

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 13/05/2027.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Karen Vilegas de Camargo

**Perfil de resistência aos beta-lactâmicos e à
vancomicina em *Staphylococcus epidermidis*
isolados de hemoculturas**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus
de Botucatu, para obtenção do
título de mestre em Doenças
Tropicais.

Orientador(a): Profa. Sênior Maria de Lourdes Ribeiro de Souza da Cunha

**Botucatu
2025**

Karen Vilegas de Camargo

Perfil de resistência aos beta-lactâmicos e à vancomicina em *Staphylococcus epidermidis* isolados de hemoculturas.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de mestre em Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Sênior Maria de Lourdes Ribeiro de Souza da Cunha

Botucatu

2025

D291p de Camargo, Karen Vilegas
Perfil de resistência aos beta-lactâmicos e à vancomicina em
Staphylococcus epidermidis isolados de hemoculturas / Karen
Vilegas de Camargo. -- Botucatu, 2025
80 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
(UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientadora: Maria de Lourdes Ribeiro de Souza da Cunha

1. Staphylococcus epidermidis. 2. Dispositivo médico
invasivo. 3. Hemocultura. 4. Resistência antimicrobiana. 5.
Epidemiologia molecular. I. Título.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE KAREN VILEGAS DE CAMARGO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 13 dias do mês de maio do ano de 2025, às 9h, no(a) Sala de Reuniões 01 do Prédio da Administração da FMB/Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de KAREN VILEGAS DE CAMARGO, intitulada **Perfil de resistência aos beta-lactâmicos e à vancomicina em *Staphylococcus epidermidis* isolados de hemoculturas**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. MARIA DE LOURDES RIBEIRO DE SOUZA DA CUNHA (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto de Ciências Químicas e Biológicas / IB/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. RICARDO DE SOUZA CAVALCANTE (Participação Presencial) do(a) Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. LUIZA HUBINGER STAUFFER (Participação Presencial) do(a) Instituto Lauro de Souza Lima - Bauru/SP. Após a exposição pela mestrande e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: Aprovada. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. MARIA DE LOURDES RIBEIRO DE SOUZA DA CUNHA

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, Adilson e Suseli, por serem o alicerce visível e firme que sustentou cada passo, a força presente em cada escolha, e o amor claro e constante que todos veem — e que sempre me guiou. Essa conquista é nossa.

Agradecimentos

Agradeço a Deus e a Nossa Senhora, por me sustentarem em cada etapa deste caminho, pelas forças renovadas nos dias difíceis e pela serenidade nos momentos de incerteza. Por iluminar meus passos e colocar as pessoas certas ao meu lado. Sem Sua presença constante, nada disso teria sido possível.

À minha querida orientadora, prof.^a. Lurdinha, por acreditar e confiar em mim desde o começo, pelo acolhimento, afeto e ensinamentos que tanto contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional. Fico profundamente feliz e honrada por fazer parte da história que a senhora construiu ao longo dessas décadas de pesquisa e dedicação. Foi um privilégio fazer parte dessa jornada!

À minha família, especialmente meus pais, Adilson e Suseli, por todo apoio, cuidado, amor e dedicação com que embarcam em meus sonhos comigo e dão tudo de si para minha felicidade. Vocês são o amor mais puro que conheço.

Ao meu companheiro Rodrigo Almeida, por ser abrigo nos dias difíceis e festa nas pequenas conquistas. Pela presença constante, pelos gestos silenciosos e pelo carinho que enxugou minhas lágrimas quando as palavras faltaram. Obrigada por caminhar comigo, por acreditar em mim e transformar até os momentos mais desafiadores em partilhas mais leves.

Às minhas calopsitas, meus companheiros de penas – Bela, Lili, Pipoca, Dudu e Branco –, pelos cantos (nem sempre oportunos), pelas fugas inesperadas e pelo aconchego carinhoso que fez tantos dias parecerem mais leves.

À Leticia, minha grande amiga e parceira de laboratório, pelo companheirismo, ensinamentos, risadas, conversas, por todos os cafés

gourmet com chocolate e pela amizade que eu vou levar para a vida toda e da qual prezo e me inspiro muito. Sinto sua falta todos os dias!

Aos meus outros amigos de jornada de laboratório, Lucas e Milena, por cada momento, cada ajuda quando precisei e pela amizade que prezo muito. Vocês são presentes que a pós-graduação me deu!

À Nathalia, minha professora e amiga desde a graduação, pela confiança depositada em mim desde o começo, pelos ensinamentos, por toda a ajuda e palavras de conforto sempre que precisei. Você é luz em meu caminho!

À Emilly, amiga de tantos capítulos, companheira desde a graduação e além. Obrigada por ter cruzado fronteiras comigo — de cidade, de rotina, de vida. Por ter sido vizinha, confidente, presença constante nos dias bons e ruins. Sua amizade foi abrigo, apoio e alegria em cada detalhe desta jornada. Que a vida siga nos permitindo dividir tantos outros momentos.

À Universidade e à FMB, pelo acolhimento institucional e pelo suporte oferecido durante o desenvolvimento desta pesquisa.

Aos funcionários do Departamento de Ciências Químicas e Biológicas do Instituto de Biociências de Botucatu, especialmente a Aline e Larissa, por todo o suporte e amizade!

À equipe do Laboratório Clínico do Departamento de Ciências Químicas e Biológicas pela valiosa colaboração e constante disposição em separar as inúmeras amostras que foram essenciais para a realização deste trabalho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo suporte financeiro primordial para a realização desta pesquisa.

Por fim, a cada pessoa que, com pequenos ou grandes gestos, contribuiu para que esta pesquisa se concretizasse, minha sincera gratidão. Nem todos os nomes caberiam nestas páginas, mas todos moram na memória desta caminhada.

*"Os homens esqueceram essa verdade. Mas tu não a deves esquecer. Tu
te tornas eternamente responsável por aquilo que cativas. Tu és
responsável pela tua rosa."*

— Antoine de Saint-Exupéry, *O Pequeno Príncipe*

RESUMO

Staphylococcus epidermidis integra a microbiota humana saudável, mas pode se manifestar como um patógeno oportunista, especialmente em pacientes idosos, neonatos e imunossuprimidos, sendo frequentemente associado ao uso de dispositivos médicos invasivos. A alta resistência aos antimicrobianos e sua capacidade de atuar como reservatório de genes de resistência, com grande potencial de disseminação, são fatores que contribuem para sua persistência no ambiente hospitalar. Além disso, o rápido surgimento de resistência à meticilina em espécies de estafilococos nas últimas décadas tem representado um desafio significativo, prejudicando o tratamento eficaz das infecções. Sendo assim, esse estudo teve como objetivo caracterizar o perfil de resistência antimicrobiana, realizar análises fenotípicas e genotípicas de amostras clínicas de *S. epidermidis* isoladas de hemoculturas, além de utilizar técnicas epidemiológicas para identificar linhagens multirresistentes em um período de treze anos, em enfermarias de um hospital universitário brasileiro. Foram analisadas 405 amostras de *S. epidermidis* isoladas de hemoculturas de pacientes internados em um hospital universitário brasileiro entre 2009 e 2022. A detecção do gene *mecA* foi realizada para determinar a resistência à meticilina. A suscetibilidade antimicrobiana foi avaliada por métodos fenotípicos, e a tipagem molecular dos isolados foi conduzida para caracterização dos elementos *SCCmec* e investigação de genes de resistência. Dos 405 isolados analisados, 340 (84%) apresentaram resistência à meticilina pela presença do gene *mecA*, enquanto 65 (16%) foram sensíveis. A análise comparativa entre os discos de oxacilina e cefoxitina evidenciou que o potencial de detecção da resistência aos beta-lactâmicos difere entre eles. A oxacilina demonstrou maior potencial discriminatório, sendo mais eficaz na identificação de isolados resistentes. O perfil de suscetibilidade antimicrobiana revelou altas taxas de resistência aos discos de oxacilina (78,5%), cefoxitina (65,4%), eritromicina (72,8%) e ciprofloxacino (45,1%). Treze (3,2%) isolados foram

suscetíveis dependentes da dose à ceftarolina, e onze (2,7%) apresentaram heterorresistência à vancomicina. Nenhum isolado apresentou resistência à linezolida. A taxa de multirresistência foi de 58,8%. A tipagem de SCCmec mais prevalente foi o tipo I (53,5%), comumente associada ao ambiente hospitalar, seguida do tipo IV (14,7%). Observou-se uma grande variabilidade genética em relação ao SCCmec, com isolados apresentando tipagens SCCmec coexistentes e elementos pouco frequentes, como o tipo IX. Um isolado multirresistente do pronto-socorro apresentou o gene *vanA*, de resistência à vancomicina. Destacou-se, ainda, a diversidade genética significativa desses isolados, com a presença de muitos clones em diferentes enfermarias. Esses achados reforçam a necessidade de vigilância molecular contínua e de estratégias rigorosas de controle de infecção para conter e mitigar o impacto de *S. epidermidis* na saúde pública.

Palavras-chave: *Staphylococcus epidermidis*; dispositivo médico invasivo; hemocultura; resistência antimicrobiana; heterorresistência; PFGE; epidemiologia molecular.

ABSTRACT

Staphylococcus epidermidis is part of the healthy human microbiota, but it can manifest itself as an opportunistic pathogen, especially in elderly patients, neonates, and immunosuppressed individuals, and is frequently associated with the use of invasive medical devices. Its high resistance to antimicrobials and its ability to act as a reservoir of resistance genes, with great potential for dissemination, are factors that contribute to its persistence in the hospital environment. In addition, the rapid emergence of methicillin resistance in staphylococcal species in recent decades has represented a significant challenge, hindering the effective treatment of infections. Therefore, this study aimed to characterize the antimicrobial resistance profile, perform phenotypic and genotypic analyses of clinical samples of *S. epidermidis* isolated from blood cultures, and use epidemiological techniques to identify multidrug-resistant strains over a period of thirteen years in wards of a Brazilian university hospital. A total of 405 *S. epidermidis* samples isolated from blood cultures of patients admitted to a Brazilian university hospital between 2009 and 2022 were analyzed. Detection of the *mecA* gene was performed to determine methicillin resistance. Antimicrobial susceptibility was assessed by phenotypic methods, and molecular typing of the isolates was conducted to characterize SCC*mec* elements and investigate resistance genes. Of the 405 isolates analyzed, 340 (84%) showed resistance to methicillin due to the presence of the *mecA* gene, while 65 (16%) were sensitive. Comparative analysis between oxacillin and cefoxitin discs showed that the potential for detecting beta-lactam resistance differs between them. Oxacillin demonstrated greater discriminatory potential, being more effective in identifying resistant isolates. The antimicrobial susceptibility profile revealed high rates of resistance to oxacillin (78.5%), cefoxitin (65.4%), erythromycin (72.8%), and ciprofloxacin (45.1%) disks. Thirteen (3.2%) isolates were dose-dependently susceptible to ceftaroline, and eleven (2.7%) showed heteroresistance to vancomycin. No isolates showed

resistance to linezolid. The multidrug resistance rate was 58.8%. The most prevalent SCCmec typing was type I (53.5%), commonly associated with the hospital environment, followed by type IV (14.7%). A great genetic variability was observed in relation to SCCmec, with isolates presenting coexisting SCCmec typings and infrequent elements, such as type IX. One multidrug-resistant isolate from the emergency room presented the *vanA* gene, resistance to vancomycin. The significant genetic diversity of these isolates was also highlighted, with the presence of many clones in different wards. These findings reinforce the need for continuous molecular surveillance and rigorous infection control strategies to contain and mitigate the impact of *S. epidermidis* on public health.

Keywords: *Staphylococcus epidermidis*; invasive medical device; blood culture; antimicrobial resistance; heteroresistance; PFGE; molecular epidemiology.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Oligonucleotídeos usados na identificação de ECN	22
Tabela 2 - Oligonucleotídeos para detecção do gene <i>mecA</i>	24
Tabela 3 - Oligonucleotídeos para a amplificação do SCC <i>mec</i> segundo Machado <i>et al.</i>	24
Tabela 4 - Oligonucleotídeos para a amplificação do SCC <i>mec</i> segundo Kondo <i>et al.</i>	25
Tabela 5 - Oligonucleotídeos para detecção dos genes <i>vanA</i> e <i>vanB</i>	26
Tabela 6 - Caracterização demográfica dos pacientes e unidade hospitalar de origem das amostras de <i>Staphylococcus epidermidis</i>	29
Tabela 7 - Comparação de resistência fenotípica aos discos de oxacilina e cefoxitina nos isolados positivos para o gene <i>mecA</i> (MRSE)	30
Tabela 8 - Distribuição do gene <i>mecA</i> e resistência antimicrobiana por disco-difusão entre os isolados de <i>Staphylococcus epidermidis</i>	32
Tabela 9 - Associação entre multirresistência e heterorresistência à vancomicina em isolados <i>S. epidermidis mecA</i> positivos (MRSE) e <i>mecA</i> negativos (MSSE)	34
Tabela 10 - Frequência relativa (%) dos tipos de SCC <i>mec</i> entre isolados MRSE por unidade hospitalar de origem	35
Tabela 11 - Distribuição dos tipos SCC <i>mec</i> por faixa etária dos pacientes	36
Tabela 12 - Distribuição de tipos SCC <i>mec</i> por ano de isolamento	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIT	Área de incerteza técnica
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATCC	American Type Culture Collection
AVC	Acidente vascular cerebral
CIDMAC	Centro de Infusão de Medicamentos de Alto Custo
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CIP	Ciprofloxacino
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CPT	Ceftarolina
CFO	Cefoxitina
ECN	Estafilococos coagulase-negativa
ERI	Eritromicina
FMB	Faculdade de Medicina de Botucatu
GEN	Gentamicina
ICS	Infecção de corrente sanguínea
I	Intermediário
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
LA-MRSA	<i>S. aureus</i> resistente à meticilina associado a animais de produção
LNZ	Linezolida
<i>mecA</i>	Gene de resistência aos beta-lactâmicos
MLST	Multilocus Sequence Typing
MRSA	<i>S. aureus</i> resistentes à meticilina
MRSE	<i>S. epidermidis</i> resistentes à meticilina
MSSE	<i>S. epidermidis</i> sensível à meticilina
MSSA	<i>S. aureus</i> sensível à meticilina
NT	Não tipado
OXA	Oxacilina
PBP	Proteína de ligação à penicilina
PBP2a	Proteína de ligação à penicilina alterada

PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PFGE	Pulsed Field Gel Electrophoresis
R	Resistente
S	Sensível
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
SCC <i>mec</i>	Cassete cromossômico estafilocócico <i>mec</i>
SDD	Sensível dose-dependente
SETI	Serviço de Terapia Intensiva
SUT	Sulfametoxazol/Trimetoprim
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
<i>vanA</i>	Gene de resistência à vancomicina
<i>vanB</i>	Gene de resistência à vancomicina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVOS	18
2.1. OBJETIVOS GERAIS.....	18
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	18
3.1. DECLARAÇÃO DE ÉTICA	18
3.2. COLEÇÃO DE AMOSTRAS.....	19
3.3. ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO DE <i>S. epidermidis</i>	21
3.4. TESTE FENOTÍPICO DE SUSCEPTIBILIDADE ANTIMICROBIANA.....	22
3.5. TRIAGEM PARA DETECÇÃO DE HETERORRESISTÊNCIA À VAN-	22
COMICINA	22
3.6. DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (CIM).....	23
3.7. DETECÇÃO DO GENE <i>mecA</i> DE RESISTÊNCIA À METICILINA.....	23
3.8. CLASSIFICAÇÃO DO CASSETE CROMOSSÔMICO ESTAFILOCÓCICO <i>mec</i> (<i>SCCmec</i>).....	24
3.9. DETECÇÃO DOS GENES DE RESISTÊNCIA À VANCOMICINA.....	25
3.10. VISUALIZAÇÃO DOS PRODUTOS AMPLIFICADOS	26
3.11. IDENTIFICAÇÃO DO PERFIL CLONAL POR ELETROFORESE EM GEL DE CAMPO PULSADO (PFGE)	26
3.12. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	28
4. RESULTADOS	28
5. DISCUSSÃO	43
6. CONCLUSÃO	55
REFERÊNCIAS.....	56

1. INTRODUÇÃO

A percepção histórica e ascensão dos estafilococos coagulase negativa (ECN) como agentes patogênicos é recente, uma vez que, antes da década de 1970, eram comumente considerados pelos médicos e microbiologistas como contaminantes de amostras clínicas, sendo *Staphylococcus aureus* a única espécie patogênica do gênero *Staphylococcus*¹. No entanto, nas últimas décadas, os ECN têm se destacado como importantes agentes de infecções nosocomiais. Esse cenário está relacionado, em parte, ao avanço das práticas médicas modernas, como o uso de dispositivos invasivos, terapias imunossupressoras e procedimentos intensivos, que embora representem progressos significativos no cuidado à saúde, também aumentam a suscetibilidade dos pacientes a infecções oportunistas. Soma-se a isso a notável capacidade adaptativa dos ECN, que favorece sua sobrevivência e disseminação em ambientes hospitalares².

Sendo assim, os ECN são um ótimo exemplo da mudança de significado de um grupo de microrganismos definidos na medicina, uma vez que, durante muito tempo, foram considerados membros não patogênicos da microbiota humana saudável, mas durante as últimas décadas emergiram como causa de infecções nosocomiais². Esse grupo tem sido cada vez mais recuperado em amostras clinicamente relevantes, como as hemoculturas ou amostras estéreis, lado a lado com o avanço de todas as especialidades médicas que incluem o crescente uso de corpos estranhos implantados, como dispositivos de acesso venoso central, enxertos vasculares e substituições totais de articulações³.

Atualmente, o gênero *Staphylococcus* spp. abrange 89 espécies e 30 subespécies^{4,5}, que se caracterizam por serem cocos gram-positivos, medindo de 0,5 a 1,5 μm de diâmetro e se apresentam em arranjos irregulares ou isolados, parecidos com cachos de uva. São imóveis, não formadores de esporos, catalase-positivos e anaeróbios facultativos, e se

dividem em dois grupos de acordo com a capacidade de produção da enzima coagulase, sendo *S. aureus* o principal representante do grupo coagulase-positiva e *S. epidermidis* a principal espécie de ECN^{6,7}.

Os aspectos que contribuem para o crescente impacto clínico dos ECN relacionados aos pacientes são um sistema imunológico comprometido ou imaturo, a ruptura da barreira natural da pele e mucosas e a presença de dispositivos médicos permanentes que proporcionam superfícies artificiais prontamente colonizadas por ECN. Dentro da medicina atual, muitas vezes, esses três fatores podem ocorrer simultaneamente⁸.

S. epidermidis já foi descrito como agente etiológico de uma ampla variedade de infecções clínicas, como infecções em sítios cirúrgicos, endoftalmite, endocardite, infecções por cateter intravascular, infecções de dispositivos cardíacos e enxertos vasculares, infecções de dispositivos protéticos ortopédicos, infecções de próteses geniturinárias e infecções associadas a cateteres de diálise peritoneal⁹. Também há evidências do envolvimento de ECN em doenças como osteomielite, otite, infecção de feridas, infecção do trato urinário, meningite e pneumonia causados por *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus schleiferi* e *S. epidermidis*^{2,10,11}.

A pele intacta é uma excelente barreira para patógenos e comensais, mas sua ruptura física pode transformar consideravelmente o comportamento benigno de *S. epidermidis* em patogênico¹², resultando em bacteremia, caracterizada pela presença de bactérias no sangue¹³, que surge por meio da contaminação dos dispositivos médicos ao entrarem em contato com o corpo, possibilitando a entrada de bactérias da pele humana na corrente sanguínea¹⁴. A bacteremia também pode ser transitória e durar de um a dois dias sem nenhum tipo de manifestação clínica, uma vez que o sistema imunológico pode ser capaz de combatê-la¹⁵ ou, ainda, evoluir para infecção de corrente sanguínea (ICS) em

hospedeiros predispostos, como os pacientes com dispositivos cardíacos, válvulas protéticas e cateteres¹⁶.

S. epidermidis e outros ECN estão entre os principais agentes causadores de infecções da corrente sanguínea associadas ao uso de cateteres. Essas infecções geralmente ocorrem quando as bactérias presentes na pele do paciente colonizam a superfície do cateter, podendo também se disseminar por meio das vias lumenais. Em pacientes com infecção relacionada ao cateter, podem surgir sintomas locais, como inflamação, vermelhidão e presença de secreção purulenta no local de inserção, além de sinais sistêmicos, como febre, hipotensão e manifestações típicas de sepse¹⁷.

Neonatos prematuros e recém-nascidos são um grupo especialmente vulnerável, no qual as infecções causadas por microrganismos com baixa patogenicidade podem ocorrer em uma taxa maior do que em crianças ou adultos saudáveis¹⁸⁻²⁰. A sepse neonatal contribui com o aumento da morbidade e mortalidade, e os ECN têm sido relatado como uma das principais causas de sepse neonatal em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN)²¹. Os sinais da bacteremia por *S. epidermidis* nesse grupo incluem distensão abdominal, bradicardia, apneia, dificuldade em manter a temperatura corporal, letargia, dificuldade na alimentação, trombocitopenia, neutropenia, hiperglicemia e acidose metabólica²².

Aproximadamente 20% de todas as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são causadas por ECN, dos quais 90% delas são ICS²³, enfermidades sérias que podem resultar em morte rapidamente. Sem um diagnóstico clínico e laboratorial preciso, o tratamento inicial nas primeiras fases da doença pode ser comprometido, afetando a sobrevivência do paciente²⁴. *S. epidermidis* é responsável por até 40% das infecções nosocomiais da corrente sanguínea, que frequentemente são resultado de uma infecção prévia de cateter associada a biofilme, que se disseminou na corrente sanguínea²⁵.

A ICS primária é caracterizada pela ausência de um sítio secundário de infecção confirmado laboratorialmente, enquanto a ICS secundária é considerada consequência de uma infecção documentada em outro local do corpo²⁶. Nos hospitais, a maioria das ICS sinaliza o estado crítico dos pacientes, caracterizado por altas taxas de letalidade, prolongamento do tempo de internação e aumento dos custos por paciente²⁷.

Com relação ao diagnóstico, a rotina microbiológica apropriada deve incluir pelo menos dois conjuntos de hemoculturas (aeróbica e anaeróbica)^{28,29}. Em pacientes com suspeita de sepse ou choque séptico, recomenda-se a coleta das hemoculturas antes do início da terapia antimicrobiana, desde que isso não cause um atraso significativo no tratamento, pois a esterilização das culturas pode ocorrer em minutos ou horas após a primeira dose dos antimicrobianos^{23,30}. A obtenção prévia das hemoculturas aumenta significativamente seu rendimento e torna mais provável a identificação do patógeno.

A identificação correta de ECN em nível de espécie continua sendo um desafio diagnóstico em muitos laboratórios, devido à correlação genética e fenotípica compartilhada entre as espécies estafilocócicas, apesar das inúmeras diferenças descritas^{31,32}. A maioria dos laboratórios clínicos classifica os ECN com base em suas características bioquímicas, utilizando métodos fenotípicos tradicionais e/ou automatizados. No entanto, a identificação por métodos fenotípicos ainda representa um grande desafio, mesmo com o avanço dos sistemas automatizados nos últimos anos. Isso ocorre porque os kits comerciais baseados em reações bioquímicas não produzem resultados totalmente confiáveis na identificação dos ECN em amostras clínicas, apesar da evolução da taxonomia do gênero *Staphylococcus*³³⁻³⁵.

Atualmente, os sistemas automáticos, semiautomáticos e miniaturizados são os mais utilizados na identificação de microrganismos, incluindo o VITEK 2 (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, França), um sistema

comumente utilizado em laboratórios de microbiologia clínica, mas incapaz de diferenciar as espécies de ECN com precisão^{32,36}. Elevadas taxas de identificação incorreta já foram descritas, associadas à grande variabilidade da expressão de características fenotípicas nesses microrganismos, além do lento metabolismo de algumas espécies, que pode levar a resultados imprecisos³⁷⁻⁴².

Além disso, recentemente, a espectrometria de massa de tempo de voo de dessorção/ionização a laser assistida por matriz (MALDI-TOF MS) desenvolvida em Freiburg, Alemanha, foi introduzida como uma alternativa para a identificação bioquímica com precisão, incluindo a identificação de ECN³², cuja principal vantagem é a rapidez na obtenção dos resultados, que podem ser liberados desde a preparação do inóculo até a leitura final em menos de trinta minutos⁴³. Essa rapidez se faz extremamente útil, visto que os métodos bioquímicos convencionais geralmente levam dias, os sistemas automatizados requerem pelo menos de quatro a doze horas e os métodos moleculares ainda são caros se comparados aos métodos convencionais para a identificação na rotina em larga escala⁴⁴.

S. epidermidis pode ser isolado de todos os microambientes da pele, incluindo regiões secas, úmidas, sebáceas e dos pés⁴⁵, e o fato de os ECN serem frequentes membros comensais da microbiota da pele é um dos motivos pelos quais suas infecções foram tão negligenciadas⁴⁶, além de, conseqüentemente, serem considerados como contaminantes e não como agentes causadores da infecção.

Em 2021, Michels et al.⁷ propuseram um conjunto resumido de critérios para diferenciar contaminação e infecção. As características indicativas de contaminação incluem crescimento apenas em meio anaeróbico, apenas uma hemocultura positiva entre todas as coletadas, alta suscetibilidade do isolado e ausência de sinais clínicos ou laboratoriais de infecção. Por outro lado, a infecção é caracterizada pela ausência de infecções secundárias, presença de dois ou mais isolados

positivos para a mesma espécie, melhora dos sintomas após o início do tratamento com antimicrobianos, presença de corpo estranho, tempo de positividade inferior a 16 horas e resistência antimicrobiana.

As cepas de *S. epidermidis* apresentam taxas consideráveis de suscetibilidade reduzida aos antimicrobianos, o que está relacionado à sua sobrevivência e persistência no ambiente hospitalar. Sua alta resistência às drogas limita as opções de tratamento⁴⁷. Entre essas opções estão os antimicrobianos β -lactâmicos, considerados seguros, uma vez que atuam inibindo a formação da parede celular bacteriana, comprometendo a síntese do peptidoglicano e provocando sua ruptura⁴⁸. O principal mecanismo de resistência das bactérias Gram-positivas aos β -lactâmicos é a modificação das proteínas ligadoras de penicilina (PBPs), resultando em uma redução da afinidade desses antibióticos pelo seu alvo⁴⁹.

Desde a década de 1970, a taxa de resistência entre ECN, especialmente *S. epidermidis*, tem sido ainda maior do que a observada em *S. aureus*, principalmente em relação aos β -lactâmicos, alcançando até 95% nos hospitais brasileiros e em outros países⁵⁰.

Após o surgimento e disseminação da resistência à penicilina, tornou-se necessário desenvolver uma penicilina semissintética capaz de contornar a ação da β -lactamase⁵¹. Assim, na década de 1960, foi criada a meticilina, uma penicilina semissintética, como alternativa terapêutica para isolados produtores de β -lactamase. No entanto, cerca de um ano após sua introdução, surgiram os primeiros isolados resistentes⁵².

Esse mecanismo de resistência ocorre devido à aquisição do gene *mecA*, que codifica a proteína de ligação à penicilina PBP2a, uma variante com baixa afinidade pelos β -lactâmicos. Dessa forma, estafilococos que expressam esse gene conseguem se proliferar mesmo na presença da meticilina e de outros β -lactâmicos, com exceção das cefalosporinas de quinta geração, como ceftarolina e ceftobiprole, que são indicadas para o tratamento de infecções causadas por MRSA⁵³.

O gene *mecA* está localizado no cassete cromossômico estafilocócico *mec*, denominado *SCCmec*⁵⁴. A aquisição e inserção de genes de resistência nos cromossomos de cepas suscetíveis, por meio de elementos genéticos móveis, permite a disseminação do gene *mecA* entre diversas espécies estafilocócicas, como observado nos últimos tempos⁵². Além disso, muitos genes de resistência a outros antimicrobianos são transportados em pequenos plasmídeos, que podem ser integrados ao *SCCmec*. Esse cassete funciona como um veículo de multirresistência, facilitando sua disseminação entre as cepas de estafilococos, especialmente no ambiente hospitalar⁵⁵⁻⁵⁷.

Até o momento, 14 tipos diferentes de *SCCmec* foram descritos⁵⁴. O *SCCmec* é caracterizado pelas diferentes combinações entre o complexo *mec*, que é responsável pela resistência à meticilina, o complexo *ccr*, que codifica enzimas importantes na mobilidade deste elemento genético⁵¹, e as regiões de junção (região J), que constituem componentes não essenciais do cassete cromossômico, mas que podem carregar determinantes adicionais de resistência a antimicrobianos não β -lactâmicos⁵⁴. Os elementos móveis *SCCmec* I a III são maiores que os demais, encontrados e associados principalmente a infecções hospitalares. Já os *SCCmec* tipo IV e V são menores e comumente associados a infecções comunitárias, fora dos centros de saúde^{50,58}. A literatura nos mostra que ECN possui elementos *SCCmec* altamente diversos em seu genoma, expondo as trocas frequentes de material genético entre as espécies⁵⁹, como é o caso da transferência horizontal de genes dos elementos *SCCmec* de ECN para *S. aureus*^{60,61}.

Em 2014, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou, como alternativa ao tratamento de infecções causadas por MRSA e ECN multirresistentes, a ceftarolina⁶², que possui ação semelhante aos demais β -lactâmicos, com afinidade de ligação às PBP's, inibindo a síntese da parede celular bacteriana. Sua diferença em relação

aos demais β -lactâmicos é a afinidade pela PBP2a, o que garante sua atividade anti-MRSA^{63,64}.

A vancomicina surgiu em 1955, e seu nome vem do termo em inglês "to vanquish", que significa aniquilar, destruir⁶⁵. É um antibiótico da classe dos glicopeptídeos, com ação bactericida, destinado ao tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-positivas multirresistentes⁶⁶. O primeiro relato de uma cepa com resistência intermediária à vancomicina surgiu no Japão, em 1997⁶⁷.

Ainda são raros os relatos de *S. epidermidis* resistente à vancomicina, pois a maioria dos estudos publicados elucidam a diminuição da suscetibilidade de ECN à vancomicina^{68,69}. No entanto, há relatos de resistência em *S. epidermidis* multirresistente, isolado de um recém-nascido⁷⁰. No Brasil, um estudo identificou quatro amostras de ECN (*S. epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* e *Staphylococcus capitis*) resistentes à vancomicina, isoladas de um hospital e de funcionários de uma escola particular na região de Ribeirão Preto⁷¹. Outra pesquisa, conduzida em 2018, identificou quatro amostras resistentes, sendo dois *S. aureus* e dois *S. epidermidis*, isoladas de profissionais de saúde de um hospital em Recife⁷².

A resistência à vancomicina ocorre devido à síntese de precursores modificados da parede celular bacteriana, que apresentam menor afinidade por glicopeptídeos⁷³. Os principais agrupamentos gênicos clinicamente relevantes associados a essa resistência são os operons *vanA* e *vanB*⁷⁴, os quais podem ser transferidos entre cepas por meio de plasmídeos. Globalmente, o gene *vanA* é o mais prevalente, sendo predominantemente transportado por *Enterococcus faecium*⁷⁵. Embora ainda sejam raros, alguns estudos já relataram a presença dos genes *vanA* e *vanB* em ECN. Um estudo brasileiro, por exemplo, identificou *S. epidermidis* resistente à vancomicina e também constatou a presença do gene *vanA* em isolados da microbiota de um profissional da saúde⁷².

A heterorresistência aos antibióticos é caracterizada pela presença de uma população heterogênea de células derivadas da mesma cepa bacteriana, na qual uma subpopulação apresenta níveis mais elevados de resistência em comparação à população original, refletindo-se no aumento dos valores da concentração inibitória mínima (CIM)⁷⁶. Nessas condições, o isolado bacteriano contém uma subpopulação com suscetibilidade reduzida aos antimicrobianos, o que dificulta sua classificação como suscetível ou resistente⁷⁷. A heterorresistência à vancomicina tem sido identificada em ECN, incluindo *S. epidermidis* isolados da corrente sanguínea de pacientes adultos e neonatos internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI)^{78,79}. Esse fenômeno também foi previamente observado pelo nosso grupo de pesquisa em amostras de *S. epidermidis* isoladas de hemoculturas⁸⁰.

Diante da preocupação com a heterorresistência à vancomicina e da necessidade de alternativas terapêuticas eficazes, a linezolida tem se destacado como uma opção no tratamento de infecções causadas por ECN multirresistentes. Trata-se de um antibiótico bacteriostático sintético de amplo espectro, pertencente à classe das oxazolidinonas⁸¹, que foi introduzido no mercado no início da década de 2000^{82,83}, sendo a primeira droga de escolha em casos de resistência à vancomicina^{66,84}. De forma geral, a linezolida apresenta uma taxa de suscetibilidade superior a 99% contra patógenos gram-positivos^{85,86}. No entanto, logo após sua introdução na prática clínica, começaram a surgir relatos de resistência adquirida em estafilococos⁸⁷, e recentemente essa resistência também foi descrita em *S. epidermidis* isolados de corrente sanguínea⁸⁸.

Além da resistência emergente à linezolida, a preocupação com a multirresistência em *S. epidermidis* se estende a outras classes de antimicrobianos. Os macrolídeos, como a eritromicina, e os aminoglicosídeos, como a gentamicina, agem inibindo a síntese proteica, possuindo efeito bacteriostático que impede a proliferação bacteriana⁸⁹⁻⁹². Cepas de *S. epidermidis* multirresistentes, com resistência a β -

lactâmicos, macrolídeos e aminoglicosídeos, foram descritas em um hospital na Austrália⁹³. Além disso, estudos brasileiros relataram isolados clínicos de *S. epidermidis* também resistentes a β -lactâmicos, eritromicina, gentamicina e ciprofloxacino, obtidos de hemoculturas⁹⁴.

No Brasil, o Ministério da Saúde definiu, em 2019, as diretrizes do Comitê Brasileiro de Testes de Suscetibilidade aos Antimicrobianos (EUCAST/BrCAST) como o novo padrão para a interpretação dos testes de suscetibilidade antimicrobiana⁹⁵, embora o documento M100 do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) ainda seja um dos mais utilizados mundialmente⁹⁶. Um estudo recente⁹⁷ demonstrou uma concordância quase perfeita entre CLSI e BrCAST/EUCAST para ECN, com exceção da cefoxitina e da gentamicina. O BrCAST/EUCAST introduziu uma zona de alerta para *S. epidermidis*, denominada Área de Incerteza Técnica (AIT), que corresponde a um valor de CIM e/ou intervalo de halo de inibição no qual a categorização é incerta. Para *Staphylococcus* spp., o método de difusão em disco continua sendo a ferramenta padrão para a detecção de resistência à oxacilina, e, em ambas as metodologias, recomenda-se o uso do disco de cefoxitina⁹⁷.

Há diversos estudos sobre a diversidade clonal de ECN, com foco principal em *S. epidermidis*, por ser a espécie mais comumente associada a infecções nosocomiais de corrente sanguínea^{47,68,98,99}. Nosso grupo de pesquisa já descreveu a circulação de clones hospitalares relacionados a cepas de *S. epidermidis* e outros ECN em diferentes enfermarias^{80, 100}.

Muitos sistemas de tipagem epidemiológica têm sido utilizados nos estudos sobre ECN, e os métodos de genotipagem que comparam o material genético de diferentes cepas bacterianas com alta resolução, são os principais métodos de escolha, como a tipagem molecular por *Pulsed Field Gel Electrophoresis* (PFGE), desenvolvida por Schwartz e Cantor¹⁰¹. O PFGE é uma ferramenta valiosa para o controle de infecções por *S. epidermidis* em ambientes clínicos¹⁰², amplamente utilizada em estudos que investigam a clonalidade local de cepas bacterianas, sendo eficiente

na identificação de perfis estafilocócicos⁸⁰. Assim, o PFGE continua sendo o método mais discriminatório para a genotipagem de cepas estafilocócicas, além de ser amplamente utilizado na pesquisa de surtos hospitalares¹⁰³ e para rastrear a disseminação de cepas em diferentes enfermarias¹⁰⁴. Destaca-se também pela capacidade de fornecer comparações genômicas visuais que representam mais de 90% do cromossomo bacteriano¹⁰⁵.

Embora os ECN sejam mais comumente estudados no contexto da medicina humana, com ênfase nas infecções nosocomiais e resistência antimicrobiana, sua presença em animais tem atraído crescente atenção na medicina veterinária, pois estudos recentes têm demonstrado que animais colonizados por esses microrganismos podem apresentar uma ampla gama de resistência antimicrobiana. Esse fenômeno sugere que os animais podem atuar como potenciais reservatórios de genes de resistência, ampliando o escopo da preocupação com a disseminação de cepas resistentes para o ambiente e seres humanos¹⁰⁶.

O uso terapêutico e profilático de antibióticos acarreta uma alta pressão seletiva das drogas, favorecendo o surgimento e disseminação de isolados multirresistentes. As limitadas opções de tratamento e a falta de oportunidade de vacinação aumentam a importância de ECN como agentes patogênicos preocupantes que requerem atenção⁸.

REFERÊNCIAS

- ¹ KLOOS, W. E.; BANNERMAN, T. L. Update on clinical significance of coagulase-negative staphylococci. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 7, n. 1, p. 117-140, jan. 1994.
- ² BECKER, K.; HEILMANN, C.; PETERS, G. Coagulase-negative staphylococci. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 27, n. 4, p. 870-926, 2014.
- ³ GALVANI, A. P. *et al.* Improving the prognosis of health care in the USA. *The Lancet*, v. 395, p. 524-533, 2020.
- ⁴ PARTE, A. C. *et al.* List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN) moves to the DSMZ. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, v. 70, n. 11, p. 5607-5612, 2020. Acesso em: 5 dez. 2024.
- ⁵ LPSN – LIST OF PROKARYOTIC NAMES WITH STANDING IN NOMENCLATURE. Staphylococcus [online]. Disponível em: <https://lpsn.dsmz.de/search?word=staphylococcus>. Acesso em: 22 jan. 2025.
- ⁶ CHOWDHURY, S.; FONG, S. S. Computational modeling of the human microbiome. *Microorganisms*, v. 8, p. 197, 2020. DOI: 10.3390/microorganisms8020197. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32023941/>. Acesso em: 10 ago. 2024.
- ⁷ MICHELS, R.; LAST, K.; BECKER, S. L.; PAPAN, C. Update on coagulase-negative staphylococci: what the clinician should know. *Microorganisms*, v. 9, n. 4, p. 830, 14 abr. 2021.
- ⁸ HEILMANN, C.; ZIEBUHR, W.; BECKER, K. Are coagulase-negative staphylococci virulent? *Clinical Microbiology and Infection*, v. 25, n. 9, p. 1071-1080, set. 2019.
- ⁹ RUPP, M. E. Clinical characteristics of infections in humans due to *Staphylococcus epidermidis*. *Emerging Infectious Diseases*, v. 20, n. 11, p. 1778-1784, 2014.
- ¹⁰ VON EIFF, C.; PETERS, G.; HEILMANN, C. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. *Lancet Infectious Diseases*, v. 2, n. 11, p. 677-685, nov. 2002.

- ¹¹ ARGEMI, X. *et al.* Coagulase negative staphylococci pathogenomics. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 5, p. 1215, 11 mar. 2019.
- ¹² BROWN, M. M.; HORSWILL, A. R. *Staphylococcus epidermidis* - Skin friend or foe? *PLoS Pathogens*, v. 16, n. 11, p. e1009026, 2020.
- ¹³ PAI, S.; ENOCH, D. A.; ALIYU, S. H. Bacteremia in children: epidemiology, clinical diagnosis and antibiotic treatment. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, v. 13, n. 9, p. 1073-1088, 2015.
- ¹⁴ KLEINSCHMIDT, S. *et al.* *Staphylococcus epidermidis* as a cause of bacteremia. *Future Microbiology*, v. 10, n. 11, p. 1859-1879, 2015.
- ¹⁵ SAMET, A. *et al.* Bakteriemię szpitalne [Nosocomial bacteremia]. *Przegląd Epidemiologiczny*, v. 60, n. 1, p. 35-41, 2006.
- ¹⁶ CHEUNG, G. Y.; OTTO, M. Understanding the significance of *Staphylococcus epidermidis* bacteremia in babies and children. *Current Opinion in Infectious Diseases*, v. 23, n. 3, p. 208-216, 2010.
- ¹⁷ MILLER, J. M.; HOFFMANN, M. J. *Staphylococcus epidermidis* Infection. In: STATPEARLS. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563240/>. Acesso em: 20 mar. 2025.
- ¹⁸ PAPAN, C. *et al.* Identification and containment of a cluster of two *Bacillus cereus* infections in a neonatal intensive care unit. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, v. 2019, p. 1506583, 2019.
- ¹⁹ EICHEL, V.; PAPAN, C.; MUTTERS, N. T. Update hygiene: prevention of vascular catheter-associated infections in premature and newborn infants. *Klinische Pädiatrie*, v. 231, p. 177-182, 2019.
- ²⁰ PAPAN, C. *et al.* A 28-day-old boy with multifocal osteomyelitis mimicking non-accidental injury. *Klinische Pädiatrie*, v. 233, p. 91-93, 2021.
- ²¹ ESCALANTE, M. J. *et al.* Late onset sepsis in very low birth weight infants in the South American NEOCOSUR network. *Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 37, p. 1022-1027, 2018.

- ²² KAUFMAN, D.; FAIRCHILD, K. D. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 17, p. 638-680, 2004.
- ²³ ZLATIAN, O. *et al.* Antimicrobial resistance in bacterial pathogens among hospitalized patients with severe invasive infections. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 16, n. 6, p. 4499-4510, 2018.
- ²⁴ SHAFER, C. *et al.* Infectious disease: health care-associated infections. *FP Essentials*, v. 476, p. 30-42, 2019.
- ²⁵ SCHILCHER, K.; HORSWILL, A. R. Staphylococcal biofilm development: structure, regulation, and treatment strategies. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, v. 84, n. 3, p. e00026-19, 2020.
- ²⁶ TIMSIT, J. F. *et al.* Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement. *Intensive Care Medicine*, v. 46, n. 2, p. 266-284, fev. 2020.
- ²⁷ PLIAKOS, E. E. *et al.* The cost-effectiveness of antimicrobial lock solutions for the prevention of central line-associated bloodstream infections. *Clinical Infectious Diseases*, v. 68, n. 3, p. 419-425, 2019.
- ²⁸ ZADROGA, R. *et al.* Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clinical Infectious Diseases*, v. 56, n. 6, p. 790-797, 2013.
- ²⁹ KANEGAYE, J. T.; SOLIEMANZADEH, P.; BRADLEY, J. S. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics*, v. 108, n. 5, p. 1169-1174, 2001.
- ³⁰ POLLACK, L. A. *et al.* Antibiotic stewardship programs in U.S. acute care hospitals: findings from the 2014 National Healthcare Safety Network Annual Hospital Survey. *Clinical Infectious Diseases*, v. 63, n. 4, p. 443-449, 2016.
- ³¹ NATSIS, N. E.; COHEN, P. R. Coagulase-negative Staphylococcus skin and soft tissue infections. *American Journal of Clinical Dermatology*, v. 19, p. 671-677, 2018.
- ³² MARTINS, K. B. *et al.* Evaluation of MALDI-TOF VITEK®MS and VITEK® 2 System for the identification of *Staphylococcus saprophyticus*. *Future Microbiology*, v. 13, p. 1603-1609, 2018.

- ³³ CARRETTO, E. *et al.* Identification of coagulase-negative staphylococci other than *Staphylococcus epidermidis* by automated ribotyping. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 11, n. 3, p. 177-184, Mar. 2005.
- ³⁴ PAIM, T. G. S. *et al.* MALDI-TOF MS performance to identify gram-positive cocci clinical isolates in Porto Alegre/RS, Brazil. *Journal of Infection Control*, v. 2, n. 2, p. 112-116, 2013.
- ³⁵ LEE, T. F. *et al.* Comparison of the accuracy of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry with that of other commercial identification systems for identifying *Staphylococcus saprophyticus* in urine. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 51, n. 5, p. 1563-1566, 2013.
- ³⁶ BUSZEWSKI, B. *et al.* Identification of microorganisms by modern analytical techniques. *Journal of AOAC International*, v. 100, p. 1607-1623, 2017.
- ³⁷ MONTEIRO, A. C. M. *et al.* Comparison of methods for the identification of microorganisms isolated from blood cultures. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, v. 15, n.1, 2016.
- ³⁸ FUNKE, G.; FUNKE-KISSELING, P. Performance of the new VITEK 2 GP card for identification of medically relevant gram-positive cocci in a routine clinical laboratory. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 43, p. 84-88, 2005. DOI: 10.1128/JCM.43.1.84-88.2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15634954/>. Acesso: 20 jun. 2024.
- ³⁹ LIGOZZI, M. *et al.* Evaluation of the VITEK 2 system for identification and antimicrobial susceptibility testing of medically relevant gram-positive cocci. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 40, p. 1681-1686, 2002.
- ⁴⁰ DELMAS, J. *et al.* Evaluation of the Vitek 2 system with a variety of *Staphylococcus* species. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 46, p. 3113-3119, 2008.
- ⁴¹ KIM, M. *et al.* Comparison of the MicroScan, VITEK 2, and Crystal GP with 16S rRNA sequencing and MicroSeq 500 v2.0 analysis for coagulase-negative staphylococci. *BMC Microbiology*, v. 8, 2008.
- ⁴² WEINSTEIN, M. P. *et al.* Clinical importance of identifying coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures: evaluation of MicroScan Rapid and dried overnight gram-positive panels versus a

conventional reference method. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 36, p. 2089-2092, 1998.

⁴³ CROXATTO, A.; PROD'HOM, G.; GREUB, G. Applications of MALDITOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology. *FEMS Microbiology Reviews*, v. 36, n. 2, p. 380-407, 2012.

⁴⁴ WATTAL, C. *et al.* Matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) for rapid identification of microorganisms in the routine clinical microbiology laboratory. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, v. 36, p. 807-812, 2017.

⁴⁵ BYRD, A. L.; BELKAID, Y.; SEGRE, J. A. The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, v. 16, n. 3, p. 143-155, 2018.

⁴⁶ HUDOME, S. M.; FISHER, M. C. Nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Current Opinion in Infectious Diseases*, v. 14, n. 3, p. 303-307, 2001.

⁴⁷ SAFFARI, F. *et al.* Molecular and phenotypic characterization of multidrug-resistant clones of *Staphylococcus epidermidis* in Iranian hospitals: clonal relatedness to healthcare-associated methicillin-resistant isolates in Northern Europe. *Microbial Drug Resistance*, v. 22, p. 7, 2016. doi:10.1089/mdr.2015.0283. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26981847/>. Acesso em 15 jan. 2025.

⁴⁸ SOUSA, A. T. H. I. *et al.* Perfil de resistência antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* isoladas de animais domésticos e silvestres. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 71, n. 2, p. 584-593, 2019.

⁴⁹ FISHER, J. F.; MOBASHERY, S. β -Lactam resistance mechanisms: Gram-positive bacteria and *Mycobacterium tuberculosis*. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 6, n. 5, p. a025221, 2016.

⁵⁰ PEREIRA, V. C. *et al.* Coagulase-negative staphylococci: a 20-year study on the antimicrobial resistance profile of blood culture isolates from a teaching hospital. *Braz. J. Infect. Dis.* v. 24, n. 2, p.160-169, mar-abr 2020.

⁵¹ KATAYAMA, Y.; ITO, T.; HIRAMATSU, K. A new class of genetic element, *Staphylococcus cassette chromosome mec*, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 44, p. 1549-1555, 2000.

- ⁵² LAKHUNDI, S.; ZHANG, K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: molecular characterization, evolution, and epidemiology. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 31, n. 4, e00020-18, 2018.
- ⁵³ TURNER, N. A. *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nature Reviews Microbiology*, v. 17, n. 4, p. 203-218, 2019.
- ⁵⁴ UEHARA, Y. Current status of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec). *Antibiotics (Basel)*, v. 11, n. 1, p. 86, 11 jan. 2022.
- ⁵⁵ DELPÓN, M. T. *et al.* Absceso de psoas por *Staphylococcus lugdunensis*. *Revista Argentina de Microbiología*, v. 48, n. 2, p. 119–121, 2016.
- ⁵⁶ KHORAMROOZ, S. S. *et al.* Detection of tetracycline resistance genes, aminoglycoside modifying enzymes, and coagulase gene typing of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in the Southwest of Iran. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, v. 20, n. 8, p. 912, 2017.
- ⁵⁷ VELÁSQUEZ, S. D. C. J.; *et al.* Perfil de resistencia antimicrobiana en aislamientos de *Staphylococcus* spp. obtenidos de leche bovina en Colombia. *Revista Argentina de Microbiología*, v. 52, n. 2, p. 121–130, 2020.
- ⁵⁸ LOEWEN, K. *et al.* Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: literature review and clinical update. *Canadian Family Physician*, v. 63, n. 7, p. 512–520, jul. 2017.
- ⁵⁹ WOLSKA-GÊBARZEWSKA, M.; MIĘDZOBRODZKI, J.; KOSECKA-STROJEK, M. Current types of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) in clinically relevant coagulase-negative staphylococcal (CoNS) species. *Critical Reviews in Microbiology*, v. 50, n. 6, p. 1020-1036, 2023.
- ⁶⁰ FORBES, B. A.; SCHABERG, D. R. Transfer of resistance plasmids from *Staphylococcus epidermidis* to *Staphylococcus aureus*: evidence for conjugative exchange of resistance. *Journal of Bacteriology*, v. 153, n. 2, p. 627-634.
- ⁶¹ MARTÍNEZ-MELÉNDEZ, A. *et al.* Staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) in coagulase-negative staphylococci. *Medicina Universitaria*, v. 17, n. 4, p. 229-233, 2015.

- ⁶² SARAVOLATZ, L. D.; STEIN, G. E.; JOHNSON, L. B. Ceftaroline: a novel cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases*, v. 52, n. 9, p. 1156-1163, 2011.
- ⁶³ BATISTA, B. G. Novas cefalosporinas como alternativa no tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). *Revista Brasileira de Epidemiologia e Controle de Infecção*, v. 5, n. 2, p. 9499, 2015.
- ⁶⁴ ROMERO, Y. G.; GÓMEZ-GARCÉS, J. L. In vitro activity of ceftaroline in combination with other antimicrobials active against *Staphylococcus* spp. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, v. 38, n. 1, p. 25-27, 2020.
- ⁶⁵ TERRA, M.R.; SILVA, R.S. Vancomicina - um antimicrobiano de importância nosocomial. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v. 19, n. 3, p. 76-80, 2017.
- ⁶⁶ LIU, P. *et al.* Clinical outcomes of linezolid and vancomycin in patients with nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* stratified by baseline renal function: a retrospective, cohort analysis. *BMC Nephrology*, v. 18, n. 1, p. 1-10, 2017.
- ⁶⁷ TENOVER, F. C. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *The American Journal of Medicine*, v. 119, n. 6, p. S3-S10, 2006.
- ⁶⁸ CHONG, J. *et al.* Molecular epidemiology of a vancomycin-intermediate heteroresistant *Staphylococcus epidermidis* outbreak in a neonatal intensive care unit. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 60, n. 10, p. 5673-5681, 23 set. 2016. DOI: 10.1128/AAC.00726-16. PMID: 27401579; PMCID: PMC5038295.
- ⁶⁹ SZEMRAJ, M.; GLAJZNER, P.; SIENKIEWICZ, M. Decreased susceptibility to vancomycin and other mechanisms of resistance to antibiotics in *Staphylococcus epidermidis* as a therapeutic problem in hospital treatment. *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, p. 13629, 21 ago. 2023.
- ⁷⁰ RELHAN, N. *et al.* Bilateral endogenous endophthalmitis caused by vancomycin-resistant *Staphylococcus epidermidis* in a neonate. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*, v. 5, p. 11, 2015.
- ⁷¹ PALAZZO, I. C. V.; ARAUJO, M. L. C.; DARINI, A. L. C. First report of vancomycin-resistant staphylococci isolated from healthy carriers in Brazil. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 43, n. 1, p. 179-185, 2005.

- ⁷² BEZERRA NETO, A. M. *et al.* Occurrence of the *vanA* gene in *Staphylococcus epidermidis* from nasopharyngeal secretion of Health-Care Workers, Recife, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 51, n. 3, p. 304–309, abr. 2018.
- ⁷³ WALSH, C. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. *Nature*, v. 406, n. 6797, p. 775-781, 2000.
- ⁷⁴ HOLLENBECK, B. L.; RICE, L. B. Intrinsic and acquired resistance mechanisms in *Enterococcus*. *Virulence*, v. 3, p. 421-433, 2012.
- ⁷⁵ HAMMERUM, A. M. *et al.* Emergence of *vanA* *Enterococcus faecium* in Denmark, 2005-15. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 72, p. 2184-2190, 2017.
- ⁷⁶ ANDERSSON, D. I.; NICOLOFF, H.; HJORT, K. Mechanisms and clinical relevance of bacterial heteroresistance. *Nature Reviews Microbiology*, v. 17, n. 1, p. 479-496, 2019.
- ⁷⁷ EL-HALFAWY, O. M.; VALVANO, M. A. Antimicrobial heteroresistance: an emerging field in need of clarity. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 28, p. 191-207, 2015.
- ⁷⁸ MASHALY, G. E.; EL-MAHDY, R. H. Vancomycin heteroresistance in coagulase-negative *Staphylococcus* bloodstream infections from patients of intensive care units in Mansoura University Hospitals, Egypt. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, v. 16, n. 1, p. 63, 2017.
- ⁷⁹ PEIXOTO, P. B. *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* isolates with reduced vancomycin susceptibility from bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. *Journal of Medical Microbiology*, v. 69, n. 1, p. 41-45, jan. 2020.
- ⁸⁰ PINHEIRO-HUBINGER, L. *et al.* Coagulase-negative staphylococci clones are widely distributed in the hospital and community. *Pathogens*, v. 10, n. 7, p. 792, 23 jun. 2021.
- ⁸¹ KHAN, A.; WILSON, B.; GOULD, I. M. Current and future treatment options for community-associated MRSA infection. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 19, n. 5, p. 457-470, 2018.
- ⁸² ZAHEDI, B. A. *et al.* Linezolid: a promising option in the treatment of Gram-positives. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 72, n. 2, p. 354-364, 2017.

- ⁸³ KERNEIS, S.; LUCET, J. C. Controlling the diffusion of multidrug-resistant organisms in intensive care units. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 40, n. 4, p. 558-568, 2019.
- ⁸⁴ GRIEF, S. N.; LOZA, J. K. Guidelines for the evaluation and treatment of pneumonia. *Primary Care*, v. 45, n. 3, p. 485-503, 2018.
- ⁸⁵ PFALLER, M. A. *et al.* Five-year summary of in vitro activity and resistance mechanisms of linezolid against clinically important Gram-positive cocci in the United States from the LEADER Surveillance Program (2011 to 2015). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 61, n. 7, p. e0060917, 2017.
- ⁸⁶ MENDES, R. E. *et al.* ZAAPS programme results for 2016: an activity and spectrum analysis of linezolid using clinical isolates from medical centres in 42 countries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 73, n. 7, p. 1880-1887, 2018.
- ⁸⁷ MEKA, V. G.; GOLD, H.S. Antimicrobial resistance to linezolid. *Clinical Infectious Diseases*, v. 39, n. 7, p. 1010-1015, 1 out. 2004. DOI: 10.1086/423841. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15472854/>. Acesso em: 23 mar. 2024.
- ⁸⁸ CAMPMANN, F. *et al.* Molecular characterization of clinical linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* in a tertiary care hospital. *Microorganisms*, v. 11, n. 7, p. 1805, 2023.
- ⁸⁹ JOHNSTON, S. L. Macrolide antibiotics and asthma treatment. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 17, n. 6, p. 1233-1236, 2006.
- ⁹⁰ BEIGELMAN, A. *et al.* Azithromycin attenuates airway inflammation in a noninfectious mouse model of allergic asthma. *Chest*, v. 136, n. 2, p. 498506, 2009.
- ⁹¹ RAMIREZ, M. S.; TOLMASKY, M. E. Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resistance Updates*, v. 13, n. 6, p. 151-171, 2010.
- ⁹² DOUGLAS, L. C.; CHOI, J.; ESTEBAN-CRUCIANI, N. Azithromycin treatment in children hospitalized with asthma: a retrospective cohort study. *Journal of Asthma*, v. 57, n. 5, p. 525-531, 2020.
- ⁹³ LEE, J. Y. *et al.* Global spread of three multidrug-resistant lineages of *Staphylococcus epidermidis*. *Nature Microbiology*, v. 3, n. 10, p. 11751185, 2018.

- ⁹⁴ FOLETTO, V. S. *et al.* Prevalência e perfil de resistência aos antimicrobianos de hemoculturas em hospital universitário. *Saúde (Santa Maria)*, v. 45, n. 3, 2019.
- ⁹⁵ BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. *Portaria nº 64, de 11 de dezembro de 2018*. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=14/12/2018&jornal=515&pagina=59>. Acesso em: 15 set. 2024.
- ⁹⁶ CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*. 29. ed. Informational supplement, MS100-S29. Pennsylvania: CLSI, 2019.
- ⁹⁷ PEREZ, V. P. *et al.* Coagulase-negative staphylococci in outpatient routines: the implications of switching from CLSI to BrCAST/EUCAST guidelines. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 51, n. 3, p. 1071-1078, set. 2020.
- ⁹⁸ IORIO, N. L. *et al.* Characteristics related to antimicrobial resistance and biofilm formation of widespread methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* ST2 and ST23 lineages in Rio de Janeiro hospitals, Brazil. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 72, n. 1, p. 32-40, jan. 2012.
- ⁹⁹ BOUILLER, K. *et al.* Spread of clonal linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* in an intensive care unit associated with linezolid exposure. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 39, n. 7, p. 1271-1277, jul. 2020.
- ¹⁰⁰ MARTINS, A. *et al.* Antimicrobial resistance and persistence of *Staphylococcus epidermidis* clones in a Brazilian university hospital. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 77, n. 2, p. 164-168, out. 2013.
- ¹⁰¹ SCHWARTZ, D.; CANTOR, C. Separation of yeast chromosome-sized DNAs by pulsed field gradient gel electrophoresis. *Cell*, v. 37, n. 1, p. 6775, 1984.
- ¹⁰² MIRAGIA, M. *et al.* Comparison of molecular typing methods for characterization of *Staphylococcus epidermidis*: proposal for clone definition. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 46, n. 1, p. 118-129, 2008.
- ¹⁰³ KLINGENBERG, C. *et al.* Persistent strains of coagulase-negative staphylococci in a neonatal intensive care unit: virulence factors and

invasiveness. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 13, p. 1100-1111, 2007.

¹⁰⁴ WORTHINGTON, T.; LAMBERT, P. A.; ELLIOTT, T. S. Is hospital-acquired intravascular catheter-related sepsis associated with outbreak strains of coagulase-negative staphylococci? *Journal of Hospital Infection*, v. 46, p. 130–134, 2000.

¹⁰⁵ GOERING, R. V. Molecular typing techniques: state of the art. In: TANG, Y.W.; STRATTON, C.W. (eds.). *Advanced techniques in diagnostic microbiology*. 2. ed. New York: Springer, 2013. p. 239-261.

¹⁰⁶ RUIZ-RIPA, L. *et al.* Frequency and characterization of antimicrobial resistance and virulence genes of coagulase-negative staphylococci from wild birds in Spain. Detection of *tst*-carrying, *S. sciuri* isolates. *Microorganisms*, v. 8, p. 1317, 2020.

¹⁰⁷ MARTINEAU, F. *et al.* Species-specific and ubiquitous DNA-based assays for rapid identification of *Staphylococcus epidermidis*. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 34, p. 2888-2893, 1996.

¹⁰⁸ CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Nineteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S19. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.

¹⁰⁹ CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 31st ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2021.

¹¹⁰ MURAKAMI, K. *et al.* Identification of methicillin-resistant strains of staphylococci by polymerase chain reaction. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 29, n. 10, p. 2240-2244, 1991.

¹¹¹ MACHADO, A. B. M. P. *et al.* Distribution of staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) types I, II, III, and IV in coagulase-negative staphylococci from patients attending a tertiary hospital in southern Brazil. *Journal of Medical Microbiology*, v. 56, p. 1328-1333, 2007.

¹¹² KONDO, Y. *et al.* Combination of multiplex PCRs for staphylococcal cassette chromosome *mec* type assignment: rapid identification system for *mec*, *ccr*, and major differences in junkyard regions. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 51, n. 1, p. 264-274, 2007.

¹¹³ CLARK, N. C. *et al.* Characterization of glycopeptide-resistant enterococci from U.S. hospitals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 37, n. 11, p. 2311-2317, 1993.

- ¹¹⁴ MCDOUGAL, L. K. *et al.* Pulsed-field gel electrophoresis typing of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from the United States: establishing a national database. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 41, p. 5113-5120, 2003.
- ¹¹⁵ SANTANA, T. R. *et al.* Infecção de corrente sanguínea em um hospital terciário. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 14, n. 1, p. 22-26, 2016.
- ¹¹⁶ DEPLANO, A. *et al.* National surveillance of *Staphylococcus epidermidis* recovered from bloodstream infections in Belgian hospitals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 71, n. 7, p. 1815-1819, jul. 2016.
- ¹¹⁷ PINHEIRO, L. *et al.* Reduced susceptibility to vancomycin and biofilm formation in methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* isolated from blood cultures. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 109, n. 7, p. 871878, nov. 2014.
- ¹¹⁸ KAISER, T. D. L. *et al.* Avaliação de métodos comumente usados em laboratórios para a determinação da suscetibilidade à oxacilina entre amostras de *Staphylococcus* sp, isoladas de um hospital de Vitória, Estado do Espírito Santo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 3, p. 298–303, maio 2010.
- ¹¹⁹ MARTINS, A.; CUNHA, M.de L. Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci: epidemiological and molecular aspects. *Microbiol Immunol.* v. 51, n. 9, p.787-795, 2007.
- ¹²⁰ ROEMER, T.; SCHNEIDER, T.; PINHO, M. G. Auxiliary factors: a chink in the armor of MRSA resistance to β -lactam antibiotics. *Current Opinion in Microbiology*, v. 16, p. 538–548, 2013.
- ¹²¹ MIKKELSEN, K. *et al.* The novel membrane-associated auxiliary factors AuxA and AuxB modulate β -lactam resistance in MRSA by stabilizing lipoteichoic acids. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 57, n. 3, p. 106283, mar. 2021. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106283. PMID: 33503451.
- ¹²² DA COSTA, T. M. *et al.* PBP4: A new perspective on *Staphylococcus aureus* β -lactam resistance. *Microorganisms*, v. 6, n. 3, p. 57, 2018.
- ¹²³ SATISHKUMAR, N. *et al.* PBP4-mediated β -lactam resistance among clinical strains of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial*

Chemotherapy, v. 76, n. 9, p. 2268-2272, 2021. doi: 10.1093/jac/dkab201. PMCID: PMC8633438.

¹²⁴ SATISHKUMAR, N. *et al.* A non-classical mechanism of β -lactam resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its effect on virulence. *Microbiology Spectrum*, v. 10, n. 6, p. e0228422, 2022. doi: 10.1128/spectrum.02284-22. PMCID: PMC9769611.

¹²⁵ MARTÍNEZ-SANTOS, V. I. *et al.* Characterization of *Staphylococcus epidermidis* clinical isolates from hospitalized patients with bloodstream infection obtained in two time periods. *PeerJ*, v. 10, e14030, 4 out. 2022. doi: 10.7717/peerj.14030. PMID: 36213498; PMCID: PMC9541613.

¹²⁶ CHABI, R.; MOMTAZ, H. Virulence factors and antibiotic resistance properties of the *Staphylococcus epidermidis* strains isolated from hospital infections in Ahvaz, Iran. *Tropical Medicine and Health*, v. 47, p. 56, 2019.

¹²⁷ CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. *Ceftaroline Breakpoints for Staphylococcus aureus*. 1. ed. Wayne: CLSI, 2019. Disponível em: <https://clsi.org/media/3431/mr05ed1.pdf>. Acesso em: 1 fev. 2025.

¹²⁸ MONTÁZERI, Abbasi *et al.* Investigation of SCCmec types I-IV in clinical isolates of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in Ahvaz, Southwest Iran. *Bioscience Reports*, v. 40, n. 5, p. BSR20200847, 29 maio 2020.

¹²⁹ SABER, H. *et al.* A review of Staphylococcal Cassette Chromosome mec (SCCmec) types in coagulase-negative staphylococci (CoNS) species. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, v. 24, n. 5, p. 7-18, 2017.

¹³⁰ HAVAEI, S. A. *et al.* Evaluation of various staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) types in *Staphylococcus epidermidis* invasive strains from hospitalised patients in Iran. *Infezioni in Medicina*, v. 23, n. 1, p. 18-22, mar. 2015.

¹³¹ WISPLINGHOFF, H. *et al.* Related clones containing SCCmec type IV predominate among clinically significant *Staphylococcus epidermidis* isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 47, n. 11, p. 3574-3579, nov. 2003.

¹³² ROLO, J.; LENCASTRE, H.; MIRAGAIA, M. Strategies of adaptation of *Staphylococcus epidermidis* to hospital and community: amplification

and diversification of SCCmec. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Oxford, v. 67, n. 6, p. 1333–1341, jun. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jac/dks065>. Acesso em: 21 jan. 2025.

¹³³ HIRAMATSU K. *et al.* Genetic characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Vaccine* 2004; 22 (Suppl. 1): S5–S8. 105.

¹³⁴ ITO T. *et al.* Structural Comparison of three types of Staphylococcal Cassette Chromosome mec integrated in the chromosome in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:51323-36.

¹³⁵ ZONG, Z.; PENG, C.; LÜ, X. Diversity of SCCmec elements in methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci clinical isolates. *PLoS ONE*, v. 6, n. 5, e20191, 2011.

¹³⁶ BARBIER, F. *et al.* High prevalence of the arginine catabolic mobile element in carriage isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2010. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article/66/1/29/725404?login=true>. Acesso em: 21 jan. 2025.

¹³⁷ LI, S. *et al.* Novel types of staphylococcal cassette chromosome mec elements identified in clonal complex 398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 55, n. 6, p. 3046-3050, 2011.

¹³⁸ SINLAPASORN, S. *et al.* SCCmec IX in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci from pigs and workers at pig farms in Khon Kaen, Thailand. *Journal of Medical Microbiology*, v. 64, n. 9, p. 1087-1093, set. 2015.

¹³⁹ CHEN, X. P. *et al.* Extreme diversity and multiple SCCmec elements in coagulase-negative *Staphylococcus* found in the Clinic and Community in Beijing, China. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, v. 16, n. 1, p. 57, 22 ago. 2017.

¹⁴⁰ SANI, N. A. *et al.* First report on the molecular epidemiology of Malaysian *Staphylococcus epidermidis* isolated from a university teaching hospital. *BMC Research Notes*, [s. l.], v. 7, p. 597, 2014.

¹⁴¹ BARBIER, F. *et al.* High prevalence of the arginine catabolic mobile element in carriage isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 66, n. 1, p. 29-36,

2011. DOI: 10.1093/jac/dkq410. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21062794/>. Acesso em: 3 fev. 2025.

¹⁴² HANSSEN, A. M.; ERICSON SOLLID, J. U. SCCmec in staphylococci: genes on the move. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, v. 46, n. 1, p. 8-20, 2006.

¹⁴³ CAVE, R. *et al.* Whole genome sequencing revealed new molecular characteristics in multidrug resistant staphylococci recovered from high frequency touched surfaces in London. *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, p. 9637, 1 ago. 2019.

¹⁴⁴ LIU, C. *et al.* Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clinical Infectious Diseases*, v. 52, n. 3, p. e18-55, 1 fev. 2011. DOI: 10.1093/cid/ciq146. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208910/>. Acesso em: 30 jan. 2025.

¹⁴⁵ DAO, T. H. *et al.* Vancomycin heteroresistance and clinical outcomes in bloodstream infections caused by coagulase-negative staphylococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 64, n. 11, p. e00944-20, 20 out. 2020.

¹⁴⁶ SZEMRAJ, M.; GLAJZNER, P.; SIENKIEWICZ, M. Decreased susceptibility to vancomycin and other mechanisms of resistance to antibiotics in *Staphylococcus epidermidis* as a therapeutic problem in hospital treatment. *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, p. 13629, 21 ago. 2023.

¹⁴⁷ JOANA, S. *et al.* Is vancomycin MIC creep a worldwide phenomenon? Assessment of *S. aureus* vancomycin MIC in a tertiary university hospital. ***BMC Res Notes***. v. 6, n. 1, p. 65, 2013.

¹⁴⁸ DIAZ, R. *et al.* Evaluation of vancomycin MIC creep in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections—a systematic review and metaanalysis. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 24, n. 2, p. 97-104, Feb. 2018.

¹⁴⁹ SHARMA, R.; HAMMERSCHLAG, M. R. Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Infections in Children: a Reappraisal of Vancomycin. ***Curr Infect Disease Reports***. v. 21, n. 10, p. 37, 2019.

¹⁵⁰ ARSHAD, F. *et al.* Assessment of vancomycin MIC creep phenomenon in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in a

tertiary care hospital of Lahore. *Pakistani Journal of Medical Sciences*, v. 36, n. 7, p. 1505-1510, nov.-dez. 2020.

¹⁵¹ SIERADZKI, K. *et al.* Heterogeneously vancomycin-resistant *Staphylococcus epidermidis* strain causing recurrent peritonitis in a dialysis patient during vancomycin therapy. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 37, n. 1, p. 39-44, jan. 1999.

¹⁵² BOTH, A. *et al.* Distinct clonal lineages and within-host diversification shape invasive *Staphylococcus epidermidis* populations. *PLoS Pathogens*, v. 17, n. 2, p. e1009304, fev. 2021.

¹⁵³ HUANG, Y. H. *et al.* Molecular characteristics and clinical features of *Staphylococcus epidermidis* healthcare-associated late-onset bacteremia among infants hospitalized in neonatal intensive care units. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, v. 56, n. 6, p. 1214-1225, dez. 2023.

¹⁵⁴ CHERIFI, S. *et al.* Comparative epidemiology of *Staphylococcus epidermidis* isolates from patients with catheter-related bacteremia and from healthy volunteers. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, v. 51, n. 5, p. 1541-1547, 2013.