



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

MATEUS DA SILVA SOUZA

**BACTEREMIA POR *Staphylococcus aureus*:**  
DEZ ANOS DE VIGILÂNCIA E A INFLUÊNCIA DA PANDEMIA  
DE COVID-19

---

Londrina  
2025

MATEUS DA SILVA SOUZA

**BACTEREMIA POR *Staphylococcus aureus*:**  
**DEZ ANOS DE VIGILÂNCIA E A INFLUÊNCIA DA PANDEMIA**  
**DE COVID-19**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, da Universidade Estadual de Londrina, como requisito à obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Carneiro.  
Coorientador: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Márcia Regina Eches Perugini.

Londrina  
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Souza, Mateus da Silva.

Bacteremia por *Staphylococcus aureus*: Dez Anos de Vigilância e a Influência da Pandemia de Covid-19 / Mateus da Silva Souza. - Londrina, 2025.  
64 f.

Orientador: Marcelo Carneiro.

Coorientador: Márcia Regina Eches Perugini .

Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, 2025.

Inclui bibliografia.

1. Microbiologia - Tese. 2. Resistência bacteriana - Tese. 3. Covid-19 - Tese. I. Carneiro, Marcelo. II. , Márcia Regina Eches Perugini. III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial. IV. Título.

CDU 574.6:61

MATEUS DA SILVA SOUZA

**BACTEREMIA POR *Staphylococcus aureus*:**  
**DEZ ANOS DE VIGILÂNCIA E A INFLUÊNCIA DA PANDEMIA**  
**DE COVID-19**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Carneiro  
Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Andréia Rosane Moura Valim  
Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Eliana Carolina Vespero  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 21 de outubro de 2025.

Este trabalho é plenamente dedicado aos meus familiares, que possibilitaram a  
conclusão desse momento da minha vida;  
Dedico o resultado desta pesquisa ao meu orientador e coorientadora;  
Aos meus colegas de pesquisa;  
Aos professores que tanto somaram a realização deste estudo;  
E principalmente dedico a quem o resultado desta pesquisa possa ajudar, direta ou  
indiretamente.

## **AGRADECIMENTOS**

Inicialmente gostaria de agradecer o acolhimento de todos os funcionários do laboratório de microbiologia do Hospital Universitário HU-UEL, que sempre foram solícitos e me ajudaram em diferentes níveis da minha vida;

Após, tenho uma imensa gratidão a minha coorientadora, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Márcia Perugini, que acreditou no meu potencial e me encorajou a entrar nessa jornada de conhecimento e crescimento;

Ao meu orientador, Dr. Marcelo Carneiro, que tanto somou e aperfeiçoou a direção deste trabalho;

Aos meus incríveis colegas e amigos de pesquisa, Anna Olak, Aline Bartniski e Maria Fernanda Astun, e tantos outros. Sem eles, nada disso seria possível;

Aos meus familiares e amigos da vida, que me apoiaram e me deram força, mesmo quando eu estava em vales tão obscuros de dúvidas e incertezas;

Um agradecimento especial à banca que julgou esta pesquisa, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Andréia e Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Eliana. Suas contribuições foram essenciais para melhorar este trabalho para a sociedade;

E por fim, gostaria de agradecer a mim mesmo, que apesar de tantas adversidades, mantive a resiliência e conclui esse capítulo tão significativo na minha vida.

## RESUMO

SOUZA, Mateus Silva. **Bacteremia por *Staphylococcus aureus***: dez anos de vigilância e a influência da pandemia de covid-19. 2025. 64 p. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2025.

Bacteremias por *Staphylococcus aureus* representam uma importante causa de infecções relacionadas a serviços de saúde e comunitárias, sendo este um patógeno com grande potencial de desenvolvimento de resistência a antimicrobianos. O objetivo deste estudo foi analisar a densidade de incidência, o perfil de resistência, a epidemiologia de isolados de OS-MRSA (Oxacilina-sensível *mecA*-positivo *Staphylococcus aureus*), MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) e MSSA (Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*) de hemoculturas provenientes de pacientes internados e correlacionar com a interferência da pandemia de Covid-19. Foi realizado um estudo retrospectivo, entre 2014 a 2023, em um hospital do norte do Paraná. Analisando o período pré-pandemia e pandemia, verificou-se um aumento da resistência a eritromicina (43,6% para 57,5%) e clindamicina (38,5% para 48,5%) nas cepas de MSSA. Foi verificado que na maior parte do período, a incidência do MSSA foi mais elevada do que de MRSA, chegando a um índice de 0,7 casos/1000 pacientes-dia em 2021 para MSSA. Os casos confirmados de OS-MRSA diminuíram no período analisado de um coeficiente de incidência de 0,18 casos/1000 pacientes-dia, em 2015, para zero durante os anos de pandemia. A análise clínica possibilitou visualizar que bacteremias por MSSA de origem hospitalar diminuíram durante a pandemia, sendo mais prevalente de origem comunitária, mas houve mais óbitos do que antes. No período de Covid-19, 35% dos pacientes estudados foram para a UTI e 42% tiveram como foco primário à infecção pulmonar, dados que se relacionam diretamente com o óbito, que durante a pandemia foi de 48%. O entendimento do comportamento das infecções causadas por *S. aureus* são essenciais para compreender o comportamento clínico de infecções da corrente sanguínea e os fatores vinculados aos desfechos dos pacientes.

**Palavras-chave:** *S. Aureus*; MSSA; MRSA Resistência; Bacteremia; Epidemiologia.

## ABSTRACT

SOUZA, Mateus Silva. ***Staphylococcus aureus* bacteremia: ten years of surveillance and the influence of the covid-19 pandemic.** 2025. 64 p. Dissertation (Postgraduate Program in Clinical and Laboratory Physiopathology) - State University of Londrina, Londrina, 2025.

*Staphylococcus aureus* bloodstream infections represent an important cause of healthcare-associated and community-acquired infections, and this pathogen has a high potential for developing antimicrobial resistance. The objective of this study was to analyze the incidence density, resistance profile, and epidemiology of OS-MRSA (Oxacillin-sensitive mecA-positive *Staphylococcus aureus*), MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), and MSSA (Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*) isolates from blood cultures of hospitalized patients and correlate them with the impact of the COVID-19 pandemic. A retrospective study was conducted between 2014 and 2023 at a hospital in northern Paraná. Analyzing the pre-pandemic and pandemic periods, an increase in resistance to erythromycin (43.6% to 57.5%) and clindamycin (38.5% to 48.5%) was observed in MSSA strains. It was found that for most of the period, the incidence of MSSA was higher than that of MRSA, reaching a rate of 0.7 cases/1000 patient-days in 2021 for MSSA cases. Confirmed cases of OS-MRSA decreased during the analyzed period from an incidence rate of 0.18 cases/1,000 patient-days in 2015 to zero during the pandemic years. Clinical analysis revealed that hospital-acquired MSSA bacteremia decreased during the pandemic, with community-acquired bacteremia being more prevalent, but there were more deaths than before. During the COVID-19 period, 35% of the patients studied were admitted to the ICU, and 42% had a primary lung infection, data directly related to the death rate, which during the pandemic was 48%. Understanding the behavior of infections caused by *S. aureus* is essential to understanding the clinical behavior of bloodstream infections and the factors linked to patient outcomes.

**Key-words:** *S. Aureus*; MSSA; MRSA Resistance; Bacteremia; Epidemiology.

## LISTA DE FIGURAS

### Metodologia

- Figura 1 -** Fluxograma de seleção das amostras para a análise epidemiológica e molecular entre janeiro de 2014 a dezembro de 2023.....27

### Manuscrito 1

- Figura 1 -** Distribuição de seleção das 720 amostras de *Staphylococcus aureus* no período de 2014 a 2023..... 36
- Figura 2 -** Distribuição do número de isolados únicos de *Staphylococcus aureus* por ano de 720 amostras obtidas de hemoculturas entre janeiro de 2014 a fevereiro de 2023.....36
- Figura 3 -** Densidade de incidência de *Staphylococcus aureus* por 1.000 pacientes-dia, de acordo com a sensibilidade à meticilina, 2014-2023, Brasil..... 39

## LISTA DE TABELAS

### Metodologia

<b>Tabela 1 -</b>	Caracterização dos antibiótipos de <i>Staphylococcus aureus</i> , de acordo com padrões de resistência a antimicrobianos. ....	28
-------------------	--	----

### Manuscrito 1

<b>Tabela 1 -</b>	Percentual de resistência aos antimicrobianos de <i>Staphylococcus aureus</i> sensíveis à meticilina do período pré-pandemia (janeiro 2014 até fevereiro 2020) e pandemia (março 2020 até março de 2023) de Covid-19 .....	37
<b>Tabela 2 -</b>	Percentual de resistência aos antimicrobianos de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina do período pré-pandemia (janeiro 2014 até fevereiro 2020) e pandemia (março 2020 até março de 2023) de Covid-19 .....	37
<b>Tabela 3 -</b>	Densidade de incidência de Antibiótipos por 1.000 pacientes-dia, entre janeiro de 2014 a fevereiro de 2023.....	38
<b>Tabela 4 -</b>	Características clínicas de 184 pacientes com isolados de MSSA com relação com óbito no período da pandemia (março 2020 até março de 2023) .....	39
<b>Tabela 5 -</b>	Características clínicas de 184 pacientes com isolados de MSSA com relação com o período da pré-pandemia (janeiro 2014 até dezembro 2019) e pandemia (março 2020 até março de 2023), Brasil .....	40

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AEE	Área Econômica Europeia
<i>blaZ</i>	Gene codificador de penicilinas
BORSA	Staphylococcus limítrofe resistente à oxacilina
BrCAST	Comitê Brasileiro de Testes de Sensibilidade
CIM	Concentração inibitória mínima
CC	Complexo Clonal
<i>ccr</i>	Cassete chromosome recombinase
CLSI	Performace Standars for Antimicrobial Susceptibility Testing
CA-MRSA	Community-associated Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
CEP/UEL	Comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Estadual de Londrina
<i>clf</i>	Fatores de aglomeração de proteínas
<i>cna</i>	Proteína ligadora ao colágeno
DNA	Deoxyribonucleic acid
EUA	Estados Unidos da América
EPS	Exopolissacarídeos
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
ECM	Matrix extracelular
<i>ebps</i>	Proteínas ligadoras à elastina
<i>eno</i>	Proteínas que se ligam a laminina
FDA	Food and Drug Administration
<i>frameshif</i>	Modificação genética de mutação
<i>fib</i>	fibrinogênio
<i>fnab</i> A e B	Proteínas que se ligam à fibronectina
HA-MRSA	Healthcare-associated Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>hVISA</i>	Heteroresistant Vancomycin-intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>ica</i>	Operon relacionado com a produção de biofilme
<i>icaA</i>	Gene que relacionado com a produção de biofilme
<i>icaB</i>	Gene que relacionado com a produção de biofilme
<i>icaC</i>	Gene que relacionado com a produção de biofilme
<i>icaD</i>	Gene que relacionado com a produção de biofilme
ICS	Infecção da corrente sanguínea

MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>mecA</i>	Gene relacionado à resistência à meticilina
<i>mec</i>	Gene relacionado à resistência à meticilina
<i>mecC</i>	Gene relacionado à resistência à meticilina
MIC	Minimum inhibitory concentration
MHA	Mueller Hinton ágar
MLST	Multi Locus Sequence Type
NaCl	Cloreto de sódio
OMS	Organização Mundial da Saúde
OS-MRSA	Oxacilina-sensível <i>mecA</i> -positivo <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>PBP</i>	<i>Penicillin binding protein</i>
<i>PBP2a</i>	<i>Penicillin binding protein 2a</i>
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real
PRP	Penicilina resistentes à penicilinase
<i>PVL</i>	Panton-Valentine leukocidin
<i>pSK41</i>	Plasmídeo conjugador
<i>SCCmec</i>	Staphylococcal cassette chromosome mec
<i>ST</i>	Sequence type
SMX	Sulfametoxazol
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TMT	Trimetropim
TSB	Tryptone Soya Broth
TSA	Teste de sensibilidade aos antimicrobianos
TSA	Teste de sensibilidade aos antimicrobianos
UE	União Europeia
UTI	Unidade de terapia intensiva
<i>vanA</i>	Gene de resistência a vancomicina
<i>VISA</i>	Vancomycin-intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>
VRSA	Vancomycin-resistance <i>Staphylococcus aureus</i>

## SUMÁRIO

1.	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	13
1.1	<i>Staphylococcus aureus</i> .....	13
1.2	Fatores de patogenicidade .....	13
1.3	Resistência aos antimicrobianos.....	15
1.4	Covid-19 e a resistência aos antimicrobianos.....	19
1.5	Bacteremia por <i>S. aureus</i> .....	20
1.6	Tratamento .....	21
1.7	Epidemiologia .....	22
2.	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	24
3.	<b>OBJETIVOS</b> .....	25
3.1	Objetivo geral .....	25
3.2	Objetivos específicos.....	25
4.	<b>METODOLOGIA</b> .....	25
4.1	Delineamento do estudo .....	25
4.2	Cenário da pesquisa .....	25
4.3	Critérios de seleção.....	26
4.3.1	Critérios de inclusão .....	26
4.3.2	Critérios de exclusão .....	26
4.4	Amostras do estudo .....	26
4.5	Identificação e reativação das amostras de <i>S. aureus</i> .....	27
4.6	Determinação fenotípica da resistência aos antimicrobianos.....	27
4.7	Caracterização dos antibiótipos .....	28
4.8	Determinação genotípica da presença do gene <i>mecA</i> .....	28
4.9	Determinação da densidade de incidência de MRSA, MSSA e OS-MRSA.....	28
4.10	Avaliação dos dados clínicos dos pacientes .....	29
4.11	Avaliação estatística .....	29
4.12	Aspectos éticos .....	29

5.	<b>LOCAL DO ESTUDO</b> .....	29
6.	<b>RESULTADOS</b> .....	30
6.1	<b>Resumo: incidência e resistência de <i>Staphylococcus aureus</i> em bacteremias: o impacto da pandemia de Covid-19</b> .....	31
6.2	<b>Manuscrito 1: influência da pandemia de Covid-19 na incidência de <i>Staphylococcus aureus</i> em hemoculturas: análise clínica e molecular em um hospital terciário do sul do Brasil</b> .....	32
7.	<b>CONSIDERAÇÕES GERAIS</b> .....	48
8.	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	51
	<b>ANEXO</b> .....	57
	<b>ANEXO A - Parecer de Aprovação do Comitê de Ética</b> .....	57

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* é um microrganismo comum na natureza e está presente em mucosas e superfícies epiteliais de seres humanos como microbiota normal, portanto, a colonização de várias áreas é rotineiramente observada (Liu et al., 2025; Tong et al., 2015).

*S. aureus* são bactérias morfológicamente identificadas como cocos Gram-positivos, com um diâmetro aproximado de 0,5 a 1,5  $\mu\text{m}$  e podem se apresentar em diferentes formatos, que vão desde cocos isolados, aos pares, em cadeias curtas ou agrupados, que por vezes são comparados a um cacho de uva (Trabulsi, L. R.; Altherthum, F., 2005). Pertencente ao gênero *Staphylococcus*, composto por 94 espécies e 30 subespécies (LSPN, 2025), foi identificado pela primeira vez em 1880 pelo cirurgião escocês Alexandre Ogston em um material de abscesso cirúrgico. Mesmo apresentando muitas espécies, *S. aureus* se destaca como a de maior relevância clínica (Lee et al., 2018).

Embora não haja risco direto da colonização de *S. aureus* nos indivíduos, ele pode ser um potencial agente etiológico de complicações de saúde. Intervenções cirúrgicas, condições crônicas de pele e/ou feridas são situações que provocam rompimento da pele e de barreiras de mucosas, propiciando a ascensão da bactéria à tecidos subjacentes ou à corrente sanguínea, favorecendo uma infecção. Somando a isso, dispositivos médicos invasivos, como cateteres venosos, podem ser facilitadores de processos infecciosos por *S. aureus* (Lee et al., 2018).

Com todos esses fatores, as infecções por esse microrganismo tendem a variar de casos mais leves, como infecções de pele e partes moles à processos mais invasivos, como artrite séptica, osteomielite, septicemia, endocardite e pneumonia (Howden et al., 2023).

### 1.2 Fatores de Patogenicidade

*S. aureus* possui um amplo arsenal de fatores de patogenicidade que justifica sua capacidade de provocar doenças. Além disso, essa bactéria apresenta mecanismos de evasão imunológica, como proteínas que dificultam a fagocitose e neutralizam anticorpos, favorecendo sua permanência no hospedeiro e ajudando sua adaptação em vários ambientes clínicos (Di Bella et al., 2025).

A patogenicidade de *S. aureus* também se deve a algumas cepas possuírem fatores de virulência que interagem com a resposta imune, podendo ser classificados em duas

categorias principais (Afzal et al., 2022). A primeira envolve os fatores de virulência secretados, como toxinas e superantígenos, que têm como função primária destruir as membranas das células hospedeiras, provocando sua lise e desencadeando inflamação nos tecidos-alvo. A segunda categoria abrange as enzimas extracelulares, responsáveis por degradar moléculas do hospedeiro para viabilizar a obtenção de nutrientes, além de favorecer a sobrevivência e a disseminação bacteriana (Cheng et al., 2021).

Os fatores de virulência também podem ser categorizados com base em sua atividade metabólica, podendo ter produtos envolvidos na adesão em tecidos (adesinas), evasão em sistemas de defesa (evasinas) e invasão de tecidos (invasinas). As evasinas são facilitadas por proteínas como estafiloquinase, enterotoxinas, toxina de proteína de choque tóxico, lipase, proteína A, protease e leucocidina. As toxinas das hemolisinas, Leucocidina de *Panton Valentine* (PVL) e hialuronidase fazem parte das invasinas e a coagulase e fatores de aglomeração participam frequentemente das adesinas (Afzal et al., 2022).

A PVL é uma citotoxina potente, que quando está ativa, causa lise nos neutrófilos, induzindo a falha do sistema imune. Esta toxina está muito associada a infecções mucocutâneas, pneumonia necrosante e dermonecrose, e possuem baixos índices de prevalência em isolados de MSSA da comunidade (<10%). Cepas com genes codificadores de PVL tendem a causar infecções mais graves (Shettigar; Murali, 2020).

A formação de biofilme exerce uma ação significativa para o desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos. Esse mecanismo se mostrou muito eficiente para a disseminação microbiana, inclusive com aumento na resistência da cepa (Wu et al., 2024).

O biofilme corresponde a uma matriz extracelular, muito semelhante a uma membrana, em que sua composição é formada por adesão de colônias bacterianas e substâncias poliméricas extracelulares, como polissacarídeos, ácidos nucleicos e proteínas secretadas por bactérias durante seu crescimento. A interação entre essa composição fornece ao biofilme viscoelasticidade e coesão, resultando na fixação de bactérias em superfícies bióticas e abióticas, favorecendo o desenvolvimento de infecções crônicas persistentes (Peng et al., 2023).

*S. aureus* ligadas a biofilmes apresentam quatro diferentes estados metabólicos. Elas podem estar em crescimento aeróbico, em processo fermentativo, em estado de dormência ou até mesmo estar mortas. Além da matriz polimérica extracelular que oferece proteção às células contra os antimicrobianos, as células em estado de latência e

aquelas que se multiplicam de maneira lenta também foram identificadas como fatores facilitadores para a resistência aos antimicrobianos (Idrees et al., 2021).

Assim como muitas outras funções dos microrganismos, a criação de biofilme microbiano é regulada por genes específicos relacionados a esse processo. No caso do *S. aureus*, a formação de biofilme é principalmente determinada por um conjunto de 12 genes distintos. Esses incluem genes que codificam proteínas que se ligam ao linogênio (*fib*), genes de proteínas que se ligam à fibronectina (*fnbA* e *fnbB*), genes responsáveis pela adesão intercelular (*ica A, B, C* e *D*), fatores de aglomeração (*clf A* e *B*), proteínas que se ligam à elastina (*ebps*), proteínas que se ligam à laminina (*eno*) e um gene que codifica uma proteína que se liga ao colágeno (*cna*) (Idrees et al., 2021). (Idrees et al., 2021).

Tais fatores de virulência desempenham um papel crucial na colonização e na propagação eficaz desse microrganismo em uma comunidade. É plausível pensar que essas características atuam de forma sinérgica durante o processo infeccioso (Pérez et al., 2020).

### 1.3 Resistência aos antimicrobianos

Um marco evolutivo se tornou importante ao longo dos anos com a evidência de que os microrganismos possuem alta capacidade de desenvolver resistência a antimicrobianos frente à pressão seletiva imposta ao uso (Geofrey et al., 2024). Essa problemática além de relevante já é conhecida desde o século passado, em *S. aureus*, com o início do uso das penicilinas (Eshetie et al., 2016).

A descoberta da penicilina em 1928 e o começo da sua utilização médica, na década de 40, inaugurou uma nova era para tratamento de infecções bacterianas invasivas por *S. aureus*. Pouco tempo depois, em 1946, foi relatado o primeiro caso de *S. aureus* resistente à penicilina. Essas cepas resistentes foram justificadas pela aquisição do gene *blaZ*, que é responsável por modificar uma proteína denominada  $\beta$ -lactamase (conhecida também por penicilinase), induzindo a inibição do antibiótico pela hidrólise da estrutura do anel  $\beta$ -lactâmico (Nikolic; Mudgil, 2023).

A alternativa farmacológica foi o desenvolvimento da meticilina, uma penicilina semissintética, que se tornou muito eficiente para tratamento do *S. aureus* (Eshetie et al., 2016). No entanto, com a utilização da meticilina como terapia de escolha, por conta do crescente número de casos de resistência à penicilina em *S. aureus*, foram identificados no Reino Unido, na década de 1960, as primeiras cepas de *Staphylococcus aureus*

resistente à meticilina (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* - MRSA). Essa situação inicialmente ficou restrita à Europa, mas logo depois foi localizada nos Estados Unidos, Japão e Austrália (Nandhini et al., 2022).

A capacidade de *S. aureus* ter uma afinidade diminuída para a maioria das penicilinas semissintéticas é justificado pela produção de uma proteína de ligação à penicilina (PBP) modificada, a PBP2 ou PBP2a, que interfere na ligação do antimicrobiano ao seu sítio alvo (Nandhini et al., 2022). O principal gene responsável pela resistência à meticilina é o *mecA*, localizado em um elemento genético móvel, chamado Cassete Cromossômico Estafilocócico (*Staphylococcal Cassette Chromosome mec* - SCC*mec*) (Silva et al., 2023). Há também o gene de resistência *mecC*, que apresenta uma similaridade de 70% com o *mecA* e uma expressão enzimática de 63% parecida com a PBP2a (Bradley, 2017).

O SCC*mec* consiste em dois componentes: o complexo *mec* e seus genes reguladores (*mecI* e *mecR*) e o complexo *ccr*, que codifica enzimas, como as recombinases, e estão envolvidas na mobilidade do cassete. A combinação da complexidade do gene *mec* e dos alótipos do gene *ccr* sugere a genotipagem do SCC*mec*, que atualmente está dividido em 15 tipos (I ao XV) (Wolska-Gębarzewska; Międzobrodzki; Kosecka-Strojek, 2024)..

Na rotina clínica, a resistência a meticilina costumava ser identificada apenas avaliando os valores de concentração inibitória mínima (CIM) para oxacilina ou por testes de disco difusão, utilizando a cefoxitina, que identificava *S. aureus* em sensíveis a meticina (*Methicillin-susceptible S. aureus* - MSSA) ou *S. aureus* resistente a meticilina (*Methicillin-resistant S. aureus* - MRSA) (Boonsiri et al., 2020).

Para padronizar e classificar corretamente esses microrganismos, o Instituto de Padronização Americano (*Clinical and Laboratory Standards Institute* - CLSI) definiu como MRSA aqueles isolados que apresentam o gene *mecA* ou CIM (Concentração Inibitória Mínima) para oxacilina  $\geq 4$   $\mu\text{g/mL}$ , critérios também aceitos pelas normas brasileiras do BRcast, que também consideram o método de disco-difusão, onde cepas com um halo de inibição  $< 22$  mm para a cefoxitina devem ser reportadas como resistentes a meticilina (CLSI, 2018; BRcast 2018).

Os isolados clínicos de MRSA, que se tornaram comuns em todo o mundo ao longo dos anos, dificultam o tratamento e o controle de infecções estafilocócicas. Anteriormente restritas a hospitais e outras instituições de saúde, as cepas de MRSA agora são responsáveis por um número significativo de infecções em ambientes comunitários.

Entretanto, pesquisas de monitoramento mostraram variações nas estirpes de MRSA que provocam infecções em pacientes internados quando comparadas aos isolados de MRSA responsáveis por infecções na comunidade (Kateete et al., 2019).

Apesar da classificação do MRSA em “MRSA relacionado a hospital/cuidado médico” (*Hospital-acquired* MRSA- HA-MRSA) e “MRSA da comunidade” (*Community-acquired* MRSA - CA-MRSA), existem distinções evidentes em termos de fenótipos e histórico genético das cepas de MRSA ligadas a infecções, seja em ambulatórios, comunidades ou hospitais. Normalmente, as linhagens HA-MRSA contêm SCCmec dos tipos I, II e III, enquanto as linhagens CA-MRSA possuem os tipos IV e V (Leme; Bispo; Salles, 2021).

A detecção de cepas de MRSA pode ocorrer por métodos fenotípicos e/ou genotípicos, mas existem situações em que há divergência de identificação entre eles. Isso acontece em isolados de *S. aureus* que aparentam ser sensíveis à oxacilina/cefotaxima por disco difusão ou CIM, mas que, genotipicamente, apresentam o gene de resistência *mecA*. Essas cepas foram denominadas *Oxacillin-susceptible mecA-positive Staphylococcus aureus* (OS-MRSA) (Goering et al., 2019).

Exames fenotípicos rotineiros em laboratórios clínicos muitas vezes erram ao interpretar tais cepas como MSSA e esse tipo de situação ocorre pois, ao serem expostas a antibióticos do tipo  $\beta$ -lactâmico, essas bactérias têm maior probabilidade de induzir resistência, levando ao fracasso do tratamento clínico. Assim, é um desafio identificar diferenças entre fenótipos e genótipos de OS-MRSA em testes clínicos de laboratório, além de existirem riscos para o tratamento clínico empírico (Ma et al., 2021).

Há relatos da presença de isolados OS-MRSA ao redor do mundo, porém sua prevalência é extremamente variável e não está totalmente estabelecida. Esse fator pode ser explicado, talvez, pela baixa expressão ou repressão do gene *mecA*, mutação de proteínas envolvidas na síntese da parede celular ou aquisição de elementos genéticos móveis (Boonsiri et al., 2020).

Avanços recentes na investigação sobre o mecanismo de resistência a  $\beta$ -lactâmicos em OS-MRSA apontam para a restauração de mutações *frameshift*, que é uma modificação genética que acontece quando bases de DNA são inseridas ou deletadas no gene *mecA* ou para alterações em outros genes que, embora não estejam diretamente ligados à função do *mecA*, podem influenciar esse processo (Boonsiri et al., 2020).

Uma seleção importante de cepas de *S. aureus* que também apresenta desafios epidemiológicos e de tratamento são *S. aureus* limítrofe resistente à oxacilina

(*Borderline-oxacillin resistant S. aureus* - BORSA) que, por não ter apresentações clínicas bem definidas e exibir características de resistência e seleção de antibióticos particulares, faz com que não seja clara sua classificação como MRSA ou MSSA (Rahman et al., 2024).

As cepas BORSA apresentam uma resistência marginal às penicilinas resistentes à penicilinase (PRPs), com concentrações inibitórias mínimas de oxacilina (CIM) variando geralmente entre 1 e 8 µg/ml. Diferentemente de MRSA, BORSA não possui a proteína de ligação à penicilina alterada (PBP2a), que é codificada pelos genes *mecA* ou *mecC*. Nesse caso, a resistência costuma estar associada à hiperprodução de β-lactamase ou, em alguns casos, a mutações pontuais nos genes PBP. Um ponto crítico é que a produção excessiva de β-lactamase, especialmente em linhagens relacionadas ao ambiente hospitalar, pode acarretar sérias dificuldades no manejo clínico, já que essa enzima consegue degradar penicilinas resistentes a penicilinases (PRPs) de forma lenta, complicando as opções de terapia com antibióticos (Samsudin et al., 2024).

Um antimicrobiano da classe dos glicopeptídeos, a vancomicina, foi amplamente difundida como tratamento de escolha nos casos de MRSA. Todavia, na década de 90, foram descritas, no Japão, as primeiras cepas de sensibilidade intermediária à vancomicina (VISA) (Hiramatsu et al. 1997). Os primeiros casos de *S. aureus* resistente à vancomicina (VRSA) ocorreram em 2002, em que foi identificado nesses isolados a presença do operon *vanA*, que faz parte de um conjunto de genes que codificam enzimas necessárias para gerar resistência a vancomicina, localizado em um transposon Tn1546. Este, por vez, que determina a resistência à vancomicina, foi relatado no gênero *Enterococcus*, desde 1988. Posteriormente verificou-se que o transposon não é expresso na maioria das cepas de estafilococos (Mlynarczyk-Bonikowska et al., 2024).

Com os atuais critérios europeus do EUCAST, e por consequência, do BrCast, essas bactérias anteriormente identificadas como VISA agora são classificadas como VRSA, quando o valor de CIM para vancomicina for >2,0 mg/L (Abd El-Razik et al., 2023). A resistência aos glicopeptídeos mediada pelo operon *vanA*, frequentemente associada a uma CIM >16 mg/L para vancomicina, foi mais comumente observada em cepas de *S. aureus* que apresentavam mutações no sistema de modificação-restrição e/ou possuíam plasmídeos conjugativos semelhantes ao pSK41, que são elementos que potencializam a frequência de transferência do operon *vanA*. Em *S. aureus*, a resistência a altas concentrações de glicopeptídeos é um evento extremamente raro e está associada à presença do operon *vanA*, originado de *Enterococcus spp* (Rana; Fazal; Alim, 2022).

#### 1.4 Covid-19 e a Resistência aos Antimicrobianos

A crescente prevalência de resistência antimicrobiana é uma das principais ameaças globais à saúde pública na atualidade. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, em 2021, ocorreram pelo menos 1,14 milhão de mortes e que, de 2020 a 2050, 39,1 milhões de pessoas morrerão de infecções atribuídas a microrganismos multirresistentes, com mais 169 milhões de vidas perdidas. Entre as medidas adotadas para o combate à resistência, a OMS publicou em 2019, e atualizou em 2024, uma lista de Patógenos Bacterianos Prioritários classificados em categorias (crítica, alta e média), de acordo com a necessidade de desenvolvimento de novos antimicrobianos e de novos métodos diagnósticos. Entre os patógenos incluídos na categoria alta está *S. aureus* resistente a meticilina (Sati et al., 2025; WHO, 2024).

Em paralelo, um problema global surgiu com a pandemia causada pela “Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2)”, chamada de Covid-19 e, rapidamente se tornou um dos maiores desafios da nossa época, elevando e sobrecarregando as demandas hospitalares de todo o mundo (Kariyawasam et al., 2022).

Comprovações recentes indicam que, uma das grandes consequências da pandemia por coronavírus foi o potencial aumento no número de infecções resistentes em todo o planeta, explicado pelas grandes taxas de pacientes internados que receberam prescrições de antimicrobianos para uma terapia empírica, sendo por vezes inapropriada (Pereira et al., 2025).

Um estudo nos países nórdicos analisou dados de vigilância antimicrobiana antes e durante a pandemia e observaram mudanças nos padrões de resistência aos antimicrobianos, principalmente devido ao aumento do uso empírico em pacientes hospitalizados, constatando um impacto mensurável nas taxas de resistência, mesmo em países que mantiveram um controle mais robusto, tornando claro que a pandemia afetou significativamente o comportamento prescritivo (Tran et al., 2025).

O impacto da Covid-19 na resistência acarretou o aumento de infecções por microrganismos multirresistentes, principalmente causada pela associação da elevação do uso de antimicrobianos no período, aliado a poucos dados sobre essas infecções e uma redução das práticas de prevenção abrangentes (Lucien et al., 2021). Esse cenário, ligado à escassez de recursos, sobrecarga dos serviços de saúde e falhas nos programas de controle de infecções relacionadas à assistência à saúde, ajudou o aumento na seleção de microrganismos resistentes, como o *S. aureus*. Somado a isso, o aumento na permanência

hospitalar e uso ampliado de dispositivos invasivos favoreceram o aumento da incidência de infecções. Assim, a pandemia atuou como um catalisador para aumentar um problema já considerado crítico, o que reafirma a necessidade da retomada da vigilância (Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022; Walia et al., 2023).

### 1.5 Bacteremia por *S. aureus*

Bacteremias por *S. aureus* são prevalentes em todo o mundo, e o contato à assistência médica e procedimentos invasivos tornam maior a carga dessa patologia, especialmente em unidades críticas. Considerando isso, *S. aureus* está associado diretamente como uma das causas de morte mais relevantes ligadas a bacteremias. Um aspecto muito importante dessa mortalidade é a relação hospedeiro-patógeno e a fonte de infecção. Pneumonia e endocardite apresentaram as maiores taxas de mortalidade associadas (Zingg et al., 2023).

Grillo e colaboradores (2022) relataram em um recente estudo dinamarquês, que incluiu 69.000 episódios de bacteremia, a endocardite foi diagnosticada em 1:10 episódios de bacteremias causadas por *S. aureus*. Além disso, a endocardite foi identificada como um fator de risco significativo para a mortalidade em um prazo de 30 dias em pacientes que apresentavam essas características patológicas.

As taxas gerais de mortalidade por essa patologia variam de 20% a 30% e pacientes com essa infecção apresentam uma gama heterogênea de gravidade da doença. Alguns pacientes têm a infecção cessada com a terapia de primeira linha, enquanto outros desenvolvem complicações. Uma bacteremia prolongada desencadeia uma desregulação da resposta imune do indivíduo, relacionando-se com mortalidade do paciente. Por conta dessa heterogeneidade, a otimização dos tratamentos torna-se mais complexa (Wozniak et al., 2020).

As bacteremias por MRSA são frequentes e causam alta morbidade, mortalidade e custos financeiros associados. Essas infecções se tornaram mais complexas com o decorrer do tempo, principalmente devido ao aumento das taxas de dispositivos protéticos e locais metastáticos infectados. Apesar de a terapia ser adequada com base em testes de sensibilidade *in vitro*, as hemoculturas de pacientes com bacteremia por MRSA, geralmente, permanecem positivas por vários dias em uma terapia aparentemente adequada, o que pode significar variações farmacocinéticas e farmacodinâmicas que se sobrepõem à microbiologia (Holland; Bayer; Fowler, 2022).

A gravidade e os sintomas clínicos das bacteremias variam de acordo com as características bacterianas, como patogenicidade e resistência, acrescido do estado de saúde do indivíduo, que pode envolver comorbidades. Enquanto alguns pacientes conseguem se recuperar rapidamente da infecção com o tratamento inicial, outros podem não responder bem e necessitar de abordagens terapêuticas mais complexas. A sua duração prolongada leva a uma intensificação do processo inflamatório, o que agrava a condição clínica do paciente, prejudica o prognóstico e aumenta o risco de óbito (Kouijzer; Fowler; Ten Oever, 2023).

### 1.6 Tratamento

As bacteremias por MSSA têm importante associação a mortalidade, principalmente quando a terapia correta e adequada não é iniciada de forma rápida. A cefazolina e oxacilina, antimicrobianos da classe dos  $\beta$ -lactâmicos, são considerados padrão-ouro para tratamento nesses casos. Em casos graves, o uso de vancomicina se tornou frequente como terapia empírica até descalonamento. Entretanto, atrasos na troca da terapia empírica para os antimicrobianos direcionados para MSSA, podem ajudar em um desfecho desfavorável, internações hospitalares prolongadas e maiores custos hospitalares (Campodónico, 2025).

O uso da vancomicina, mesmo empiricamente, está associado a uma taxa maior de falha terapêutica do que dos  $\beta$ -lactâmicos contra MSSA, inclusive em situações em que ele é trocado dentro de 72 horas após a primeira hemocultura positiva. Desta forma, seu uso deve ser avaliado criteriosamente (Castañeda et al., 2021).

A oxacilina, uma penicilina estável à penicilinase, é uma das escolhas principais para tratamento de bacteremia por MSSA e a cefazolina pode ser considerada uma alternativa a ela. Por outro lado, a oxacilina causa mais efeitos adversos aos pacientes, como febre induzida por medicamentos, disfunção renal, erupção cutânea e alterações na função hepática. Tais eventos são menos frequentes no uso da cefazolina (McDanel et al., 2017).

Mesmo com essa característica, alguns médicos relutam em usar a cefazolina como terapia de escolha, pois já houve casos de falha no tratamento de bacteremias complicadas, principalmente em pacientes com infecções com alto inóculo, como em abscesso não drenado ou vegetação valvar. Essas falhas têm sido atribuídas ao efeito do inóculo, que se relaciona com a inativação da cefazolina pelas  $\beta$ -lactamases do tipo A. Outro ponto do receio ao seu uso, é que esse antibiótico tem baixa penetração no líquido

cefalorraquidiano, sendo inferior para tratar infecções no sistema nervoso central (McDanel et al., 2017).

Ulloa e colaboradores (2020) relataram um avanço no uso da cefazolina. Em estudos de caso se constatou a sinergia *in vitro* e *in vivo* da associação da cefazolina com o ertapenem para tratamento de cepas MSSA em bacteremia e evidenciaram sucesso terapêutico em casos de infecções persistentes.

Em paralelo, o uso da daptomicina para tratamento de bacteremia por *S. aureus* é promissor. É um antimicrobiano lipopeptídico ativo contra infecções estafilocócicas e foi aprovado para tratamento dessa patologia. Ele atua na membrana celular bacteriana, resultando na despolarização e extravasamento do conteúdo celular e demonstrou atividade sinérgica com antimicrobianos da classe dos  $\beta$ -lactâmicos. Apesar disso, há poucos dados clínicos que indiquem a eficiência dessa terapia combinada e as pesquisas que existem não concluem a qualidade do uso da daptomicina junto ao tratamento padrão, não havendo redução de bacteremias por MSSA (Cheng et al., 2021).

O sulfametoxazol (SMX) combinado com trimetoprima (TMP) é um antimicrobiano de amplo espectro que tem sido amplamente utilizado em ambientes ambulatoriais há mais de 50 anos, e pode ser uma alternativa viável para o âmbito hospitalar, sendo eficaz tanto para adultos quanto para crianças. Essa interação sinérgica SMX/TMP resulta em um efeito bactericida, causando a eliminação do microrganismo (Narayanan et al., 2019).

### 1.7 Epidemiologia

Aproximadamente 25 a 30% das pessoas saudáveis são portadoras de *S. aureus*, e aproximadamente 15% da população mantém a bactéria de forma persistente. Entretanto, certos grupos têm maior probabilidade de serem colonizados por *S. aureus* (até 80%), como trabalhadores da saúde, diabéticos, usuários de drogas intravenosas, indivíduos com sistema imunológico comprometido e outras situações (Rasheed & Hussein, 2021).

Por ser considerado um microrganismo comum de infecções, é importante compreender seu movimento dentro e entre comunidades. É rotineiramente possível encontrar essa bactéria resistente a uma série de antimicrobianos de diferentes classes, e a disseminação regular de MRSA nos últimos anos torna o tratamento mais complicado e caro (Heaton et al., 2020).

A epidemiologia de MRSA tem variado ao longo dos anos. Anteriormente, esse tipo de cepa era encontrado apenas em ambientes hospitalares, mas a partir da década de

1990, se observou exemplos de MRSA fora de ambientes nosocomial, o que levou ao conhecimento de CA-MRSA, em contraste as cepas associadas à hospitais (HA-MRSA). Por outra via, informações sobre mudanças de MSSA se tornaram escassas, pois a maioria das atenções sobre vigilância é dedicada à complexidade do MRSA (Heaton et al., 2020).

Casos de infecções por MRSA fora de ambientes hospitalares têm aumentado através dos anos no mundo (Weiner-Lastingeret et al., 2024). Geneticamente, CA-MRSA é diferente de HA-MRSA por produzir frequentemente citotoxinas e PVL, além de possuir um tipo pequeno de *SCCmec*. Casos de CA-MRSA geralmente causam infecções leves, como de tecidos moles e pele. Em adicional, pesquisas moleculares epidêmicas evidenciaram que cepas de CA-MRSA podem também afetar pacientes em ambientes de assistência médica (Algammal et al., 2020)..

Uma publicação de Cassini et al. (2019), estimou-se que quase 150.000 infecções por MRSA ocorrem todo ano em países da União Europeia (UE) e na Área Econômica Europeia (AEE), resultando em um número de mortes atribuídas superior a 7.000.

Informações de monitoramento de nações da Ásia do Sul e da região do Leste e Pacífico Ocidental, divulgadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), indicam que *S. aureus* é um agente patogênico relevante em infecções, apresentando uma taxa de MRSA que varia de 1,0 a 84% (Who, 2014).

Nos Estados Unidos, *S. aureus* destacou-se como o patógeno mais comum em infecções, conforme indicado pela *National Healthcare Safety Network*, que reuniu informações de cerca de 2.000 hospitais. Especificamente, o *S. aureus* foi identificado como o patógeno mais frequente em casos de pneumonia associada à ventiladores e em infecções relacionadas a intervenções cirúrgicas. A proporção dos isolados variou entre 43% e 58%, dependendo do tipo de infecção ou da unidade hospitalar em questão (Monaco et al., 2017).

Situação semelhante também ocorre na América do Sul, onde o MRSA ocasiona cerca de 50% de todas as infecções por *S. aureus* em grande parte dos países (Gregorio et al., 2023). Arias et al. (2017) reportaram as menores taxas de infecção por MRSA na Colômbia e Equador, 22% e 29%, respectivamente, e as maiores na Venezuela, México (57%) e Brasil (62%).

O Relatório Global de Resistência Antimicrobiana (GLASS) 2022, trouxe dados globais de prevalência de resistência antimicrobiana, baseados em dados comunicados por 87 países. O relatório mostra que a prevalência global de MRSA está aumentando, passando de 16,6% em 2017 para 18,3% em 2020. A prevalência média global de infecção

da corrente sanguínea (ICS) causada por MRSA é de 35%, mas quando se consideram países com maior cobertura de testes e melhores condições econômicas, esta proporção é de 7%.

Em relação ao MSSA, os casos se tornaram predominantes ao longo dos anos na América do Sul, tanto em infecções comunitárias como hospitalares, fato que inclui o Brasil. Em uma coorte multicêntrica sobre bacteremias realizada em 58 hospitais de cinco países da América do Sul, 59% das infecções foram de responsabilidade do MSSA, contra 41% dos MRSA (Gregorio et al., 2023). Esses dados reforçam a necessidade de atenção a cepas de MSSA, sendo esse um dos principais agentes etiológicos em muitos contextos clínicos, exigindo que a vigilância e a adaptação de protocolos terapêuticos sejam contínuas (Menezes et al., 2024).

A dinâmica das populações de *S. aureus* tem sido marcada pela seleção de determinadas linhagens resistentes a antimicrobianos que se destacam em regiões específicas. A investigação de surtos e a epidemiologia de doenças infecciosas demandam a habilidade de identificar e caracterizar as linhagens patogênicas, a fim de oferecer dados sobre as fontes dos surtos, os quais podem auxiliar nas iniciativas de controle. O sistema de nomenclatura global atual para as cepas de *S. aureus* emprega métodos de tipagem molecular recomendados e padronizados, como a tipagem por *Multilocus sequence typing* (MLST) e a tipagem SCCmec. Esses métodos são úteis para determinar o tipo de sequência (ST) da cepa bacteriana, suas linhagens genéticas e seus complexos clonais (CC) (Jolley; Bray; Maiden, 2018).

## 2. JUSTIFICATIVA

Em virtude da problemática clínica e epidemiológica global, a maioria dos estudos na atualidade sobre bacteremia por *S. aureus* tem dado ênfase para MRSA, no entanto, MSSA é altamente prevalente, podendo apresentar desfechos clínicos piores em grupos de risco específicos, além de ser responsável por uma significativa proporção de infecções graves (Urriago-Osorio et al., 2025). Neste cenário, a pesquisa integrada de dados microbiológicos, clínicos, moleculares e epidemiológicos de pacientes com bacteremia, por esse patógeno, fornece importantes informações para o manejo terapêutico, trará informações sobre essa bactéria na instituição e orientará políticas de controle de infecção, além de possibilitar a análise de como o Covid-19 influenciou nesse cenário. Por isso, esse estudo se justifica pela necessidade de uma avaliação mais abrangente de casos de bacteremia por MSSA em um hospital terciário, procurando

entender melhor as causas envolvidas na ocorrência dessas infecções, além da sua evolução e desfecho.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Analisar a influência da pandemia de Covid-19 na incidência e no padrão de resistência aos antimicrobianos de *S. aureus* isolados de hemoculturas, em um hospital terciário, localizado no sul do Brasil.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Descrever a frequência de isolados de *S. aureus* em bacteremias, de janeiro de 2014 a dezembro de 2023;
- Comparar o percentual de resistência aos antimicrobianos de MSSA e MRSA nos períodos pré-pandemia e pandemia de Covid-19;
- Classificar os isolados de *S. aureus* de acordo com o antibiograma e determinar a densidade de incidência por 1.000 pacientes-dia;
- Investigar a presença do gene *mecA* em *S. aureus* identificados em hemoculturas nos períodos pré-pandemia e pandemia de Covid-19;
- Determinar a densidade de incidência por 1.000 pacientes-dia de MSSA, MRSA e OS-MRSA, de janeiro de 2014 a dezembro de 2023;
- Analisar os dados clínicos de pacientes com bacteremia por *S. aureus* e correlacionar com o desfecho dos pacientes.

### **4. METODOLOGIA**

#### **4.1 Delineamento do Estudo**

O presente trabalho trata-se de um estudo descritivo e transversal, realizado com *S. aureus* isolados de pacientes com bacteremia, no período de janeiro de 2024 a dezembro de 2023.

#### **4.2 Cenário da Pesquisa**

A pesquisa teve como cenário o Hospital Universitário (HU), um órgão suplementar da Universidade Estadual de Londrina (UEL), entidade sem fins lucrativos, que se dedica ao ensino, pesquisa e extensão de serviços à comunidade, pela prestação de atendimento universal. É um hospital terciário, centro de referência para o SUS na região

norte do estado do Paraná, Brasil. Atende pacientes de aproximadamente 250 municípios do Paraná e de mais de 100 cidades de outros estados. O HU/UEL tornou-se centro de referência no atendimento à Covid-19 na 17ª Regional de Saúde do Paraná, quando o número de leitos de internação passou de 300 para 450 e o de terapia intensiva de 20 para 95 no período pandemia (março de 2020 a março de 2023).

#### 4.3 Critérios de Seleção

##### 4.3.1 Critérios de inclusão:

Foram incluídos resultados de hemoculturas, positivas para *S. aureus*, obtidas por via periférica de pacientes internados entre janeiro 2014 e dezembro de 2023. Foram estudadas uma amostra de *S. aureus* por paciente, que faziam parte da Coleção de Microrganismos do setor de microbiologia do hospital.

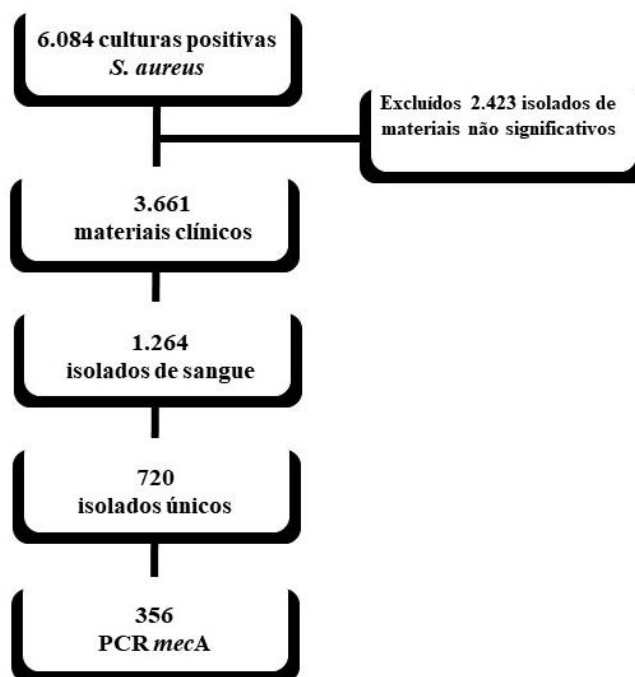
##### 4.3.2 Critérios de exclusão:

Foram excluídas hemoculturas obtidas via cateter, positivas para mais de um tipo de microrganismo e culturas de pacientes que não contemplavam todas as informações pertinentes à pesquisa, como dados clínicos e laboratoriais incompletos. Foram excluídos, ainda, isolados de *S. aureus* que não se desenvolveram após reativação do estoque.

#### 4.4 Amostras do Estudo

No período de janeiro de 2014 a dezembro de 2023, 6.084 foram identificadas como culturas positivas para *S. aureus*, sendo 1.264 de pacientes com bacteremia. Destas, 720 amostras foram identificadas como hemoculturas únicas, obtidas por via periférica e utilizadas para o estudo epidemiológico. Para os estudos microbiológicos e moleculares, foram selecionadas 356 amostras de *S. aureus*, da Coleção de Microrganismos do Laboratório de Microbiologia do hospital, de acordo com a disponibilidade e viabilidade dos isolados, (Figura 1).

**Figura 1.** Fluxograma da seleção de culturas positivas para *Staphylococcus aureus* para a análises epidemiológica, microbiológica e molecular.



#### 4.5 Identificação e Reativação das amostras de *S. aureus*

As amostras foram identificadas previamente pelo Sistema Automatizado Vitek2® (bioMérieux, França), estocadas a -20°C até o momento do estudo. As amostras foram reativadas em caldo de soja e tripticaseína (TSB) para os estudos microbiológico e molecular, incubadas por 24 horas a 37°C. Após, os isolados foram subcultivados em ágar cromogênio e ágar manitol salgado para avaliação das características fenotípicas como: pureza da cultura, aspecto das colônias e coloração de Gram. Posteriormente, foi realizado o teste de Dnase para confirmação da espécie (Cunha; Sinzato; Silveira, 2004; Jorgensen, 2015; Koneman et al., 2001).

#### 4.6 Determinação Fenotípica da Resistência aos Antimicrobianos

A resistência aos antimicrobianos foi determinada previamente pelo Sistema Automatizado Vitek2® (bioMérieux, França). Para os isolados selecionados para análise molecular utilizou-se a técnica de Disco Difusão de acordo com o BrCast/EUCAST (2024).

#### 4.7 Caracterização dos Antibiótipos

Os isolados foram categorizados em antibiótipos de acordo com o padrão de resistência aos antimicrobianos: oxacilina, penicilina, eritromicina, clindamicina, ciprofloxacina, gentamicina, sulfametoxazol-trimetoprim, rifampicina, linezolid e tigeciclina (tabela I).

**Tabela 1.** Caracterização dos antibiótipos de *Staphylococcus aureus*, de acordo com padrões de resistência a antimicrobianos.

Antibiótipos	OX	PN	E	CLI	CIP	GN	SXT	RIF	LZD	TIG
I	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S
II	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S
III	R	R	R	R	R	S	S	S	S	S
IV	R	R	R	S	R	S	S	S	S	S
V	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S
VI	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S
VII	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S
VIII	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

Legenda: OX – oxacilina, PN – penicilina, E – eritromicina, CLI – clindamicina, CIP – ciprofloxacina, GN – gentamicina, SXT – sulfametoxazol-trimetoprim, LZD - linezolid, TIG – tigeciclina, R – resistente, S – sensível.

#### 4.8 Determinação Genotípica da Presença do gene *mecA*

As reações de PCR para a detecção do gene *mecA* foram realizadas conforme os parâmetros descritos por Murakami et al. (1991). A amplificação do gene foi feita conforme descrito por Milheiriço et al. (2007). Em todas as reações realizadas foram utilizadas linhagens de referência internacional, como controle positivo (*S. aureus* ATCC 33591) e negativo (*S. aureus* ATCC 25923).

#### 4.9 Determinação da Densidade de Incidência de MRSA, MSSA e OS-MRSA

A densidade de incidência de bacteremia por *S. aureus* por 1.000 pacientes-dia, de acordo com o padrão de resistência aos  $\beta$ -lactâmicos, foi determinada pela razão entre o número de casos novos identificados e o número de pacientes-dia, identificados entre janeiro de 2014 a dezembro de 2023.

#### 4.10 Avaliação dos Dados Clínicos dos Pacientes

Foi realizado a caracterização epidemiológica de 184 pacientes, através dos dados clínicos coletados dos prontuários eletrônicos do sistema Medview®. Os dados foram coletados e avaliados seguindo as variáveis: idade, sexo, setor de internação, origem da amostra, espécie bacteriana identificada, perfil de resistência antimicrobiana, data de admissão hospitalar e desfecho.

#### 4.11 Avaliação Estatística

Foi feita análise estatística dos dados obtidos utilizando o programa IBM SPSS 20.0. (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp). Foram realizados testes *t Student e Mann Witney*, quando apropriado.

#### 4.12 Aspectos Éticos

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa de Seres Humanos sob o número CAAE: 80467624.2.0000.5231 e aprovado de acordo com Parecer Consubstanciado, número 7.118.248.

### **5. LOCAL DO ESTUDO**

As amostras bacterianas, a coleta de dados clínicos e os testes fenotípicos e genotípicos foram realizados no Hospital Universitário - Universidade Estadual de Londrina (HU/UEL). Este é um hospital escola, terciário, e um centro de referência para cuidados de saúde no norte do Paraná.

## 6. RESULTADOS

Será apresentado no formato de um resumo, intitulado:

Incidência e resistência de *Staphylococcus aureus* em bacteremias: o impacto da pandemia de Covid-19 – publicado no periódico *The Brazilian Journal Infectious Diseases* – Qualis B2 – Índice de Impacto 2.8.

É um manuscrito que será encaminhado para o periódico *Journal of Hospital Infection* - Índice de Impacto 3.1, Qualis A2, intitulado:

Influência da pandemia de Covid-19 na incidência de *Staphylococcus aureus* em hemoculturas: análise clínica e molecular em um hospital terciário do sul do Brasil.

## 6.1 – Resumo: Incidência e resistência de *Staphylococcus aureus* em bacteremias: o impacto da pandemia de Covid-19

**Resumo:** Introdução/Objetivo: *S. aureus* está associado a bacteremias e reconhecida capacidade de desenvolver resistência aos antimicrobianos. A pandemia de Covid-19 impactou significativamente os padrões de resistência bacteriana, especialmente em ambientes hospitalares, devido ao uso empírico ampliado de antibióticos, à sobrecarga dos serviços de saúde e ao aumento do tempo das internações. Este estudo teve como objetivo analisar a densidade de incidência e o perfil de *S. aureus* sensível e resistente à meticilina de isolados de hemocultura, MSSA e MRSA, respectivamente. Métodos: Estudo retrospectivo realizado em um hospital de alta complexidade da região sul do Brasil, com isolados clínicos de bacteremia por *S. aureus*, entre os anos de 2014 a 2023 (contextos pré e pandêmico). Os dados foram extraídos do sistema laboratorial/hospitalar. Resultados: O coeficiente de incidência de MSSA foi superior à de MRSA ao longo do período analisado, com pico de 0,71/1.000 pacientes-dia registrado em 2021, ano crítico da pandemia de covid-19. A densidade de incidência média de MRSA manteve-se relativamente estável, em torno de 0,30/ 1.000 pacientes-dia. O aumento da incidência de MSSA foge do padrão esperado e observado em outros estudos. Ao comparar os períodos pré-pandêmico (janeiro de 2014 a fevereiro de 2020) e pandêmico/pós-pandêmico (março de 2020 a dezembro de 2023), observou-se um aumento significativo da resistência do MSSA aos antimicrobianos: eritromicina, clindamicina e sulfametoxazol-trimetoprima, com taxa de resistência à eritromicina atingindo 56,1%. Por outro lado, entre os isolados de MRSA, os perfis de resistência permaneceram estáveis, exceto para a clindamicina, que apresentou redução significativa da resistência no período. Conclusão: O estudo evidenciou variações diferentes na incidência e no perfil de resistência de *S. aureus*. O aumento de resistência do MSSA a outros antimicrobianos reforça a importância da vigilância microbiológica e da implementação de estratégias efetivas no gerenciamento de antimicrobianos, especialmente, em cenários de crise sanitária.

6.2 - **Manuscrito 1:** Influência da pandemia de Covid-19 na incidência de *Staphylococcus aureus* em hemoculturas: análise clínica e molecular em um hospital terciário do sul do Brasil.

**Resumo:** *Staphylococcus aureus* é um importante patógeno humano que tem grande impacto na saúde pública, sendo um dos agentes responsáveis por infecções relacionadas a serviços de saúde, exercendo um significativo desafio para a rotina clínica devido sua capacidade de desenvolver resistência a diversos antimicrobianos, especialmente em infecções de corrente sanguínea. Foi realizado um estudo retrospectivo, com o objetivo de determinar a incidência de *S. aureus* isolados de pacientes com bacteremia, de um hospital terciário, num período de dez anos, e avaliar o impacto da pandemia de Covid-19 na resistência a antimicrobianos. Foram incluídas 720 amostras de diferentes unidades de internação do hospital, de pacientes com confirmação de bacteremia, com identificação microbiológica. Os dados mostraram que houve uma predominância de MSSA comparado com o MRSA por todo o período, com um aumento expressivo na incidência do MSSA entre os anos de 2020 e 2021. O antibiótipo V aumentou durante a pandemia. Visualizou-se uma elevação estatisticamente significativa da resistência de MSSA nos antibióticos eritromicina ( $p=0,009$ ) e clindamicina ( $p=0,046$ ) no período da pandemia, o que reforça a necessidade de uma vigilância microbiológica, implementação de medidas de controle de infecções e um gerenciamento de uso de antimicrobianos. Entre o período analisado, houve 26 casos confirmados de OS-MRSA, em que sua incidência reduziu ao longo do tempo e chegou a zero nos anos mais recentes. Em análise geral, a bacteremia por MSSA de origem hospitalar durante a pandemia caiu e o uso prévio de  $\beta$ -lactâmico serviu como efeito protetor em relação ao óbito nas infecções. Com isso, observou-se que a pandemia por Covid-19 impactou nos padrões de incidência e resistência do *S. aureus*, o que fortalece a necessidade de monitorização dessa situação pós-período pandêmico, bem como a revisão periódica dos protocolos terapêuticos institucionais, baseados no gerenciamento de uso e padronização de antimicrobianos integrado.

**Palavras chaves:** *Staphylococcus aureus*; Resistência aos antimicrobianos; Infecções hospitalares; OS-MRSA.

## Abstract

*Staphylococcus aureus* is an important human pathogen with a significant impact on public health. It is one of the agents responsible for healthcare-associated infections, posing a significant challenge to routine clinical practice due to its ability to develop resistance to several antimicrobials, especially in bloodstream infections. A retrospective study was conducted to assess the incidence density and antimicrobial resistance profile of *S. aureus* isolates, identify cases of OS-MRSA, and analyze the impact of the COVID-19 pandemic on these infections. This study used blood culture samples obtained from a tertiary hospital in southern Brazil between 2014 and 2023. A total of 720 samples from different hospital inpatient units were included, from patients with confirmed bacteremia and microbiological identification. The data showed a predominance of MSSA compared to MRSA throughout the period, with a significant increase in MSSA incidence between 2020 and 2021. Antibiotype V increased during the pandemic. A statistically significant increase in MSSA resistance to the antibiotic's erythromycin ( $p=0.009$ ) and clindamycin ( $p=0.046$ ) was observed during the pandemic, reinforcing the need for microbiological surveillance, implementation of infection control measures, and antimicrobial management. During the analyzed period, there were 26 confirmed cases of OS-MRSA, whose incidence decreased over time and reached zero in recent years. Overall, hospital-acquired MSSA bacteremia decreased during the pandemic, and prior use of  $\beta$ -lactams served as a protective effect against death from infections. Thus, it was observed that the COVID-19 pandemic impacted the incidence and resistance patterns of *S. aureus*, which reinforces the need for monitoring this post-pandemic situation, as well as the periodic review of institutional therapeutic protocols, based on the management of integrated use and standardization of antimicrobials.

**Keywords:** *Staphylococcus aureus*; Antimicrobial resistance; Hospital infections; OS-MRSA.

## INTRODUÇÃO

*Staphylococcus aureus* é uma bactéria comensal comum da pele e das mucosas humanas, mas também é um importante agente patogênico envolvido em infecções cutâneas superficiais até condições potencialmente fatais, como endocardite, pneumonia e sepse. Sua capacidade de adquirir resistência a múltiplas classes de antimicrobianos, impulsionada por alterações genéticas, representa uma ameaça crescente à saúde pública global (Lee et al., 2018). A emergência de cepas resistentes, especialmente à meticilina (*Methicillin-resistant S. aureus* – MRSA), tem sido observada tanto em ambientes hospitalares quanto na comunidade (Howden et al., 2023).

A pandemia de Covid-19, iniciada em março de 2020, trouxe desafios inimagináveis para os sistemas de saúde de todo o mundo, aumentando a demanda e permanência hospitalar. A utilização de antimicrobianos por pacientes críticos, internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), assim como por indivíduos portadores de casos leves de Covid-19, muitas vezes sem indicação clínica, impulsionaram a resistência a antimicrobianos em todo mundo (Weiner-Lastinger et al., 2022).

Apesar da relevância clínica de *S. aureus*, dados da epidemiologia hospitalar e impacto da pandemia de Covid-19 na resistência antimicrobiana, em diferentes regiões do Brasil, ainda são limitados. Estudos retrospectivos são fundamentais para compreender a dinâmica local da resistência, detectar possíveis surtos, subsidiar estratégias eficazes de controle e customizar protocolos de tratamento. Dessa maneira, o presente estudo teve por objetivo determinar a incidência de *S. aureus* isolados de pacientes com bacteremia, de um hospital terciário, num período de dez anos, e avaliar o impacto da pandemia de Covid-19 na resistência a antimicrobianos.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram incluídos no estudo um isolado clínico de *S. aureus* por paciente, com bacteremia, no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2023. Foram excluídos *S. aureus* isolados de hemoculturas obtidos por via cateter e os que não foram submetidos a avaliação da sensibilidade a antimicrobianos.

A frequência de *S. aureus* em hemoculturas e o perfil de resistência antimicrobiana foram obtidas por meio do sistema de informação hospitalar (Labhos® e Medview® – Aghata Healthcare). O período de janeiro de 2014 a fevereiro de 2020 foi considerado pré-pandemia, enquanto março de 2020 a março de 2023 período de pandemia de Covid-19.

A identificação das espécies bacterianas e a avaliação da resistência aos antimicrobianos foram realizadas previamente por meio do sistema automatizado VITEK® 2 (bioMérieux, França). Posteriormente a confirmação do perfil de resistência a antimicrobianos foi conduzida por meio dos métodos de disco-difusão, conforme as diretrizes do BrCAST (*Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) (2024), para posterior teste de detecção do gene de resistência *mecA*.

Com base no perfil de cada isolado, foi identificado o antibiograma, uma classificação deste estudo. Os antibiogramas foram classificados conforme o perfil de sensibilidade/resistência aos antimicrobianos. Os antimicrobianos testados incluíram: oxacilina (OX), penicilina (PN), eritromicina (E), clindamicina (CLI), ciprofloxacino (CIP), gentamicina (GN), sulfametoxazol-trimetoprim (SXT), rifampicina (RIF), vancomicina (VAN), linezolida (LZD) e tigeciclina (TIG). A partir dos resultados de sensibilidade (S) e resistência (R), foram definidos os antibiogramas, que representam os padrões específicos de resistência de cada isolado e cada padrão foi identificado com um numeral romano.

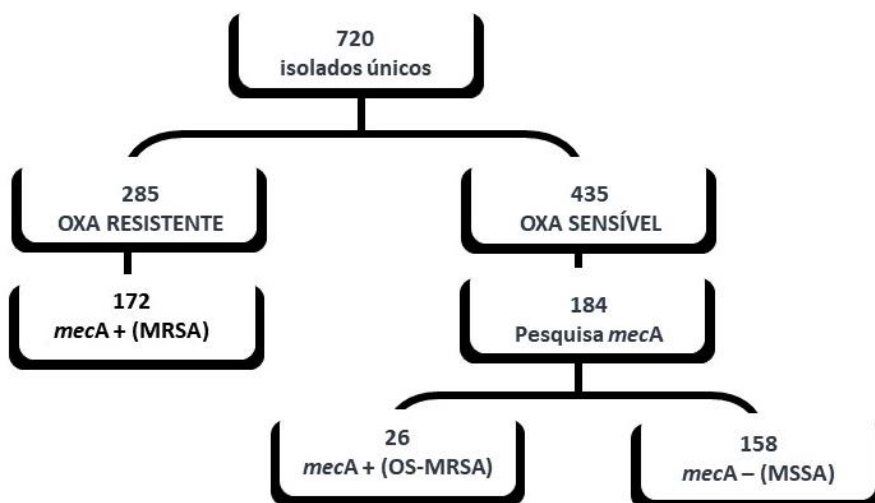
A densidade de incidência de bacteremia por *S. aureus* por 1.000 pacientes-dia foi determinada pela razão entre o número de casos novos identificados e o número de pacientes-dia, por ano. Para a detecção do gene *mecA*, as Reações em Cadeia da Polimerase (PCR) foram realizadas conforme os parâmetros descritos por Murakami et al. (1991).

Os dados clínicos foram analisados utilizando-se o software SPSS versão 29.0.1.0. Foram realizadas análises descritivas, com frequências absolutas e relativas para variáveis categóricas e medidas de tendência central e dispersão para variáveis contínuas. A tendência temporal de resistência foi avaliada por meio do teste de tendência de Cochran-Armitage, com nível de significância de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

No período de janeiro de 2014 a dezembro de 2023 foram identificadas 1.264 hemoculturas positivas para *S. aureus*. Destas, foram selecionadas 720 amostras únicas para estudo epidemiológico e 356 para estudo microbiológico e molecular.

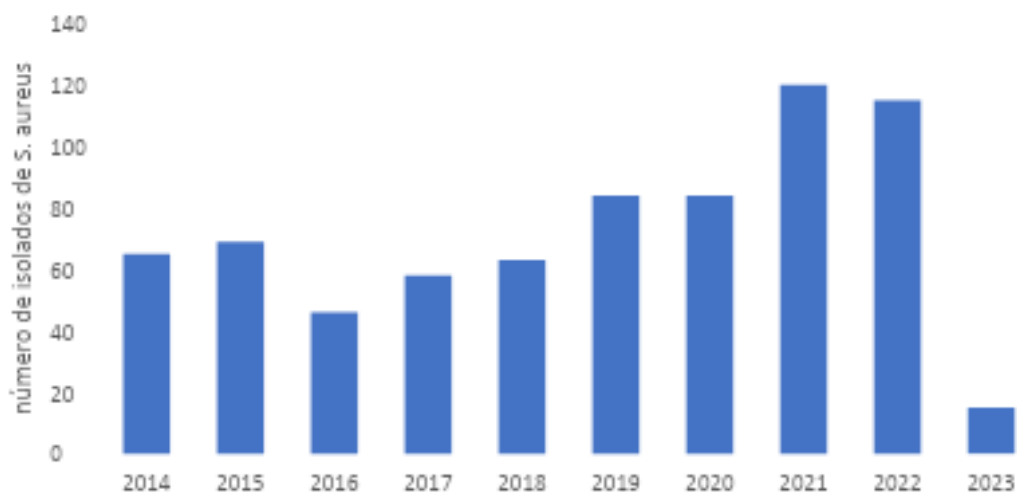
**Figura 1.** Distribuição de seleção das 720 amostras de *Staphylococcus aureus* no período de 2014 a 2023.



Legenda: OXA - oxaciliana; MRSA - *Methicillin-resistant S. aureus*; MSSA - *Methicillin-susceptible S. aureus*; OS-MRSA - *Oxacillin-susceptible mecA-positive Staphylococcus aureus*

Durante os anos, observa-se um aumento progressivo no número de casos de bacteremia por *S. aureus*, com 120 casos em 2021, durante a pandemia, conforme Figura 2.

**Figura 2.** Distribuição do número de isolados únicos de *Staphylococcus aureus* por ano das amostras obtidas de hemoculturas entre janeiro de 2014 a fevereiro de 2023.



Os antimicrobianos que apresentaram os maiores índices de resistência entre os MSSA foram penicilina, eritromicina e clindamicina. A resistência a eritromicina de 57% durante a pandemia foi significativamente maior ( $p$  0,002) em comparação ao período anterior, da mesma forma que para clindamicina ( $p$  0,027), indicado na Tabela 1.

**Tabela 1.** Percentual de resistência aos antimicrobianos de *Staphylococcus aureus* sensíveis à meticilina (MSSA) do período pré-pandemia (janeiro 2014 até fevereiro 2020) e pandemia (março 2020 até março de 2023) de Covid-19.

MSSA	Pré-pandemia		Pandemia		$\rho$ -valor
	n	%	n	%	
penicilina	194	82,9	160	80	0,377
eritromicina	102	43,6	114	57,5	0,002
clindamicina	90	38,5	97	48,5	0,027
ciprofloxacina	3	1,3	4	2	0,649
gentamicina	1	0,4	2	1	0,41
sulfametoxazol-trimetoprima	2	0,9	5	2,5	0,158
rifampicina	0	0	0	0	0
vancomicina	0	0	0	0	0
linezolid	0	0	0	0	0
tigeciclina	0	0	0	0	0

Com relação às amostras de MRSA, embora durante a pandemia tenha ocorrido um aumento na resistência para eritromicina e ciprofloxacina, este não foi significativo. Por outro lado, a resistência a clindamicina (69%) foi significativamente menor ( $p$  0,003) no período da pandemia (Tabela 2).

**Tabela 2.** Percentual de resistência aos antimicrobianos de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina do período pré-pandemia (janeiro 2014 até fevereiro 2020) e pandemia de Covid-19 (março 2020 até março de 2023).

MRSA	jan 2014 a fev 2020		mar 2020 a fev 2023		$\rho$ -valor
	n	%	n	%	
eritromicina	150	88,8	105	90,5	0,738
clindamicina	141	83,4	80	69,0	0,003
ciprofloxacina	143	84,6	100	86,2	0,736
gentamicina	15	8,9	6	5,2	0,169
sulfametoxazol-trimetoprima	11	6,5	9	7,8	0,647
rifampicina	0	0	0	0	0
vancomicina	0	0	0	0	0
linezolid	0	0	0	0	0
tigeciclina	0	0	0	0	0

A análise da Tabela 3 possibilitou visualizar que, o antibiótipo III teve uma queda significativa ao longo dos anos, com uma densidade de incidência de 0,22 pré-pandemia para 0,02 na pandemia. O antibiótipo V teve um aumento durante a pandemia, tendo uma incidência de 0,23 casos/1.000 pacientes-dia.

Embora os casos de penicilina sensível, representado pelo antibiótipo VIII, apresentou um aumento do período pré-pandemia (0,11) para o período da pandemia (0,16), esse dado não o torna significativo, entretanto, o antibiótipo VII que indica a resistência ao mesmo antibiótico, teve um aumento estatisticamente significativo.

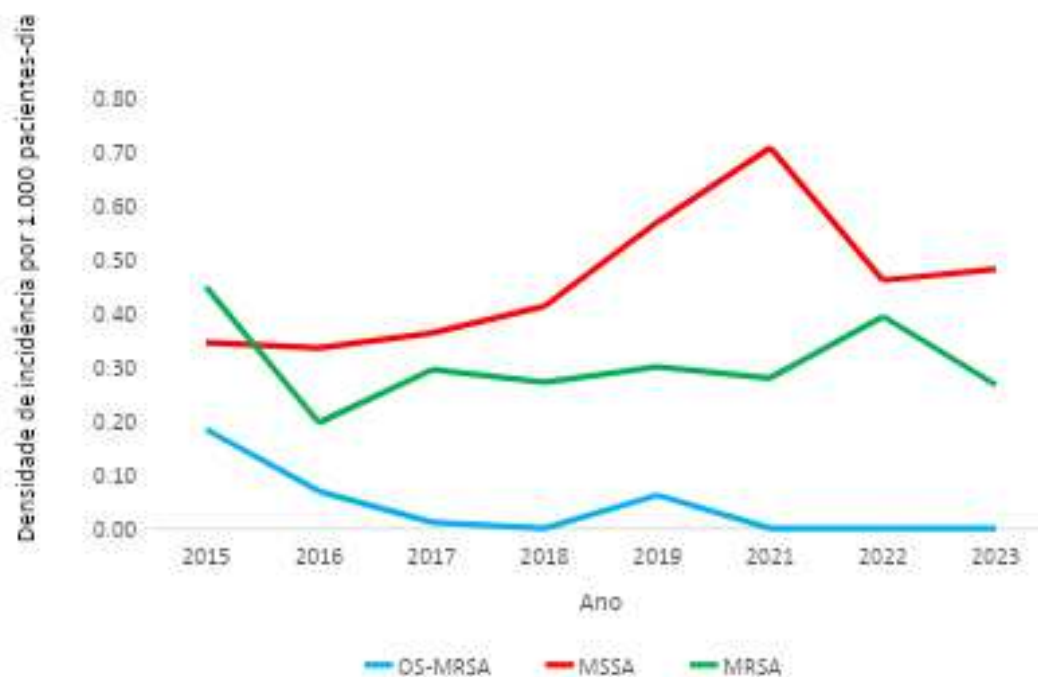
**Tabela 3.** Densidade de incidência de Antibiótipos de *S. aureus* por 1.000 pacientes-dia, do período pré-pandemia (janeiro 2014 até fevereiro 2020) e pandemia de Covid-19 (março 2020 até março de 2023).

Antibiótipo	Antimicrobianos Resistentes	Pré-pandemia	Pandemia	$\rho$ -valor
I	OX, PN, E, CLI, CIP, GN, SXT, RIF	0,02	0	0,795
II	OX, PN, E, CLI, CIP, GN	0,01	0,02	0,039
III	OX, PN, E, CLI, CIP	0,22	0,02	0,039
IV	OX, PN, E, CIP	0	0,01	0,005
V	PN, E, CLI	0,13	0,23	0,008
VI	OX, PN	0,03	0,02	0,246
VII	PN	0,19	0,16	0,017
VIII	PN Sensível	0,11	0,16	0,259
	Outros	0,05	0,1	0,816

Legenda: OX - Oxacilina; PN – penicilina; E – eritromicina; CLI – clindamicina; CIP – ciprofloxacina; GN – gentamicina; SXT – sulfametoxazol-trimetoprim; RIF – rifampicina.

A Figura 3 representa o desenvolvimento temporal da densidade de incidência de *S. aureus* por 1.000 pacientes-dia. Durante o período de estudo, a densidade de incidência média de MSSA por 1.000 pacientes-dia foi de 0,47, tendo chegado a 0,71 em 2021. Já a densidade média de MRSA foi 0,30 tendo variado de 0,20 a 0,45, durante o período de dez anos.

**Figura 3.** Densidade de incidência de *Staphylococcus aureus* por 1.000 pacientes-dia, de acordo com a sensibilidade à meticilina, 2014-2023, Brasil.



Legenda: MSSA (*Methicillin-Susceptible S. aureus*); MRSA (*Methicillin-Resistance S. aureus*); OS-MRSA – *Oxacilin-susceptible MRSA*).

A densidade de incidência de casos confirmados de OS-MRSA por testes moleculares durante o período analisado sofreu uma redução acentuada ao longo dos anos, tendo um valor inicial de 0,18 casos em 2015, seguido de uma queda significativa e chegando a zero em 2018. Uma leve elevação de 0,06 casos ocorreu em 2019, posteriormente sem casos identificados nos próximos anos.

Tabela 4. Características clínicas de 184 pacientes com isolados de MSSA com relação com óbito no período da pandemia (março 2020 até março de 2023), Brasil.

Variável	MSSA N (%)	p-Valor	OR Óbito - 95% IC	OR Alta - 95% IC
• UTI	40 (35)	0,002	1,8 (1,264 – 2,563)	0,491 (0,295 – 0,816)
• Infecção Hospitalar	31 (27)	0,002	0,407 (0,206 - 0,802)	1,865 (1,288 – 2,701)
• Doença Renal Crônica (DRC)	27 (25)	0,02	0,535 (0,290 – 0,986)	1,579 (1,212 – 2,224)
• Hemodiálise – IRC	23 (20)	0,013	0,473 (0,232 – 0,965)	1,649 (1,178 – 2,309)
• Hemodiálise – IRA	26 (22)	0,001	1,868 (1,343 – 2,598)	0,392 (0,190 – 0,809)
• Cateter no momento da coleta	66 (57)	0,035	1,526 (1,006 – 2,316)	0,673 (0,467 – 0,971)

• Infecção Prévia Cutânea	19 (17)	0,005	0,296 (0,104 – 0,845)	1,908 (1,391 – 2,616)
• Infecção Prévia Pulmonar	48 (42)	0,005	1,753 (1,176 – 2,613)	0,561 (0,365 – 0,862)
• Tratamento prévio com $\beta$ -lactâmico	63 (55)	0,024	0,609 (0,407 – 0,911)	1,704 (1,001 – 2,901)
Desfecho				
• Melhora clínica e alta	59 (52)			
• Óbito	55 (48)			

Legenda: UTI – Unidade de Terapia Intensiva; IRC – Infecção Renal Crônica; IRA – Infecção Renal Aguda.

Durante a pandemia, pacientes que estavam na UTI apresentaram maior risco de óbito (OR = 1,8 - IC 95%: 1,264-2,563;  $p=0,002$ ), além dos fatores como ter IRA, cateter no momento da coleta da hemocultura e o foco da infecção ser pulmonar, também se relacionaram com a maior probabilidade de morte. Tratamento prévio com  $\beta$ -lactâmico teve efeito protetor e maior chance de melhora clínica, e curiosamente, pacientes que tiveram infecção hospitalar, possuíram maiores chances de receber alta (OR = 1,865 - IC 95%: 1,288-2,701).

**Tabela 5** - Características clínicas de 184 pacientes com isolados de MSSA com relação com o período da pré-pandemia (janeiro 2014 até dezembro 2019) e pandemia (março 2020 até março de 2023), Brasil.

Variável	MSSA N (%)	$\rho$ -Valor	OR Pré Pandemia - 95% IC	OR Pandemia - 95% IC
<b>Desfecho clínico (Óbito vs Alta)</b>		0,017	0,559 (0,339 - 0,920)	1,292 (1,051 - 1,588)
Pré Pandemia				
• Alta	37 (70)			
• Óbito	16 (30)			
Pandemia				
• Alta	59 (52)			
• Óbito	55 (48)			
<b>Origem da Infecção (Hospitalar vs comunitária)</b>		0,002	1,891 (1,249 - 2,861)	0,653 (0,489 - 0,872)
Pré-Pandemia				
• Hospitalar	35 (60)			
• Comunitária	23 (30)			

#### Pandemia

- Hospitalar 31 (27)
- Comunitária 59 (73)

A comparação entre os períodos da pandemia, conforme Tabela 5, mostrou que o risco de óbito durante a pandemia foi maior que o período pré-pandemia e que as chances de os pacientes terem uma infecção hospitalar na pandemia caiu, sendo mais prevalente as infecções comunitárias.

### DISCUSSÃO

No Brasil, esforços vêm sendo realizados para intensificar a vigilância da resistência antimicrobiana, impulsionados por políticas públicas como o Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (PNPCIRAS) e o Plano Nacional de Prevenção da Resistência aos Antimicrobianos (Anvisa, 2021). No cenário global, o Relatório Global de Vigilância da Resistência Antimicrobiana (*Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022, 2022*) apontou um aumento na prevalência de MRSA, que passou de 16,6%, em 2017, para 18,3%, em 2020. A média global de infecção da corrente sanguínea (ICS) causada por MRSA foi estimada em 35%.

O aumento expressivo de bacteremias por *S. aureus* observado na instituição, principalmente durante a pandemia, reflete uma tendência semelhante descrita em outros países. Sánchez-Osuna e colaboradores (2024), em uma análise genômica realizada na Espanha com isolados entre 2014 a 2022, observaram um aumento de aproximadamente 140% nos episódios de bacteremia por *S. aureus* durante o período pandêmico. De forma semelhante, o Relatório Anual Epidemiológico do Reino Unido (2024-2025), indicou um aumento aproximado de 57% na taxa geral de bacteremia por *S. aureus* durante a pandemia, em comparação ao início do reporte obrigatório (2011-2012). Esses dados mostram que esse aumento pode ser resultado de um conjunto multifatorial, podendo envolver questões hospitalares, microbiológicas e sociais, agravados pelos desafios impostos pela pandemia de Covid-19.

A análise da Tabela 1 revela mudanças estatisticamente significativas na resistência a vários antibióticos, justificando os possíveis impactos da pandemia por Covid-19 sobre o controle de infecção hospitalar e a prescrição de antimicrobianos. O aumento significativo da resistência a eritromicina pode ser relacionado a uma exposição maior a antibióticos do grupo dos macrolídeos durante a pandemia, principalmente ao uso

da azitromicina, que foi amplamente disseminado como tratamento empírico de pacientes com Covid-19, mesmo com escassez de comprovação da sua eficácia nesses casos. Com isso, uma pressão seletiva pode ter surgido por conta do uso indiscriminado, favorecendo a resistência a outros macrolídeos em cepas de MSSA (Nori et al., 2021).

Whitaker e colaboradores (2024), em um estudo no Rio de Janeiro, analisaram o impacto do uso empírico da azitromicina durante a pandemia de Covid-19 e observaram um aumento da resistência antimicrobiana de *S. aureus*, principalmente frente aos macrolídeos, como a eritromicina, reforçando a associação do manejo empírico da azitromicina com a seleção de cepas resistentes. Também foi apontado pelos autores que, devido ao aumento do uso desse antimicrobiano, mudanças clonais ocorreram entre os isolados, contribuindo não apenas para o aumento da resistência, mas também para a substituição de linhagens mais sensíveis.

Com a clindamicina a situação foi semelhante, em que seu aumento na resistência no período pandêmico pode ser um reflexo do uso intensificado durante as internações prolongadas, visto que é um antimicrobiano muito utilizado em infecções de pele e partes moles. Embora exiba percentuais relativamente baixos, o aumento da resistência ao sulfametoxazol-trimetoprim pode estar associado ao uso profilático ou até terapêutico durante internações longas em pacientes imunocomprometidos com Covid-19 grave (Hashad et al., 2022).

A resistência à penicilina permaneceu alta em ambos os períodos, fato amplamente relacionado em isolados de MSSA por conta da produção de  $\beta$ -lactamases, característica já ligada nesse fenótipo (Guo et al., 2020). Os antibióticos gentamicina e ciprofloxacino também não apresentaram mudanças estatisticamente significativas entre os períodos.

Fato interessante ocorreu com a rifampicina e linezolida, em que nenhum dos períodos analisados houve resistência registrada, sugerindo que essas opções são eficazes frente a cepas de MSSA, devido ao uso controlado dessas drogas em ambientes hospitalares (Turner et al., 2020).

Além de toda a problemática que a pandemia de Covid-19 trouxe, a gestão de antimicrobianos nesse período também foi um desafio para a prática clínica, principalmente ao uso extenso de medicamentos de forma empírica, mesmo diante de infecções virais, potencializando o impacto na seleção de cepas resistentes (Beovic et al., 2020). Esses dados iluminam a situação e pedem a retomada do fortalecimento das práticas de vigilância epidemiológica, especialmente após a pandemia.

As altas taxas de resistência à eritromicina e ciprofloxacina em isolados de MRSA em ambos os períodos analisados entram em concordância com outros estudos recentes que indicam que a resistência de macrolídeos e quinolonas nessas cepas são elevadas em ambientes hospitalares, principalmente devido ao uso empírico frequente, favorecendo a seleção de bactérias resistentes (Al-Saleh et al., 2022). A redução na resistência da clindamicina entre os períodos pode ser reflexo de uma menor pressão seletiva associada a mudanças nos protocolos de terapia durante e após o período de pandemia.

Os resultados observados na Tabela 3 revelaram mudanças significativas entre os antibiótipos nos dois períodos analisados, indicando uma evolução nos perfis dos antimicrobianos no *S. aureus*. Esses achados são consistentes com outros estudos que documentam um aumento da resistência nos últimos anos, principalmente à antibióticos como penicilina, eritromicina e clindamicina. Por exemplo, em uma pesquisa realizada na Polônia, entre 2019 a 2023, observou-se que a resistência a eritromicina entre isolados clínicos chegou próximo a 60% em 2023 e apresentou um aumento de 18% de resistência para a penicilina durante o período analisado (Shemetov et al., 2025).

No Irã, com portadores nasais de *S. aureus* entre trabalhadores da área da saúde, a resistência a eritromicina foi de 68,8% entre os isolados, sendo o mecanismo de resistência mais associados nesses casos o MLS<sub>D</sub> (genes que conferem resistência bacteriana aos antibióticos da classe dos macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas B), que também afeta a clindamicina (Firouzjaei et al., 2024).

Há também evidências do aumento clínico e epidemiológico da resistência à penicilina, que atinge altos patamares, frequentemente superiores a 80%. Em um estudo conduzido no Egito, a maioria dos isolados apresentaram resistência a penicilina, além da resistência moderada a eritromicina e algum grau de resistência a clindamicina (Mohamed et al., 2024).

O aumento de resistência nesses antimicrobianos pode estar associado ao uso indiscriminado e pressão seletiva em ambientes hospitalares, principalmente atribuído ao período da pandemia, além da disseminação de genes de resistência (como o gene *erm* para macrolídeos-lincosamidas) e das  $\beta$ -lactamases que invalidam a penicilina (Mohamed et al., 2024). Esses resultados destacam que a resistência a antimicrobianos em isolados de MSSA também precisam de atenção rigorosa, tanto em tratamentos empíricos quanto em políticas de antimicrobianos.

O comportamento epidemiológico do *S. aureus* em ambientes hospitalares tem se tornado um desafio expressivo na prática clínica, principalmente em situações em que se

demonstra o aumento de cepas multirresistentes. A Figura 3 proporciona a análise das tendências temporais da densidade de incidência de isolados sensíveis e resistentes de *S. aureus* entre os anos de 2014 a 2023.

Durante grande parte do período, a incidência de casos de MSSA se manteve maior que os casos de MRSA, com uma progressão do aumento a partir de 2017, atingindo seu pico em 2021 e seguido de sua queda em 2022. Outros estudos também demonstraram a predominância de MSSA e uma redução global de MRSA em diversos países, podendo estar relacionado a políticas mais eficientes quanto ao uso de antimicrobianos e a um controle de infecção mais racional (Kourtis et al., 2017).

Em um estudo publicado por Golli e colaboradores (2024), na Romênia, foi analisado o efeito da pandemia nas taxas de microrganismos resistentes e evidenciaram que, em determinadas unidades hospitalares, como nas UTI's, o índice de MRSA reduziu, saindo de 63,89% no período pré-pandemia para 50,68% durante a pandemia e justificam essa queda pelas medidas preventivas adotadas para conter a disseminação de perfis mais resistentes.

Pesquisas recentes apontam que, mesmo havendo uma queda na incidência de cepas de MRSA em algumas regiões, ainda há situações em que exista uma alta prevalência, principalmente em serviços com grande rotatividade de pacientes críticos, como em hospitais terciários (Turner et al., 2019).

A aceleração acentuada da incidência do MSSA entre o período de 2020 e 2021 se relaciona com vários fatores associados à pandemia de Covid-19, podendo ser justificado pelo aumento do uso de dispositivos invasivos (ventilação mecânica e cateteres venosos centrais), sobrecarga do sistema de saúde e maior tempo de internação em UTI, comprometendo práticas de controle de infecção (Abbas et al., 2021).

Já em 2022, casos de MSSA apresentaram queda na densidade de incidência, coincidindo com a redução da demanda hospitalar provocada pelo Covid-19 e com o retorno mais preciso da rotina de controle de infecção. O declínio nessa linhagem pode ser indicativo da retomada de auditorias presenciais de controle de infecção hospitalar, reorganização dos hospitais e a reintrodução das práticas rigorosas de vigilância (Weiner-Lastinger et al., 2022).

Por sua vez, a elevação de MSSA durante todo o período merece atenção, visto que pode representar uma substituição ecológica após a redução de MRSA, fato já documentado em situações que o controle de infecção foi eficaz, mas a vigilância de infecções por cepas sensíveis não foi igualmente reforçada (David; Daum, 2020).

Em um relatório de saúde pública irlandês, de 2024, destacou-se um aumento de bacteremias por MSSA de aproximadamente 6% em relação ao ano anterior e um aumento de 16% quando comparado ao mesmo período de 2022-2023 (*Surveillance in Northern Ireland* - Q1 2024).

Todo esse cenário de aumento de MSSA grifa a necessidade da importância em não negligenciar essas cepas, principalmente porque elas ainda são responsáveis por infecções graves de bacteremia e induzem a altas taxas de morbimortalidade (Holmes et al., 2021).

A redução significativa dos casos de OS-MRSA visualizada entre os anos 2015 a 2023 pode ser explicada por alguns fatores. Essa tendência de queda já estava sendo analisada desde 2015, justificada pelo impacto positivo das vigilâncias microbiológicas e políticas de stewardship antimicrobiano (Chorafá et al., 2023; Tacconelli et al., 2017). Por sua vez, o desaparecimento nos anos mais recentes, coincidindo com o período de pandemia, pode ter reflexos adicionais.

Durante a pandemia de Covid-19, houve um aumento no uso de antibióticos, que poderia, em teoria, alavancar a seleção de cepas resistentes (Langford et al., 2021). Entretanto, em relação aos OS-MRSA, a redução pode estar associada à intensificação das práticas de prevenção, como uso rigoroso de proteção individual (EPIs), protocolos avançados de higienização e redução das internações eletivas (Pardo et al., 2022; WHO, 2023).

Isso tudo pode ter favorecido a limitação da disseminação do *S. aureus* no ambiente hospitalar, favorecendo os baixos índices de infecção desse tipo, mesmo no período de pandemia, mas sua epidemiologia real ainda necessita de atenção para evitar casos de falhas terapêuticas.

No período da pandemia de Covid-19, houve um aumento significativo na mortalidade de casos de bacteremia por MSSA, comparado com o período pré-pandemia. Essa elevação da mortalidade foi um cenário visto em outros relatórios deste tipo de infecção no período da pandemia, onde as taxas foram de até 67% em 30 dias (Cusumano et al., 2020).

Coortes recentes e estudos multicêntricos realizados na Turquia e Estados Unidos durante a pandemia revelaram que grande parte dos casos de bacteremia por *S. aureus* era por MSSA (uma coorte chegou a ~70%) e que pacientes com Covid-19 que desenvolveram bacteremia tiveram uma mortalidade elevada (Borcak et al., 2025; Zilberberg et al., 2025).

Variáveis de gravidade, como internação na UTI, hemodiálise por IRA e presença de cateter no momento da coleta de hemocultura mostraram ligação direta com o risco maior de óbito, reforçando o que já se via na literatura, onde essas condições já são indicativos de ser preditoras de mortalidade (Abdollahi et al., 2024).

Os casos de infecção hospitalar caíram no período pandêmico, o que explica o efeito protetor associado à origem hospitalar ao risco de óbito (OR=0,407). Outros estudos também revelaram redução de até aproximadamente 40% de infecções hospitalares durante o Covid, muito possivelmente justificado pelo reforço dos cuidados ao paciente, como uso de EPIs, educação intensiva das equipes, higienização das mãos e restrição de pacientes e acompanhantes (Liao et al., 2025).

Uma análise multivariada durante a pandemia mostrou que a exposição prévia a  $\beta$ -lactâmicos atuou como um fator de proteção independente contra a mortalidade em bacteremias por *S. aureus*, corroborando com os achados do nosso estudo (Tuncer et al., 2023).

Algumas revisões recentes sugerem que a administração precoce de  $\beta$ -lactâmicos pode estar associado a desfechos clínicos melhores, sobretudo quando ele é utilizado à adjuvante à vancomicina/daptomicina em casos graves. Metanálises entre 2024-2025 revelaram melhora em questões como redução da persistência bacteriológica e uma menor taxa de recidiva quando  $\beta$ -lactâmicos são combinados com terapias dirigidas, entretanto, a evidência quanto a redução da mortalidade ainda é heterogênea entre os estudos (Chastain et al., 2025; Zhao et al., 2025).

A comparação entre os antibiótipos pré-pandemia e pandemia possibilitaram visualizar o significativo aumento do antibiótipo V entre os períodos e isso pode ser fundamentado pela época, onde o uso indiscriminado de antibióticos pode ter favorecido a pressão seletiva sobre essa população bacteriana, favorecendo o crescimento de isolados resistentes.

## CONCLUSÃO

- Durante o período de dez anos, observou-se um aumento de casos de MSSA, com um índice maior em 2021, durante a pandemia;
- Nos casos de MSSA, houve um aumento da resistência a eritromicina e clindamicina, principalmente durante a pandemia. Nos casos de MRSA, as taxas de resistência se tornaram estáveis no período pré-pandemia e pandemia, apenas com uma redução da clindamicina;
- O antibiótipo V apresentou maior mudança no perfil durante a pandemia, evidenciando a influência do Covid-19 nesses isolados;
- Houve uma redução de casos de OS-MRSA, principalmente durante a pandemia, possivelmente pelo maior uso de antimicrobianos e controle da vigilância sanitária durante o período;
- Fatores complicadores de saúde, como paciente internado na UTI, uso de cateter e pacientes com IRC apresentaram risco maior de óbito durante a pandemia;
- Todo esse cenário demonstra como a pandemia de Covid-19 impactou vários aspectos de bacteremias desencadeada pelo *S. aureus*, e grifa a necessidade da retomada da vigilância epidemiológica e atualização dos protocolos terapêuticos.

## 7. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Essa pesquisa mostrou importantes variações no perfil de resistência e na incidência de *S. aureus* durante uma década e seu relacionamento com o impacto da pandemia por Covid-19. A análise evidenciou o aumento na densidade de MSSA, principalmente nos anos de 2020 e 2021, sendo reflexo da sobrecarga dos hospitais, prescrição ampliada de antibióticos e maior uso de dispositivos invasivos durante o período.

Também ocorreu um aumento significativo de resistência de MSSA nos antibióticos eritromicina, clindamicina e sulfametoxazol-trimetoprim, fato que indica uma pressão de seleção provocada pelo maior uso destes antimicrobianos. Os casos de maior incidência de isolados mais resistentes durante a pandemia e depois o seu declínio, mostrado pela análise dos antibiotipos, está possivelmente associado à retomada das práticas de manejo das infecções hospitalares.

Práticas mais rigorosas de higienização sanitária e de prevenção como uso de EPIs pode ser uma justificativa mais clara sobre a redução dos números de casos de OS-MRSA durante os anos.

A análise dos dados clínicos evidenciou o perfil das infecções entre os períodos pré-pandemia e pandemia, onde ocorreu um aumento das mortes por bacteremia causada por MSSA durante o Covid-19 e diminuição dos casos de infecção hospitalar pelo mesmo agente, além de exibir neste estudo que o uso prévio de  $\beta$ -lactâmicos serviu como efeito protetor para um desfecho clínico favorável, mas sem consenso em outros estudos sobre esse mesmo efeito.

Portanto, todos esses achados reafirmam a importância da vigilância microbiológica rotineiramente, além da racionalização do uso de antimicrobianos, principalmente em contextos de crise sanitária, para que não haja descontrole de cepas multirresistentes e para a preservação das terapias mais eficazes.

## REFERÊNCIAS

- ABBAS, Mohamed *et al.* Nosocomial transmission and outbreaks of coronavirus disease 2019: the need to protect both patients and healthcare workers. **Antimicrobial Resistance and Infection Control** **BioMed Central Ltd**, 1 dez. 2021.
- ABDOLLAHI, Arash *et al.* Mortality patterns in patients with Staphylococcus aureus bacteremia during the COVID-19 pandemic: Predictors and insights. **Heliyon**, v. 10, n. 2, 30 jan. 2024.
- AL-SALEH, Abdullah *et al.* Trends in methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the Gulf Cooperation Council countries: antibiotic resistance, virulence factors and emerging strains. Eastern Mediterranean Health **Journal** **World Health Organization**, , 1 jun. 2022.
- CHASTAIN, Daniel B. *et al.* Adjunctive  $\beta$ -lactams for Staphylococcus aureus bacteremia: a narrative review. Therapeutic Advances in Infectious **Disease** **SAGE Publications Ltd**, , 1 jan. 2025.
- CUSUMANO, Jaclyn A. *et al.* Staphylococcus aureus Bacteremia in Patients Infected with COVID-19: A Case Series. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 7, n. 11, 1 nov. 2020.
- DAVID, Michael Z.; DAUM, Robert S. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: Epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. **Clinical Microbiology Reviews** **American Society for Microbiology**, , 2010.
- FIROUZJAEI, Mahdi Dadashi *et al.* Inducible clindamycin-resistant and biofilm formation in the Staphylococcus aureus isolated from healthcare worker's anterior nasal carriage. **BMC Research Notes**, v. 17, n. 1, 1 dez. 2024.
- Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022. [S.l.]: **World Health Organization**, 2022.
- GUO, Yunlei *et al.* Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in Staphylococcus aureus. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. **Frontiers Media S.A.**, , 17 mar. 2020.
- HASHAD, N. *et al.* The impact of COVID-19 on antimicrobial stewardship programme implementation in hospitals – an exploration informed by the Consolidated Framework for Implementation Research. **Journal of Hospital Infection**, v. 129, p. 144–152, 1 nov. 2022.
- HOWDEN, Benjamin P. *et al.* Staphylococcus aureus host interactions and adaptation. **Nature Reviews Microbiology** **Nature Research**, , 1 jun. 2023a.
- KOURTIS, Athena P. *et al.* Morbidity and Mortality Weekly Report Vital Signs: Epidemiology and Recent Trends in Methicillin-Resistant and in Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bloodstream Infections-United States. [S.l.: S.n.]. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/mmwr>>.

LANGFORD, Bradley J. *et al.* Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection** Elsevier B.V., , 1 abr. 2021.

LEE, Andie S. *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, 31 maio 2018.

LIAO, Xiang *et al.* The impact of COVID-19 pandemic on nosocomial infections in the cardiac care unit of a non-epidemic hospital in China. **Frontiers in Medicine**, v. 12, 2025.

MOHAMED, Rania Alam Eldin *et al.* Distribution of toxin encoding genes among *Staphylococcus aureus* clinical isolates and their correlation with antibiotic resistance. **Microbes and Infectious Diseases**, v. 5, n. 4, p. 1353–1366, 1 nov. 2024.

NORI, Priya *et al.* Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 42, n. 1, p. 84–88, 1 jan. 2021.

PARDO, Lorena *et al.* Phenotypic and genotypic characterization of oxacillin-susceptible and *mecA* positive *Staphylococcus aureus* strains isolated in Uruguay. **Revista Argentina de Microbiologia**, v. 54, n. 4, p. 293–298, 1 out. 2022.

Programa nacional de prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde (PNPCIRAS), ANVISA, 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)

SHEMETOV, Oleh *et al.* Forecasting the development of antimicrobial resistance of *S. aureus*. **Frontiers in Oral Health**, v. 5, 2024.

TACCONELLI, E. *et al.* WHO Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, **Discovery, and Development of New Antibiotics**. [S.l.: S.n.]. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>>.

TUNCER, Gulsah *et al.* Determination of associated factors with death in *Staphylococcus aureus* bacteremia in hospitalized patients during the COVID-19 pandemic: A single-center, retrospective study. [S.d.].

TURNER, Nicholas A. *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. **Nature Reviews Microbiology** Nature Publishing Group, , 1 abr. 2019.

WEINER-LASTINGER, Lindsey M. *et al.* The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on healthcare-Associated infections in 2020: A summary of data reported to the National Healthcare Safety Network. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 43, n. 1, p. 12–25, 3 jan. 2022a.

## 8. REFERÊNCIAS

ABBAS, Mohamed *et al.* Nosocomial transmission and outbreaks of coronavirus disease 2019: the need to protect both patients and healthcare workers. **Antimicrobial Resistance and Infection Control** BioMed Central Ltd, , 1 dez. 2021.

ABDOLLAHI, Arash *et al.* Mortality patterns in patients with Staphylococcus aureus bacteremia during the COVID-19 pandemic: Predictors and insights. **Heliyon**, v. 10, n. 2, 30 jan. 2024.

AFZAL, Madeeha *et al.* Virulence Genes of Staphylococcus aureus Associated With Keratitis, Conjunctivitis, and Contact Lens–Associated Inflammation. **Translational Vision Science and Technology**, v. 11, n. 7, 1 jul. 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**, v. 13, p. 3255–3265, 2020.

AL-SALEH, Abdullah *et al.* Trends in methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the Gulf Cooperation Council countries: antibiotic resistance, virulence factors and emerging strains. Eastern Mediterranean Health **Journal** World Health Organization, , 1 jun. 2022.

BEOVIC, Bojana *et al.* Antibiotic use in patients with COVID-19: A “snapshot” Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 11, p. 3386–3390, 1 nov. 2020.

BOONSIRI, Tanit *et al.* Identification and characterization of mutations responsible for the  $\beta$ -lactam resistance in oxacillin-susceptible *mecA*-positive Staphylococcus aureus. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, 1 dez. 2020.

CAMPODÓNICO, Victoria L. Optimizing antibiotic use in MSSA bacteremia: a stewardship-focused approach. **Microbiology Spectrum**, v. 13, n. 4, abr. 2025.

CASTAÑEDA, Ximena *et al.* Effectiveness of vancomycin plus cloxacillin compared with vancomycin, cloxacillin and daptomycin single therapies in the treatment of methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus in a rabbit model of experimental endocarditis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 76, n. 6, p. 1539–1546, 1 jun. 2021.

CHASTAIN, Daniel B. *et al.* Adjunctive  $\beta$ -lactams for Staphylococcus aureus bacteremia: a narrative review. **Therapeutic Advances in Infectious Disease** SAGE Publications Ltd, , 1 jan. 2025.

CHENG, Matthew P. *et al.* Adjunctive Daptomycin in the Treatment of Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia: A Randomized, Controlled Trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 72, n. 9, p. E196–E203, 1 maio 2021.

CUSUMANO, Jaclyn A. *et al.* Staphylococcus aureus Bacteremia in Patients Infected with COVID-19: A Case Series. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 7, n. 11, 1 nov. 2020.

DAVID, Michael Z.; DAUM, Robert S. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: Epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. **Clinical Microbiology Reviews**American Society for Microbiology, , 2010.

DI BELLA, Stefano *et al.* The virulence toolkit of Staphylococcus aureus: a comprehensive review of toxin diversity, molecular mechanisms, and clinical implications. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, , 1 ago. 2025.

ESHETIE, Setegn *et al.* Methicillin resistant Staphylococcus aureus in Ethiopia: A meta-analysis. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, 21 nov. 2016.

FIROUZJAEI, Mahdi Dadashi *et al.* Inducible clindamycin-resistant and biofilm formation in the Staphylococcus aureus isolated from healthcare worker's anterior nasal carriage. **BMC Research Notes**, v. 17, n. 1, 1 dez. 2024.

GEOFREY, Mujungu A. *et al.* Genomic characterization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolated from patients attending regional referral hospitals in Tanzania. **BMC Medical Genomics**, v. 17, n. 1, 1 dez. 2024.

Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022. [S.l.]: **World Health Organization**, 2022a.

GOERING, Richard V. *et al.* Emergence of oxacillin resistance in stealth methicillin-resistant staphylococcus aureus due to mecA sequence instability. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 63, n. 8, 2019.

GREGORIO, Sabrina Di *et al.* Genomic epidemiology of Staphylococcus aureus isolated from bloodstream infections in South America during 2019 supports regional surveillance. **Microbial Genomics**, v. 9, n. 5, 2023.

GUO, Yunlei *et al.* Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in Staphylococcus aureus. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**Frontiers Media S.A., , 17 mar. 2020.

HASHAD, N. *et al.* The impact of COVID-19 on antimicrobial stewardship programme implementation in hospitals – an exploration informed by the Consolidated Framework for Implementation Research. **Journal of Hospital Infection**, v. 129, p. 144–152, 1 nov. 2022.

HEATON, Christina J. *et al.* Staphylococcus aureus epidemiology in wildlife: A systematic review. **Antibiotics**MDPI AG, , 1 fev. 2020.

HOLLAND, Thomas L.; BAYER, Arnold S.; FOWLER, Vance G. Persistent Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia: Resetting the Clock for

Optimal Management. **Clinical Infectious Diseases** Oxford University Press, , 1 nov. 2022.

HOWDEN, Benjamin P. *et al.* Staphylococcus aureus host interactions and adaptation. **Nature Reviews Microbiology** Nature Research, , 1 jun. 2023.

IDREES, Muhammad *et al.* Staphylococcus aureus biofilm: Morphology, genetics, pathogenesis and treatment strategies. **International Journal of Environmental Research and Public Health** MDPI, , 2 jul. 2021.

JOLLEY, Keith A.; BRAY, James E.; MAIDEN, Martin C. J. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications. *Wellcome Open Research*, v. 3, 2018.

KARIYAWASAM, Ruwandi M. *et al.* Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis (November 2019–June 2021). **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 11, n. 1, 1 dez. 2022.

KATEETE, David Patrick *et al.* CA-MRSA and HA-MRSA coexist in community and hospital settings in Uganda. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 8, n. 1, 3 jun. 2019.

KOUIJZER, Ilse J. E.; FOWLER, Vance G.; TEN OEVER, Jaap. Redefining Staphylococcus aureus bacteremia: A structured approach guiding diagnostic and therapeutic management. **Journal of Infection** W.B. Saunders Ltd, , 1 jan. 2023.

KOURTIS, Athena P. *et al.* Morbidity and Mortality Weekly Report Vital Signs: Epidemiology and Recent Trends in Methicillin-Resistant and in Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bloodstream Infections-United States. [*S.l.: S.n.*]. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/mmwr>>.

LANGFORD, Bradley J. *et al.* Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection** Elsevier B.V., , 1 abr. 2021.

LEE, Andie S. *et al.* Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, 31 maio 2018.

LEME, Rodrigo Cuiabano Paes; BISPO, Paulo José Martins; SALLES, Mauro José. Community-genotype methicillin-resistant Staphylococcus aureus skin and soft tissue infections in Latin America: a systematic review. **Brazilian Journal of Infectious Diseases** Elsevier Editora Ltda, , 1 jan. 2021.

LIAO, Xiang *et al.* The impact of COVID-19 pandemic on nosocomial infections in the cardiac care unit of a non-epidemic hospital in China. **Frontiers in Medicine**, v. 12, 2025.

LUCIEN, Mentor Ali Ber *et al.* Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. **International Journal of Infectious Diseases** Elsevier B.V., , 1 mar. 2021.

MA, Mingbiao *et al.* First report of oxacillin susceptible *mecA*-Positive staphylococcus aureus in a Children's Hospital in Kunming, China. **Infection and Drug Resistance**, v. 14, p. 2597–2606, 2021.

MCDANEL, Jennifer S. *et al.* Comparative Effectiveness of Cefazolin Versus Nafcillin or Oxacillin for Treatment of Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Infections Complicated by Bacteremia: A Nationwide Cohort Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 1, p. 100–106, 1 jul. 2017.

MLYNARCZYK-BONIKOWSKA, Beata *et al.* Molecular Mechanisms of Drug Resistance in Staphylococcus aureus. **International Journal of Molecular Sciences** MDPI, , 1 ago. 2022.

MOHAMED, Rania Alam Eldin *et al.* Distribution of toxin encoding genes among Staphylococcus aureus clinical isolates and their correlation with antibiotic resistance. **Microbes and Infectious Diseases**, v. 5, n. 4, p. 1353–1366, 1 nov. 2024.

MONACO, Monica *et al.* Worldwide epidemiology and antibiotic resistance of Staphylococcus aureus. *In: Current Topics in Microbiology and Immunology*. [S.l.]: Springer Verlag, 2017. v. 409 p. 21–56.

NANDHINI, Palanichamy *et al.* Recent Developments in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Treatment: A Review. **Antibiotics** MDPI, , 1 maio 2022.

NARAYANAN, Navaneeth *et al.* Evaluation of treatment options for methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in the obese patient. **Infection and Drug Resistance**, v. 12, p. 877–891, 2019.

NIKOLIC, Philip; MUDGIL, Poonam. The Cell Wall, Cell Membrane and Virulence Factors of Staphylococcus aureus and Their Role in **Antibiotic Resistance**. **Microorganisms** MDPI, , 1 fev. 2023.

NORI, Priya *et al.* Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 42, n. 1, p. 84–88, 1 jan. 2021.

PARDO, Lorena *et al.* Phenotypic and genotypic characterization of oxacillin-susceptible and *mecA* positive Staphylococcus aureus strains isolated in Uruguay. **Revista Argentina de Microbiología**, v. 54, n. 4, p. 293–298, 1 out. 2022.

PENG, Qi *et al.* A Review of Biofilm Formation of Staphylococcus aureus and Its Regulation Mechanism. **Antibiotics** MDPI, , 1 jan. 2023.

PÉREZ, Verónica Karen Castro *et al.* Relationship between virulence factors and antimicrobial resistance in Staphylococcus aureus from bovine mastitis. **Journal of Global Antimicrobial Resistance** Elsevier Ltd, , 1 set. 2020.

RAHMAN, Engku Nur Syafirah Engku Abd *et al.* Charting the global footprint of borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* (BORSA): the first systematic review and meta-analysis. *PeerJPeerJ Inc.*, , 2024.

RANA, Eaftekhar Ahmed; FAZAL, Md Abul; ALIM, Mohammad Abdul. Frequently used therapeutic antimicrobials and their resistance patterns on *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in mastitis affected lactating cows. **International Journal of Veterinary Science and Medicine**, v. 10, n. 1, p. 1–10, 2022.

SAMSUDIN, Norashikin *et al.* Underdiagnosis of Borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* (BORSA) – Case series **Malays J Pathol.** [S.l.: S.n.].

SATI, Hatim *et al.* The WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: a prioritisation study to guide research, development, and public health strategies against antimicrobial resistance. **The Lancet Infectious Diseases**, 2025.

SHEMETOV, Oleh *et al.* Forecasting the development of antimicrobial resistance of *S. aureus*. **Frontiers in Oral Health**, v. 5, 2024.

SHETTIGAR, Kavitha; MURALI, Thokur Sreepathy. Virulence factors and clonal diversity of *Staphylococcus aureus* in colonization and wound infection with emphasis on diabetic foot infection. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases** Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, , 1 dez. 2020.

SILVA, Vanessa *et al.* *Staphylococcus aureus* and MRSA in Livestock: Antimicrobial Resistance and Genetic Lineages. **Microorganisms** MDPI, , 1 jan. 2023.

TACCONELLI, E. *et al.* WHO Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics. [S.l.: S.n.]. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>>.

TONG, Steven Y. C. *et al.* *Staphylococcus aureus* infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 28, n. 3, p. 603–661, 2015.

TRAN, Tam T. *et al.* Antimicrobial resistance in the Nordics: mapping existing surveillance systems and assessing the impact of COVID-19 using regression models. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 14, n. 1, 1 dez. 2025.

TUNCER, Gulsah *et al.* Determination of associated factors with death in *Staphylococcus aureus* bacteremia in hospitalized patients during the COVID-19 pandemic: A single-center, retrospective study. [S.d.].

TURNER, Nicholas A. *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nature Reviews Microbiology* Nature Publishing Group, , 1 abr. 2019.

URRIAGO-OSORIO, Gustavo Andrés *et al.* Comparison of Clinical Characteristics and Outcomes Between MRSA and MSSA Infections Among Patients in Intensive Care Units. **Microorganisms**, v. 13, n. 7, 1 jul. 2025.

WALIA, Kamini *et al.* How can lessons from the COVID-19 pandemic enhance antimicrobial resistance surveillance and stewardship? **The Lancet Infectious Diseases** Elsevier Ltd, , 1 ago. 2023.

WEINER-LASTINGER, Lindsey M. *et al.* The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on healthcare-Associated infections in 2020: A summary of data reported to the National Healthcare Safety Network. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 43, n. 1, p. 12–25, 3 jan. 2022a.

WHO. WHO Bacterial Priority Pathogens List. World Health Organization, 2024.

WOLSKA-GĒBARZEWSKA, Mariola; MIĘDZOBRODZKI, Jacek; KOSECKA-STROJEK, Maja. Current types of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) in clinically relevant coagulase-negative staphylococcal (CoNS) species. **Critical Reviews in Microbiology** Taylor and Francis Ltd., , 2024.


WOZNIAK, Jacob M. *et al.* Mortality Risk Profiling of *Staphylococcus aureus* Bacteremia by Multi-omic Serum Analysis Reveals Early Predictive and Pathogenic Signatures. *Cell*, v. 182, n. 5, p. 1311- 1327.e14, 3 set. 2020.

WU, Xiyang *et al.* *Staphylococcus aureus* biofilm: Formulation, regulatory, and emerging natural products-derived therapeutics. **Biofilm** Elsevier B.V., , 1 jun. 2024.

ZINGG, Walter *et al.* Best practice in the use of peripheral venous catheters: A scoping review and expert consensus. **Infection Prevention in Practice**, v. 5, n. 2, 1 jun. 2023.

## ANEXO

### ANEXO A - Parecer de Aprovação do Comitê de Ética

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA - UEL 

Continuação do Parecer: 7.118.248

#### Objetivo da Pesquisa:

As informações aqui apresentadas foram retiradas do arquivo Informações Básicas do Projeto (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_2203262.pdf de 17/09/2024)

#### OBJETIVO PRIMÁRIO:

Caracterizar clínica, epidemiológica, microbiológica e molecularmente infecções causadas por patógenos do grupo ESKAPE de pacientes do HU/UEL

#### OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

- Avaliar a epidemiologia de infecções por patógenos do grupo ESKAPE de pacientes do HU/UEL;
- Monitorar resistência a antimicrobianos de patógenos do grupo ESKAPE;
- Investigar a presença de genes de resistência a antimicrobianos e de virulência de patógenos do grupo ESKAPE;
- Determinar a densidade de incidência de patógenos do grupo ESKAPE por 1.000 pacientes-dia;
- Caracterizar clinicamente os pacientes portadores de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) por patógenos do grupo ESKAPE;
- Avaliar o impacto da pandemia COVID-19 na densidade de incidência de patógenos do grupo ESKAPE por 1.000 pacientes-dia.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

As informações aqui apresentadas foram retiradas do arquivo Informações Básicas do Projeto (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_2203262.pdf de 17/09/2024)

#### RISCOS:

Os pacientes não terão o risco uma vez previamente e estocadas no Banco de Bactérias do Laboratório de Habilidades Farmacêuticas. Não serão coletadas amostras clínicas para investigação das infecções. Os dados clínicos a serem avaliados não identificarão os pacientes e se referem a setor de internação, doenças de base, uso de antimicrobianos, procedimentos invasivos, tempo de internação.

#### BENEFÍCIOS:

Definir a epidemiologia desses eventos pode fornecer um melhor atendimento ao paciente e reforçar os programas de manejo antimicrobiano para gerenciar com eficácia as bactérias

Endereço: LABESC - Sala 14  
 Bairro: Campus Universitário CEP: 86.057-970  
 UF: PR Município: LONDRINA  
 Telefone: (43)3371-5455 E-mail: oep268@uel.br

Continuação do Parecer: 7.118.248

grupo ESKAPE e avaliar o impacto da pandemia de COVID-19 na resistência a antimicrobianos num hospital da região sul do Brasil. Tipo de estudo: Trata-se de um estudo retrospectivo composto de duas etapas: uma epidemiológica e outra clínica, microbiológica e molecular que incluirá pacientes portadores de bactérias do grupo ESKAPE no período de 2010 a agosto de 2024. Material e métodos: Para o estudo epidemiológico e clínico os dados serão obtidos do prontuário eletrônico. Serão avaliados dados como idade, gênero, setor de internação, material biológico, espécie identificada, sensibilidade a antimicrobianos, data de internação e de alta/óbito, comorbidades, presença de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), uso de antimicrobianos, procedimentos invasivos. Apenas uma cultura por paciente será incluída. Será determinada a densidade de incidência por 1.000 pacientes-dia dos microrganismos do grupo ESKAPE e comparados os períodos da pandemia, pré e pós-pandemia de COVID-19. Para o estudo microbiológico e molecular serão selecionados microrganismos do Banco de Bactérias do Laboratório de Habilidades Farmacêuticas/CCS/Uel. A identificação dos microrganismos e a determinação da sensibilidade a antimicrobianos, realizadas previamente pelo sistema automatizado Vitek2®, serão confirmadas por metodologia manual. A resistência a antimicrobianos será avaliada por métodos fenotípicos e genotípicos e, posteriormente, amostras selecionadas serão submetidas a sequenciamento genômico. Resultados esperados: Definir a epidemiologia, mecanismos de resistência e características moleculares destes microrganismos multirresistentes poderá fornecer um melhor atendimento ao paciente, tratamento de infecções e reforçar programas de manejo antimicrobiano permitindo seu uso racional bem como o controle eficaz. Ainda, o sequenciamento genômico permitirá elucidar aspectos genéticos de adaptação, resistência e virulência de clones endêmicos, bem como a dinâmica de sua evolução e disseminação na nossa região.

**CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:**

Serão incluídos pacientes portadores dos patógenos do grupo ESKAPE (Enterococcus, Staphylococcus, Enterobacterales, Acinetobacter e Pseudomonas) no período de estudo.

**CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:**

Serão excluídos pacientes portadores de microrganismos não pertencentes ao grupo de patógenos ESKAPE ou cujos prontuários estejam incompletos.

Endereço: LABESC - Sala 14  
Bairro: Campus Universitário  
UF: PR Município: LONDRINA CEP: 86.057-970  
Telefone: (43)3371-5455 E-mail: cep268@uel.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 7.118.248

**Objetivo da Pesquisa:**

As informações aqui apresentadas foram retiradas do arquivo Informações Básicas do Projeto (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_2203262.pdf de 17/09/2024)

**OBJETIVO PRIMÁRIO:**

Caracterizar clínica, epidemiológica, microbiológica e molecularmente infecções causadas por patógenos do grupo ESKAPE de pacientes do HU/UEL

**OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:**

- Avaliar a epidemiologia de infecções por patógenos do grupo ESKAPE de pacientes do HU/UEL;
- Monitorar resistência a antimicrobianos de patógenos do grupo ESKAPE;
- Investigar a presença de genes de resistência a antimicrobianos e de virulência de patógenos do grupo ESKAPE;
- Determinar a densidade de incidência de patógenos do grupo ESKAPE por 1.000 pacientes-dia;
- Caracterizar clinicamente os pacientes portadores de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) por patógenos do grupo ESKAPE;
- Avaliar o impacto da pandemia COVID-19 na densidade de incidência de patógenos do grupo ESKAPE por 1.000 pacientes-dia.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

As informações aqui apresentadas foram retiradas do arquivo Informações Básicas do Projeto (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_2203262.pdf de 17/09/2024)

**RISCOS:**

Os pacientes não terão risco uma vez previamente e estocadas no Banco de Bactérias do Laboratório de Habilidades Farmacêuticas. Não serão coletadas amostras clínicas para investigação das infecções. Os dados clínicos a serem avaliados não identificarão os pacientes e se referem a setor de internação, doenças de base, uso de antimicrobianos, procedimentos invasivos, tempo de internação.

**BENEFÍCIOS:**

Definir a epidemiologia desses eventos pode fornecer um melhor atendimento ao paciente e reforçar os programas de manejo antimicrobiano para gerenciar com eficácia as bactérias

Endereço: LABESC - Sala 14  
Bairro: Campus Universitário CEP: 86.057-970  
UF: PR Município: LONDRINA  
Telefone: (43)3371-5455 E-mail: cep268@uel.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 7.118.248

resistentes aos antibióticos, permitindo o uso racional de antibióticos e o controle eficaz da infecção. Tais conhecimentos serão compartilhados com a comunidade científica através de aulas, palestras e publicações, que poderão ser usadas para vigilância, diagnóstico, gerenciamento e tratamento da resistência antimicrobiana, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo nacional unicêntrico. A pesquisadora informa que serão 500 participantes. A pesquisadora propõe dispensa de TCLE justificando que trata-se de um estudo retrospectivo, cujos microrganismos a serem analisados foram obtidos de culturas realizadas anteriormente para diagnóstico médico durante a internação dos pacientes no Hospital Universitário/UEL. Serão analisadas apenas bactérias que se encontram armazenadas Banco de Bactérias do Laboratório de Habilidades Farmacêutica/CCS/UEL. Ainda, os pacientes não serão identificados, não estando, portanto, sujeitos a qualquer tipo de risco ou constrangimento. A pesquisadora apresenta um documento denominado Declaração de Manuseio de Material Biológico no qual informa que os microrganismos a serem utilizados na pesquisa serão obtidos do banco de material biológico do Laboratório de Habilidades Farmacêuticas/CCS, os quais serão manipulados e armazenados pela proponente e por seus orientandos de Doutorado, Mestrado e Iniciação Científica, mediante aprovação do Comitê de Ética.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Folha de rosto: apresentada folha de rosto preenchida e assinada pela chefe do departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas, CCS, UEL.

Projeto de Pesquisa detalhado: apresentado.

TCLE: solicitada dispensa conforme justificativa apresentada no item anterior.

Declaração de concordância das instituições co-participante: apresentada carta de concordância assinada pela Diretora Superintendente do Hospital Universitário de Londrina.

Termo de sigilo e confidencialidade: apresentado.

Orçamento e financiamento: orçamento apresentado no valor de R\$6.500,00 para custeio (meio de cultura, placas, tubos, material biologia molecular). Na folha de rosto e na Plataforma Brasil, é informado que o financiamento é próprio.

Cronograma: apresentado para 2 anos com início da seleção das amostras em 06/01/2025.

**Recomendações:**

Não há.

Endereço: LABESC - Sala 14	CEP: 86.057-970
Bairro: Campus Universitário	
UF: PR	Município: LONDRINA
Telefone: (43)3371-5455	E-mail: cep268@uel.br

Continuação do Parecer: 7.118.248

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Abaixo está a pendência que havia sido gerada bem como as respostas da pesquisadora e análise das mesmas.

**PENDÊNCIA 7:** Os títulos do projeto apresentados nos diferentes documentos são diferentes, conforme abaixo listado:

Folha de Rosto: IMPACTO DA PANDEMIA COVID-19 NA RESISTÊNCIA DE MICROORGANISMOS DO GRUPO ESKAPE

Plataforma Brasil: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLOGIA GENÔMICA DE MICROORGANISMOS DO GRUPO ESKAPE: IMPACTO DA PANDEMIA COVID-19

Projeto Brochura: IMPACTO DA PANDEMIA COVID-19 NA RESISTÊNCIA DE MICROORGANISMOS DO GRUPO ESKAPE (CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLOGIA GENÔMICA DE MICROORGANISMOS DO GRUPO ESKAPE: IMPACTO DA PANDEMIA COVID-19)

O título do projeto apresentado nos diferentes documentos precisa ser idêntico. Solicitamos revisão.

**RESPOSTA DA PENDÊNCIA 7:** Agradeço a observação e informo que o título do projeto na Folha de Rosto, Plataforma Brasil e Projeto Brochura, bem como dos anexos (Termo de Confidencialidade e Sigilo, Orçamento, Dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Declaração de Manuseio de Material Biológico) foram padronizados como "Impacto da pandemia de COVID-19 na resistência de microrganismos do grupo "ESKAPE" e, desta maneira, todos os arquivos foram devidamente substituídos.

**ANÁLISE DA PENDÊNCIA 7:** ATENDIDA

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Prezado(a) Pesquisador(a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade apresentá-lo aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Ressaltamos, para início da pesquisa, as seguintes atribuições do pesquisador, conforme Resolução CNS 466/2012 e 510/2016:

A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais, cabendo-lhe:

- conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido;
- apresentar dados solicitados pelo sistema CEP/CONEP a qualquer momento;
- desenvolver o projeto conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 7.118.248

interrupção;

- elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa;
- encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores e pessoal técnico integrante do projeto;
- justificar fundamentadamente, perante o sistema CEP/CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Coordenação CEP/UEL.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2203262.pdf	17/09/2024 18:20:17		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	IMPACTO_DA_COVID_NA_RESISTENCIA.docx	17/09/2024 18:19:43	MARCIA REGINA ECHES PERUGINI	Aceito
Outros	TERMO_DE_CONFIDENCIALIDADE_E_SIGILO_2_titulo_correto_assinado.pdf	17/09/2024 18:09:16	MARCIA REGINA ECHES PERUGINI	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_titulo_correto_assinado.pdf	17/09/2024 18:08:59	MARCIA REGINA ECHES PERUGINI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA_DE_TCLE_titulo_correto_assinado.pdf	17/09/2024 18:08:34	MARCIA REGINA ECHES PERUGINI	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	DECLARACAO_DE_MANUSEIO_DE_MATERIA_BIOLÓGICA_TITULO_CORRETO_assinado.pdf	17/09/2024 18:08:10	MARCIA REGINA ECHES PERUGINI	Aceito
Outros	RESPOSTA_DA_PENDENCIA_7_assinado.pdf	17/09/2024 18:04:34	MARCIA REGINA ECHES PERUGINI	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_assinado_assinado.pdf	06/09/2024 23:04:10	MARCIA REGINA ECHES PERUGINI	Aceito
Outros	RESPOSTA_DE_PENDENCIAS_assinado.pdf	06/09/2024 20:58:21	MARCIA REGINA ECHES PERUGINI	Aceito

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
LONDRINA - UEL



Continuação do Parecer: 7.118.248

Outros	DECLARACAO_PROJETO_NAO_INICI ADO_assinado.pdf	06/09/2024 20:57:18	MARCIA REGINA ECHES PERUGINI	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_assinado.pdf	06/09/2024 20:52:01	MARCIA REGINA ECHES PERUGINI	Aceito
Declaração de concordância	CONCORDANCIA_MARCIA_REGINA_ ECHES_PERUGINI.pdf	15/04/2024 18:02:08	MARCIA REGINA ECHES PERUGINI	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

LONDRINA, 02 de Outubro de 2024

Assinado por:

Adriana Lourenço Soares Russo  
(Coordenador(a))

Endereço: LABESC - Sala 14  
Bairro: Campus Universitário CEP: 86.057-970  
UF: PR Município: LONDRINA  
Telefone: (43)3371-5465 E-mail: cep268@uel.br