHANI et al., 2020; CHOO; CHAMBERS, 2016; TURNER, 2019).

A linezolida é uma oxazolidinona utilizada para o tratamento de pneumonias adquiridas em hospital (PAH) causadas pelo MRSA por conta de sua farmacocinética pulmonar, somado a capacidade de inibir a síntese de proteínas na subunidade 50s do ribossomo, além da sua possível maior eficácia contra cepas produtoras de alpha hemolisinas, TSST-1 e *Panton Valentine*. Também é utilizada no tratamento em casos de osteomielites por sua eficaz penetração em ossos, porém pode levar a neurotoxicidade e mielo supressão em caso de uso prolongado (CHOO; CHAMBERS, 2016; TURNER, 2019).

A ceftarolina é uma cefalosporina de quinta geração com atividade bactericida contra cepas de MRSA e VISA, que teve aprovação do FDA em 2010. A ceftarolina tem ação nas proteínas ligadoras de penicilina, PBP2a. Foi aprovada no tratamento de pneumonias e infecções bacterianas agudas de pele e da estrutura da pele (ABSSSI) adquiridas na comunidade. Experiências em relação ao uso da ceftarolina em infecções de corrente sanguínea e endocardites causadas por MRSA são atualmente limitados a pesquisas de estudo coorte de terapia de resgate (CHOO; CHAMBERS, 2016; TURNER, 2019).

Segundo o *Centers for Disease Control and Prevention*, cerca de 35,7 a 45 bilhões de dólares são gastos anualmente nos EUA, e cerca de 7 bilhões de euros na Europa. No Brasil estimou-se que o custo diário de pacientes com IRAS é 55% maior em comparação a pacientes que não foram acometidos por IRAS (ANVISA, 2021; KIFFER et al., 2015).

Em 2017 o MRSA foi classificado pela Organização Mundial da Saúde como um dos microrganismos de alta prioridade para vigilância. O MRSA pode causar graves infecções com notáveis taxas de mortalidade e morbidade, portanto a prevenção de infecções se tornou essencial, pois pacientes infectados podem ser importantes reservatórios e transmissores de MRSA no ambiente hospitalar, sendo assim medidas de prevenção e controle de infecção como: precaução de contato, isolamento do paciente em quartos privativos, ou coortes, que se baseiam em compartilhamento de quartos, com tratamento por profissionais exclusivamente

direcionados à os pacientes, higienização das mãos, uso de luvas, uso do avental exclusivo para tratamento de pacientes acometidos por bactérias multidroga resistentes, que devem ser descartados após a saída, controle do número de visitantes, desinfecção diária, para que haja controle de disseminação das bactérias (ANVISA, 2021; ANVISA, 2021 BOSWIHI; EBSEH, 2019; UDO, 2018; PROCOP, 2018).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

*Staphylococcus aureus* está entre as bactérias de maior importância hospitalar devido a sua ampla capacidade de colonizar superfícies, incluindo objetos cirúrgicos, gerando infecções dentro dos ambientes de assistência à saúde e até mesmo agravando um estado de um paciente internado.

Seus fatores de virulência contribuem para sua eficiente disseminação dentro deste ambiente e agravamento do processo infeccioso, assim como seu relevante histórico de desenvolvimento de novos mecanismos de resistência aos antibióticos utilizados em seu tratamento durante o passar dos anos.

É uma bactéria que pode ser multidroga resistente, capaz de gerar graves infecções como pneumonias, bacteremias, e outras complicações envolvidas com suas toxinas, sendo assim se faz necessário um melhor monitoramento de pacientes infectados e seu isolamento, com realização de exames laboratoriais necessários para identificação do microrganismo até posterior recuperação do paciente, para que haja uma diminuição do risco de infecção e número de pacientes acometidos por MRSA no âmbito hospitalar, além de uma redução de gastos.

É de extrema importância que medidas preventivas sejam realizadas pelos profissionais de saúde e pacientes dentro do ambiente de saúde, incluindo a lavagem das mãos, cuidado com jalecos e outros equipamentos de proteção que podem ser facilmente contaminados, além das atividades realizadas pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) como: vigilância das infecções hospitalares, controle do uso de antibióticos, monitoramento e controle dos surtos.

Sua capacidade de resistir a tais antibióticos está atrelada a transmissão horizontal de genes de resistência entre distintas estirpes da bactéria. Apesar da resistência a múltiplos antimicrobianos, atualmente existem alguns antibióticos de primeira linha utilizados para o tratamento de MRSA, que podem variar de acordo com a indicação terapêutica como: Vancomicina, Daptomicina e Linezolida.

Os dados recentes sobre as infecções hospitalares são prejudicados por conta da falta do controle adequado das infecções feito pelos hospitais, de acordo com a Agência Nacional de Biossegurança (ANBIO). Segundo ABEGG; SILVA, 2011, as IRAS são a quarta causa de mortalidade nas UTIs, porém os dados existentes não são nitidamente divulgados ou estão em falta.

Sendo assim, uma documentação mais eficiente em relação às infecções causadas por MRSA é necessária, pois os dados em relação aos últimos anos sobre infecções relacionadas à assistência à saúde são escassos devido à ausência de recursos necessários para a aquisição e processamento sobre as infecções, principalmente em unidades cuja a organização de uma equipe responsável pelo monitoramento e relato das infecções é inviável em decorrência de uma infraestrutura que carece de recursos, principalmente visto em países em desenvolvimento.

## REFERÊNCIAS

ABEGG, Patricia Terron Ghezzi da Mata; SILVA, Ligiane de Lourdes da. Controle de infecção hospitalar em unidade de terapia intensiva: estudo retrospectivo. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, [s. l.], v. 32, n. 1, p. 47-58, 30 jul. 2011.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) (org.). Prevenção de infecções por microrganismos multirresistentes em serviços de saúde. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://pncq.org.br/wp-content/uploads/2021/03/manual-prevencao-de-multirresistentes7.pdf>. Acesso em: 4 abr. 2022.

ANVISA (org.). **PROGRAMA NACIONAL DE PREVENÇÃO E CONTROLE DE INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE (PNPCIRAS) 2021 a 2025**. 2021. Disponível em: [https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/pnpciras\\_2021\\_2025.pdf](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/pnpciras_2021_2025.pdf). Acesso em: 20 mar. 2022.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (org.). **Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 14**: avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e resistência microbiana do ano de 2015. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília, 30 dez. 2016. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/boletim-seguranca-do-paciente/boletim-de-seguranca-do-paciente-e-qualidade-em-servicos-de-saude-no-14-avaliacao-dos-indicadores-nacionais-das-infeccoes-relacionadas-a-assistencia-a-saude-iras-e-resistencia.pdf/view>. Acesso em: 02 nov. 2021.

AH, Siddiqui; J, Koirala. **Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus***. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29489200/>. Acesso em: 20 mar. 2022.

ALGAMMAL, Abdelazeem M *et al.* Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): one health perspective approach to the bacterium epidemiology, virulence factors, antibiotic-resistance, and zoonotic impact. **Infection And Drug Resistance**, [s. l.], v. 13, p. 3255-3265, set. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/idr.s272733>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33061472/>. Acesso em: 14 jan. 2022

ALJOHANI, Sameerah *et al.* Occurrence of vancomycin MIC creep in methicillin resistant isolates in Saudi Arabia. **Journal Of Infection And Public Health**, [s. l.], v. 13, n. 10, p. 1576-1579, out. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.008>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034120305748>. Acesso em: 9 jan. 2022.

ALVAREZ, Carlos *et al.* Prevention strategies for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Latin America. **Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 14, p. 107-108, dez. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjid/a/VnFgCwTyXjbqRxj3CgWVVG/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 24 ago. 2021.

AS, Joseph Omololu. *Staphylococcus aureus* Surface Colonization of Medical Equipment and Environment, Implication in Hospital- Community Epidemiology. **Journal Of Hospital & Medical Management**, [s. l.], v. 03, n. 01, mar. 2017. Disponível em: <https://hospital-medical-management.imedpub.com/staphylococcus-aureus-surfacecolonization-of-medical-equipment-andenvironment-implication-in-hospitalcommunity-epidemiology.pdf>. Acesso em: 04 set. 2021.

AZEVEDO, Sílvia Marisa Moreira. **Farmacologia dos Antibióticos Beta-lactâmicos**. 2014. 57 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014. Disponível em: [https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4412/1/PPG\\_21378.pdf](https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4412/1/PPG_21378.pdf). Acesso em: 04 mar. 2022.

BD PHOENIX™. **LABORATORY PROCEDURE**. Disponível em: [https://legacy.bd.com/ds/technicalCenter/clsi/clsi-Phoenix\\_GramNegative\\_V5.15\\_V4.31.pdf](https://legacy.bd.com/ds/technicalCenter/clsi/clsi-Phoenix_GramNegative_V5.15_V4.31.pdf). Acesso em: 17 maio 2022.

BENNETT, Monique R. *et al.* Epidemiological and Clinical Evidence for the Role of Toxins in *S. aureus* Human Disease. **Toxins**, [s. l.], v. 12, n. 6, p. 408, 19 jun. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/toxins12060408>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32575633/>. Acesso em: 13 jan. 2022.

BIEN, Justyna; SOKOLOVA, Olga; BOZKO, Przemyslaw. Characterization of Virulence Factors of *Staphylococcus aureus*: novel function of known virulence factors that are implicated in activation of airway epithelial proinflammatory response. **Journal Of Pathogens**, [s. l.], v. 2011, p. 1-13, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22567334/>. Acesso em: 26 nov. 2021.

BIOMÉRIEUX SA (org.). **How does VITEK® 2 Generate MIC Values?** 2017. Disponível em: <https://www.biomerieux-microbio.com/how-does-vitek-2-generate-mic-values/>. Acesso em: 17 maio 2022.

BIOMÉRIEUX (org.). **VITEK® 2: Healthcare**. Disponível em: <https://www.biomerieux-usa.com/vitek->



CONG, Yanguang *et al.* Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* infections: a review of case updating and clinical features. **Journal Of Advanced Research**, [s. l.], v. 21, p. 169-176, jan. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2019.10.005>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123219301638>. Acesso em: 13 fev. 2022.

COSTA, Milce *et al.* PRINCIPAIS MICRO-ORGANISMOS RESPONSÁVEIS POR INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA EM SAÚDE (IRAS) EM UTIS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA. **Revista Eletrônica da Faculdade Evangélica de Ceres**, [s. l.], v. 8, n. 1, 2019. Disponível em: <http://periodicos.unievangelica.edu.br/index.php/refacer/article/view/4480>. Acesso em: 16 out. 2021.

CRAFT, Kelly M. *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): antibiotic-resistance and the biofilm phenotype. **The Royal Society Of Chemistry**, [s. l.], mar. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31534648/>. Acesso em: 26 março 2021.

DIEKEMA, Daniel J. *et al.* The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-year trends from the sentry antimicrobial surveillance program. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s. l.], v. 63, n. 7, jul. 2019. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/pdf/10.1128/AAC.00355-19>. Acesso em: 17 jun. 2021.

DIVYAKOLU, Sireesha *et al.* Hemolysins of *Staphylococcus aureus*: an update on their biology, role in pathogenesis and as targets for anti-virulence therapy. **Advances In Infectious Diseases**, [s. l.], v. 09, n. 02, p. 80-104, 2019. Scientific Research Publishing, Inc.. <http://dx.doi.org/10.4236/aid.2019.92007>. Disponível em: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=92981#:~:text=Staphylococcus%20aureus%20secretes%20a%20number,of%20vital%20molecules%20and%20metabolites>. Acesso em: 12 jan. 2022.

EBSERH (org.). PLANO DE CONTENÇÃO DE DISSEMINAÇÃO DE BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES. Florianópolis, 19 nov. 2019. Disponível em: <http://www.hu.ufsc.br/setores/ccih/wp-content/uploads/sites/16/2019/11/Plano-conten%C3%A7%C3%A3o-2019-2020-EBSERH-19-novembro-em-pdf.pdf>. Acesso em: 4 abr. 2022.

European Centre for Disease Prevention and Control. **Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals** – protocol version 5.3. Stockholm: ECDC; 2016. Disponível em:

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/PPS-HAI-antimicrobial-use-EU-acute-care-hospitals-V5-3.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2022.

European Centre for Disease Prevention and Control. **Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016**. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AMR-surveillance-Europe-2016.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2022.

FERNÁNDEZ, Luis G. et al. **The Chronicles of Incision Management: clinical insights, perspectives, and treatment approaches**. [s. l.], v. 1, n. 1, abr. 2017. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/316494537\\_The\\_Chronicles\\_of\\_Incision\\_Management](https://www.researchgate.net/publication/316494537_The_Chronicles_of_Incision_Management). Acesso em: 17 maio 2022.

FERREIRA, Adriano Martison *et al.* Correlation of phenotypic tests with the presence of the bla<sub>Z</sub> gene for detection of beta-lactamase. **Brazilian Journal Of Microbiology**, [s. l.], v. 48, n. 1, p. 159-166, jan. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjm.2016.10.011>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjm/a/Cz6BFbs4PQRPJWmJPPw3Hnm/?lang=en>. Acesso em: 3 fev. 2022.

GAJDÁCS, Márió. The Continuing Threat of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. **Antibiotics**, [s. l.], v. 8, n. 2, p. 52-79, 2 maio. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics8020052>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31052511/>. Acesso em: 14 fev. 2022.

GARDETE, Susana; TOMASZ, Alexander. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. **Journal Of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 124, n. 7, p. 2836-2840, 1 jul. 2014. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/68834>. Acesso em: 17 maio 2022.

GELATTI, Luciane Cristina *et al.* *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina: disseminação emergente na comunidade. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [s. l.], fev. 2019. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962009000500009](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962009000500009). Acesso em: 04 abril 2021.

GHALEHNOO, Zahra Rashki. Diseases caused by *Staphylococcus aureus*. **International Journal Of Medical And Health Research**, [s. l.], v. 4, n. 11, p. 65-67, nov. 2018. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/330183444\\_Diseases\\_caused\\_by\\_Staphylococcus\\_aureus](https://www.researchgate.net/publication/330183444_Diseases_caused_by_Staphylococcus_aureus). Acesso em: 14 dez. 2021.

GNANAMANI, Arumugam; HARIHARAN, Periasamy; PAUL-SATYASEELA, Maneesh. *Staphylococcus aureus*: overview of bacteriology, clinical diseases, epidemiology, antibiotic resistance and therapeutic approach. **Frontiers In Staphylococcus Aureus**, [s. l.], 8 mar. 2017. Disponível em: <https://www.intechopen.com/chapters/54154>. Acesso em: 15 out. 2021.

GU, Feifei *et al.* Antimicrobial Resistance and Molecular Epidemiology of *Staphylococcus aureus* Causing Bloodstream Infections at Ruijin Hospital in Shanghai from 2013 to 2018. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 10, n. 1, 7 abr. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-63248-5>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-63248-5>. Acesso em: 15 jan. 2022.

GUO, Yunlei *et al.* Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology**, [s. l.], v. 10, p. 1-11, 17 mar. 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.00107/full>. Acesso em: 24 ago. 2021.

HAMILTON, Fergus; MACGOWAN, Alasdair. A long history of  $\beta$ -lactams for MRSA. **Nature Microbiology**, [s. l.], v. 4, n. 10, p. 1604-1605, 20 set. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41564-019-0561-z>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41564-019-0561-z>. Acesso em: 14 jan. 2022.

HAQUE, Mainul *et al.* Health care-associated infections – an overview. **Infection And Drug Resistance**, [s. l.], v. 11, p. 2321-2333, nov. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6245375/>. Acesso em: 26 ago. 2021.

HICKS, Leslie M. (ed.). **Methods in Enzymology**. [s. l.]: Academic Press, 2020. 638 v. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0076687920300938>. Acesso em: 20 mar. 2022.

HOWDEN, Benjamin P. *et al.* The evolution of vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and heterogenous-VISA. **Infection, Genetics And Evolution**, [s. l.], v. 21, p. 575-582, jan. 2014.

JARADAT, Ziad W *et al.* Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* and public fomites: a review. **Pathogens And Global Health**, [s. l.], v. 114, n. 8, p. 426-450, 28 out. 2020.

JESUS, Patricia Vitorio de *et al.* STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE À METICILINA EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA NO BRASIL. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, [s. l.], n. 11, p. 05-28, nov.

2020. Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/wp-content/uploads/2020/12/resistente-a-meticilina.pdf>. Acesso em: 19 ago. 2021.

KHAN, Hassan Ahmed *et al.* Nosocomial infections and their control strategies. **Asian Pacific Journal Of Tropical Biomedicine**, [s. l.], v. 5, n. 7, p. 509-514, jul. 2015. Medknow. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.05.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2221169115000829?via%3Dihub>. Acesso em: 14 jan. 2022.

KIFFER, Carlos R. V. *et al.* Exploratory model for estimating occupation-day costs associated to Hospital Related Infections based on data from national prevalence project: iras brasil project. **Journal Of Infection Control**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 30-33, jan. 2015. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/directbitstream/5168ead4-ce14-40eb-8278-4c60743eae3c/PADOVEZE%2C%20M%20C%20doc%2063e.pdf>. Acesso em: 5 jan. 2022.

KOURTIS, Athena P. *et al.* Vital Signs: Epidemiology and Recent Trends in Methicillin-Resistant and in Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections — United States. **Morbidity And Mortality Weekly Report**, [s. l.], v. 68, n. 9, p. 214-219, mar. 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/pdfs/mm6809-H.pdf>. Acesso em: 02 nov. 2021.

LA MAZA, Luis M. de *et al.* **Color Atlas of Medical Bacteriology**. 3. ed. Washington, DC: Wiley, 2020.

LIMA, Maíra Ferreira Pinto *et al.* Staphylococcus aureus E AS INFECÇÕES HOSPITALARES – REVISÃO DE LITERATURA. **Revista Uningá Review**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 32-39, mar. 2015. Disponível em: [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20150101\\_115618.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20150101_115618.pdf). Acesso em: 26 maio 2021.

LOPES, Letícia Pimenta *et al.* STAPHYLOCOCCUS AUREUS EM PROFISSIONAIS DE ENFERMAGEM E O PERFIL DE SUSCETIBILIDADE DO MICRORGANISMO AOS ANTIMICROBIANOS. **Texto & Contexto - Enfermagem**, [s. l.], v. 26, n. 2, 2017. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22132/tde-28012016-144814/publico/LETICIAPIMENTALOPES.pdf>. Acesso em: 24 ago. 2021.

MEJÍA, Carlos *et al.* Epidemiology and surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Latin America. **Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 14, p. 79-86, dez. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjid/a/XZKMpn6rnHnpSgNwfDPZdFg/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 14 mar. 2022.

MIRANDA, Valdirene Barroso *et al.* INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE NOS HOSPITAIS DE BELÉM, PARÁ, BRASIL. **Revista Saúde & Ciência Online**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 53-63, maio 2020. Disponível em: <https://rsc.revistas.ufcg.edu.br/index.php/rsc/article/view/426>. Acesso em: 16 ago. 2021.

MONACO, Monica *et al.* Worldwide Epidemiology and Antibiotic Resistance of *Staphylococcus aureus*. **Current Topics In Microbiology And Immunology**, [s. l.], p. 21-56, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27025380/>. Acesso em: 10 mar. 2022.

MURRAY, Patrick R.; ROSENTHAL, Ken S.; PEALLER, Michael. **Microbiologia médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 873 p. ISBN 978-85-352-7106-5.

OLIVEIRA, Adriana Cristina *et al.* INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA EM SAÚDE: DESAFIOS PARA A PREVENÇÃO E CONTROLE\*. **Revista Mineira de Enfermagem**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 445-450, set. 2009. Disponível em: <http://www.reme.org.br/artigo/detalhes/211>. Acesso em: 16 ago. 2021.

OSIPOVITCH, Daniel C.; GRISWOLD, Karl E.. Fusion with a cell wall binding domain renders autolysin LytM a potent anti-*Staphylococcus aureus* agent. **Fems Microbiology Letters**, [s. l.], v. 362, n. 2, p. 1-7, 8 dez. 2014. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/femsle/fnu035>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25670705/>. Acesso em: 5 fev. 2022.

PADOVEZE, Maria Clara; FORTALEZA, Carlos Magno Castelo Branco. Infecções relacionadas à assistência à saúde: desafios para a saúde pública no brasil. **Revista de Saúde Pública**, [s. l.], v. 48, n. 6, p. 995-1001, dez. 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/kGg6bpmc9rgkSd7QjWc46cd/?lang=pt&format=pdf#:~:text=As%20IRAS%20apresentam%20impacto%20sobre,relev%C3%A2ncia%20para%20a%20sa%C3%BAde%20p%C3%BAblica>. Acesso em: 16 ago. 2021.

Pastorex STAPH-PLUS (org.). **Teste de aglutinação para a identificação de *Staphylococcus aureus***. 2020. Disponível em: [https://commerce.biorad.com/webroot/web/pdf/inserts/CDG/pt/56353\\_16008007\\_PT.pdf](https://commerce.biorad.com/webroot/web/pdf/inserts/CDG/pt/56353_16008007_PT.pdf). Acesso em: 20 mar. 2022.

PATEL, Robin. MALDI-TOF MS for the Diagnosis of Infectious Diseases. **Clinical Chemistry**, [s. l.], v. 61, n. 1, p. 100-111, 1 jan. 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2014.221770>. Disponível em: <https://academic.oup.com/clinchem/article/61/1/100/5611480?login=false>. Acesso em: 17 maio 2022.

PORTILLO, Bibiana Chavarro *et al.* Molecular epidemiology and characterization of virulence genes of community-acquired and hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Colombia. **International Journal Of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 17, n. 9, p. 744-749, set. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2013.02.029>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971213001227>. Acesso em: 9 jan. 2022.

PROCOP, Gary W. *et al.* **Diagnóstico microbiológico: texto e atlas**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. 1854 p. ISBN 978-85-277-3318-2.

POZZI, Clarissa *et al.* Methicillin Resistance Alters the Biofilm Phenotype and Attenuates Virulence in *Staphylococcus aureus* Device-Associated Infections. **Plos Pathogens**, [s. l.], v. 8, n. 4, 5 abr. 2012. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1002626>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22496652/>. Acesso em: 12 jan. 2022.

RATTI, R. P.; SOUSA, C. P. *Staphylococcus aureus* metilina resistente (MRSA) e infecções nosocomiais. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, [s. l.], v. 30, n. 2, p. 137-143, ago. 2009. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1808-4532/2009/v30n2/a015.pdf>. Acesso em: 24 set. 2021.

REINER, Karen. Catalase Test Protocol. **American Society For Microbiology**, [s. l.], v. 0101, n. 0101, p. 0101-0101, nov. 2010. Disponível em: <https://asm.org/Protocols/Catalase-Test-Protocol>. Acesso em: 28 out. 2021.

SALEEM, Zikria *et al.* Point prevalence surveys of health-care-associated infections: a systematic review. **Pathogens And Global Health**, [s. l.], v. 113, n. 4, p. 191-205, 19 maio 2019. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6758614/pdf/YPGH\\_113\\_1632070.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6758614/pdf/YPGH_113_1632070.pdf). Acesso em: 09 set. 2021.

SALES, Laís Monteiro; SILVA, Tatiane Mendes da. *Staphylococcus aureus* METICILINA RESISTENTE: UM DESAFIO PARA A SAÚDE PÚBLICA. **Acta Biomedica Brasiliensia**, [s. l.], v. 3, n. 1, jun. 2012. Disponível em: <https://www.actabiomedica.com.br/index.php/acta/article/view/31/131>. Acesso em: 25 set. 2021.

SANTOS, André Luis dos *et al.* *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [s. l.], v. 43, n. 6, p. 413-423, dez. 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/gHvPXyhgzbWt69YKxGqPFHk/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 10 mar. 2022.

SAVINI, Vincenzo (ed.). **Pet-To-Man Travelling Staphylococci**. 1. ed. [s. l.]: American Press, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/book/9780128135471/pet-to-man-travelling-staphylococci#book-info>. Acesso em: 17 jan. 2022.

SINGHAL, Neelja et al. MALDI-TOF mass spectrometry: an emerging technology for microbial identification and diagnosis. **Frontiers In Microbiology**, [s. l.], v. 6, p. 1-16, 5 ago. 2015. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2015.00791>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2015.00791/full>. Acesso em: 17 maio 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Furúnculo**. 2017. Disponível em: <https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/furunculo/40/>. Acesso em: 14 dez. 2021.

SPAAN, Andra´s N. *et al*, The Staphylococcal Toxin Panton-Valentine Leukocidin Targets Human C5a Receptors. **Cell Host & Microbe**, [s. l.], p. 584–594, 15 may. 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312813001480>. Acesso em: 26 jan. 2022.

TAHAEI, Seyyed Askhan Senobar *et al*. Correlation Between Biofilm-Formation and the Antibiotic Resistant Phenotype in *Staphylococcus aureus* Isolates: a laboratory-based study in hungary and a review of the literature. **Infection And Drug Resistance**, [s. l.], v. 14, p. 1155-1168, mar. 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/idr.s303992>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33790586/>. Acesso em: 15 jan. 2022.

TANG, Yi-Wei *et al*, (ed.). **Molecular Medical Microbiology**. 2. ed. [s. l.]: Academic Press, 2014. v. 1. Disponível em: <https://www.elsevier.com/books/molecular-medical-microbiology/tang/978-0-12-397169-2>. Acesso em: 24 jan. 2022.

TERRA, Márcia Regina; SILVA, Rafaela Sterza da. VANCOMICINA - UM ANTIMICROBIANO DE IMPORTÂNCIA NOSOCOMIAL. **Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research**, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 76-80, ago. 2017. Disponível em: [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20170806\\_175919.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20170806_175919.pdf). Acesso em: 14 mar. 2022.

TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L. **Microbiologia**. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. 935 p. ISBN 978-85-8571-353-2.

TRABULSI, Luiz Rachid; ALTERTHUM, Flavio (Ed.). **Microbiologia**. 6. ed. São Paulo: Atheneu, 2015. 888 p. ISBN 9788538806776.

TURNER, Nicholas 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, 8 fev. 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41579-018-0147-4>. Acesso em: 24 ago. 2021.

VIEIRA, Maria Aparecida da Silva. **Estudo epidemiológico e molecular de portador nasal de *Staphylococcus aureus* e de *Staphylococcus aureus* metilina-resistente em Pronto Atendimento Pediátrico e em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal de Goiânia**. Tese (Pós-Graduação em medicina tropical e saúde pública) - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás, [s. l.], 2010. Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tde/1576>. Acesso em: 10 nov. 2021.

ZURITA, Jeannete *et al.* Diagnóstico e teste de sensibilidade para *Staphylococcus aureus* resistente à metilina na América Latina. **Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 97-107, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjid/a/XqRRRsvxCfBs6Z46NmCpFqM/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 18 jan. 2022.